

利用HiScreen™层析柱和AxiChrom™层析柱对下游单克隆抗体纯化工艺的放大

关键词: 单克隆抗体、Monte Carlo法模拟分析、宿主细胞蛋白、MabSelect SuRe™、Capto™ adhere

摘要

我们开发出并使用了一种非常高效的单克隆抗体纯化方案，在两步法层析工艺中将起始样品的聚体水平从12%降至0.6%，而单体产量达到81%。此工艺包括采用MabSelect SuRe进行捕获步骤，以及采用Capto adhere进行精细纯化步骤。此外，我们还介绍了从基于HiScreen预装柱（5 mL）的小规模工艺放大到在ÄKTApilot™系统上使用AxiChrom柱（500至600 mL）的大规模工艺的线性放大。放大方案是利用实验设计（Design of Experiments, DoE）方法与Monte Carlo法模拟分析的结合来开发的。DoE研究的结果作为模拟研究的输入值，以便验证放大工艺的可靠性。宿主细胞蛋白（HCP）的量从37000降低至1.3 ppm，配体残留也从1.8 ppm降低至可忽略不计。通过确定高产量的稳定参数，过滤步骤也得到了优化。

简介

将小规模研究的优化结果线性放大至中试和大规模工艺的能力是任何成功的工艺开发项目的关键。内在的挑战在于存在的风险，即优化的参数和结果——如提高的产量和纯度——可能无法以可预测的方式从小规模线性放大至

中试或大规模生产的风险。为了克服这些障碍，并确保工艺开发流程有一个更加容易预测且稳定的结果，我们为生物制药的生产开发了一个工艺开发流程，着重于维持优化参数（如产量和纯度）从小规模到中试研究的完整性。

这是一套四个应用文献中的第三个，这一套应用文献旨在为您提供高效的工具和方法以增强有效单克隆抗体的鉴定和生产——从实验室和临床探索阶段到大规模生产。其它的应用文献是：

- 单克隆抗体纯化工艺中蛋白 A 捕获步骤的高通量筛选和优化（28-9468-58）
- 单克隆抗体纯化工艺中复合配基介质精细纯化步骤的高通量筛选和优化（28-9509-60）
- 一种灵活的基于 ReadyToProcess™产品的抗体纯化工艺（28-9403-48）

这里所说的单克隆抗体纯化工艺中的主要挑战是指起始样品中蛋白聚集的发生率高（12%）。在维持基于MabSelect SuRe和Capto adhere介质的两步法层析工艺对纯度和产量的预设标准的同时，这种抗体工艺成功放大了超过10倍。利用包含DoE和计算机的蒙特卡罗法模拟分析的流程对这种从小规模研究中计算出的最佳工艺条件进行进一步的改善和稳定性验证。利用HiScreen柱在小规模阶段开展的DoE研



究产生了捕获和精细纯化步骤的最佳点 (sweet spot) 分析, 其中有关产量和纯度的预设条件得以满足。来自DoE研究的结果随后作为蒙特卡罗法模拟分析的输入值, 以检测两步法层析所获得的最佳条件的稳定性。此流程 (图1) 允许在放大之前对层析条件和工艺稳定性进行快速筛选。

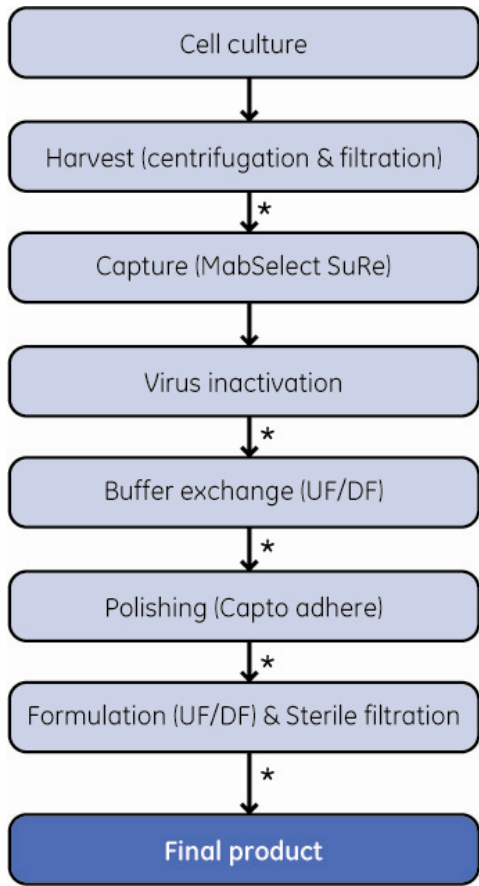


图1. 纯化工艺流程图, 其中包含工艺内样品过滤的步骤以星号 (*) 表示, 过滤是为了降低生物杂质。

材料与方法

在PreDicator™ 预装介质的96孔板上进行的捕获和精细纯化步骤的筛选和优化是按照之前应用文献中的描述开展的(1,2)。

细胞培养

在120 L搅拌罐生物反应器中培养表达目标IgG的CHO细胞, 该生物反应器的工作体积为100 L。培养参数为: 25 rpm (双叶轮), 温度36.8°C, pH 7.1-6.7, 溶氧 (DO) 50%±5%。在培养过程中, pH是由CO₂和碳酸氢钠来控制的。溶氧是由空气和O₂来控制的。培养物中加入水解物、葡萄糖、谷氨酰胺及其它精选的细胞培养添加剂。培养持续时间为20天, 细胞密度峰值为4.5×10⁶ 活细胞/mL, 最终的存活率为28%。

细胞收集

在室温下以4000×g离心20分钟, 收集细胞。离心之后, 上清先由ULTA™ Prime GF (0.6µm, 10"囊式) 过滤, 再由ULTA Pure HC (0.6/0.2 µm, 6"囊式) 过滤。滤出液储存在无菌容器中, 留待进一步的处理。

死端过滤 (NFF)

来自每一个工艺阶段的原料都通过无菌过滤器 (ULTA Pure HC) 过滤, 以确保产物稳定性, 并控制微生物量。滤出液储存在无菌容器中, 留待进一步的处理。

为了衡量整个工艺期间的NFF表现, 在10 psi下运行的恒定压力测试中用每个原料流的样品来考验ULTA Pure HC的47 mm圆盘滤器。膜载量是通过将过滤器数据与一种综合的孔堵塞模型(3)拟合而测定的, 并计算出在30分钟内过滤工艺原料流所需的载量。

层析柱及装柱

AxiChrom 70/300柱自动装在ÄKTA Pilot系统上, MabSelect SuRe和Capto adhere层析柱的柱床高度分别为20.5 cm和14.1 cm。在0.4 M NaCl中检测柱的柱效 (HETP) 和峰不对称性, 其中0.8 M NaCl作为检测物质 (表1)。

表1. AxiChrom 70/300柱中MabSelect SuRe和Capto adhere的装柱参数。

Chromatography media	Bed height (cm)	Volume (mL)	HETP (N/m)	Asymmetry
MabSelect SuRe	20.5	789	8601	1.12
Capto adhere	14.1	543	7711	1.19

层析方法及缓冲液

捕获步骤是利用MabSelect SuRe, 上样量大约为31 g/L, 保留 (接触) 时间为4分钟。MabSelect SuRe的步骤及缓冲液如表2所述。

Capto adhere工艺的步骤及缓冲液如表3所述。上样量大约为60 g/L, 保留 (接触) 时间为5分钟。上样的样品浓度为5 g/L。

所有缓冲液及盐的质量均为分析纯 (p.a.), 所使用的水为双蒸水。

病毒灭活

病毒灭活是将捕获步骤的洗脱液在pH 3.8孵育40分钟。随后加入0.5 M Na₂HPO₄中和洗脱液, 直至pH达到7.0。

表2. MabSelect SuRe捕获步骤的工艺描述

Step	Duration	Buffer	Comment
Equilibration	1 column volume (CV)	20 mM sodium phosphate, pH 7.2	
Load	23 L	N/A	Residence time = 4 min. Load = 31 g/L
Wash 1	5 CV	35 mM sodium phosphate, 500 mM NaCl, pH 7.2	Wash with high salt to remove HCP
Wash 2	1 CV	20 mM sodium phosphate, pH 7.2	Wash without salt for salt-free elution
Elution	5 CV	20 mM sodium citrate, pH 3.7	Typically, elution is finished in 1.5 to 2.0 CV's
CIP	3 CV	500 mM NaOH	Residence time = 15 min
Re-equilibration	5 CV		Until stable pH is reached

表3. Capto adhere精细纯化步骤的工艺描述

Step	Duration	Buffer	Comment
Equilibration	1 CV	50 mM sodium phosphate, 50 mM NaCl, pH 7.0	
Load	6.5 L	N/A	Residence time = 5 min. Load = 60 g/L. Concentration = 5 g/L.
Wash	5 CV	50 mM sodium phosphate, 50 mM NaCl, pH 7.0	Wash to elute product
Elution	20 CV	50 mM sodium phosphate, 250 mM NaCl, pH 6.1	Step to specifically elute bound monomer
Strip	3 CV	100 mM sodium phosphate, pH 3.0	Remaining proteins are eluted from the media
CIP	3 CV	1 M NaOH	Residence time = 15 min
Re-equilibration	5 CV		Until stable pH is reached

交叉流过滤单元操作的优化

交叉流过滤单元 (UF/DF) 是利用Kvick™ Lab Packet系统 (膜面积为0.01 m²) 在ÄKTAcrossflow™系统上优化的(4)。选择30 kDa截留分子量 (NMWCO) 的膜孔径大小让工艺透过流量最大化, 并预防产物损失。

交叉流过滤——捕获步骤后的缓冲液交换 (UF/DF 1)

浓缩/洗滤是利用3个Kvick lab 30 kDa NMWCO (膜的总面积为0.33 m²) 和1个Uniflux™ 10交叉流过滤系统来操作的。原料压力下降控制在1.6 bar (23 psi), 回流阀设为完全打开。样品浓缩至1.2倍, 随后用6.5倍体积的Capto adhere的平衡缓冲液 (50 mM磷酸盐, 50 mM NaCl, pH 7.0) 连续洗滤。系统排干, 并用800 mL洗滤缓冲液冲洗两次, 让产物回收率最大。

交叉流过滤——精细纯化步骤后的制剂 (UF/DF 2)

浓缩/洗滤是利用3个Kvick lab 30 kDa NMWCO装置 (膜的总面积为0.33 m²) 和Uniflux 10交叉流过滤系统来开展的。原料压力控制在1.9 bar (27 psi), 回流阀设为

完全打开。样品浓缩6倍, 随后用7倍体积的制剂缓冲液 (20 mM磷酸盐, 150 mM NaCl, pH 7.0) 连续洗滤, 并进一步浓缩3倍。系统排干, 用250 mL洗滤缓冲液冲洗两次, 让产物回收率最大。

分析方法

通过分析蛋白A层析测定总的IgG浓度。简单地说, 50 µl样品用1 mL HiTrap™ MabSelect SuRe柱吸附, 清洗, 最终用100 mM磷酸钠 (pH 3.0) 洗脱。洗脱峰积分, 并与标准曲线比较, 以获得浓度值。

单体纯度是通过大小排阻层析 (SEC) 来评估的, 将两个Superdex™ 200 5/150 GL柱串联以实现最佳的峰分离。流动相为磷酸盐缓冲液 (PBS), 流速为0.35 mL/min, 分析时间15分钟。每个样品取10 µl上样至柱中分析。

宿主细胞蛋白 (HCP) 水平是利用商业化的anti-CHO HCP抗体 (Cygnus Technologies) 来测定的。实际上, ELISA方法经过Gyrolab Bioaffy 200 HC microlaboratory光盘的改编, 以适合Gyrolab™ Workstation LIF (Gyros AB)。配体泄露测定是利用商业化的ELISA试剂盒 (Repligen公司) 来分析的, 操作步骤与制造商的方案相比略有修改。

蒙特卡罗法模拟分析

用MODDE™软件v8 (Umetrics) 来解释因子设计中获得的数据。此模型随后粘贴到Crystal Ball™ (Oracle公司) 软件中, 通过10000次反复运行来评估不同的稳定性水平。属于某些预设参数的产量和纯度值的概率也经过评估。

结果与讨论

细胞培养和收集

表达单克隆IgG的CHO细胞系在体积为100 L的不锈钢反应器中培养。20天后的表达水平为1.06 mg/mL。在细胞存活率大约为28%时进行细胞收集, 收集方式为离心, 接着通过ULTA Prime GF 0.6µm (预过滤) 和ULTA Pure HC (除菌级过滤) 过滤。收集得到95 g IgG。

使用MabSelect SuRe的捕获步骤

使用因子设计(1)来优化MabSelect SuRe步骤, 最佳点图中的绿色区域 (图2) 代表了所有预设标准都能满足的区域。对于捕获步骤, 设定的标准是产量> 90%, 聚体含量< 15%, 及HCP含量< 70 ppm。根据结果, 使用3.65-3.90的pH值和17-34 g/L的上样量能够满足标准。

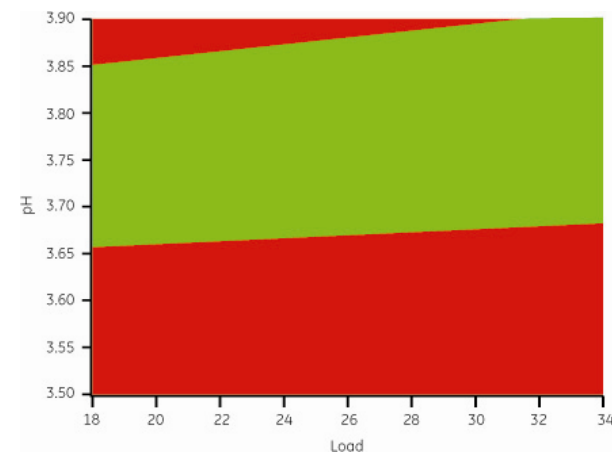


图2. 用下列预设标准作出的捕获步骤的最佳点图: 产量> 90%, 聚体含量< 15%, 及HCP含量< 70 ppm。绿色 = 满足所有标准, 红色 = 满足两个标准。上样量以g/L表示。

蒙特卡罗法模拟分析是用因子设计所获得的优化模型来建立的。这些模拟分析让您以随机的方式用在规定区间内变化的参数来展开计算机实验, 以模拟天然的变异。蒙特卡罗法模拟分析也将分析方法中的标准偏差考虑在内, 从而让它成为一种强大的工具, 来(i) 发现每个工艺步骤的稳定参数范围; 并(ii) 预测工艺的结果。

捕获步骤中的最重要因素被认为是单体产量, 于是我们建立了蒙特卡罗法模拟分析模型, 来研究下列初始范围的单体产量:

- 上样量: 24-27.5 g/L
- 洗涤液中的 NaCl 浓度: 430-470 mM
- 洗脱流速: 140-160 cm/h
- 洗脱 pH: 3.6-3.8

模拟分析预测产量为92.4-95.6% (图3)。随后在计算机上优化这些结果, 将上样量提高至25.7-30.0 g/L的范围, 并将pH降低至3.5-3.7。这些新数值的新模拟获得了产量改善, 其范围缩小至94.7%-96.0%, 从而改善了工艺步骤的稳定性。

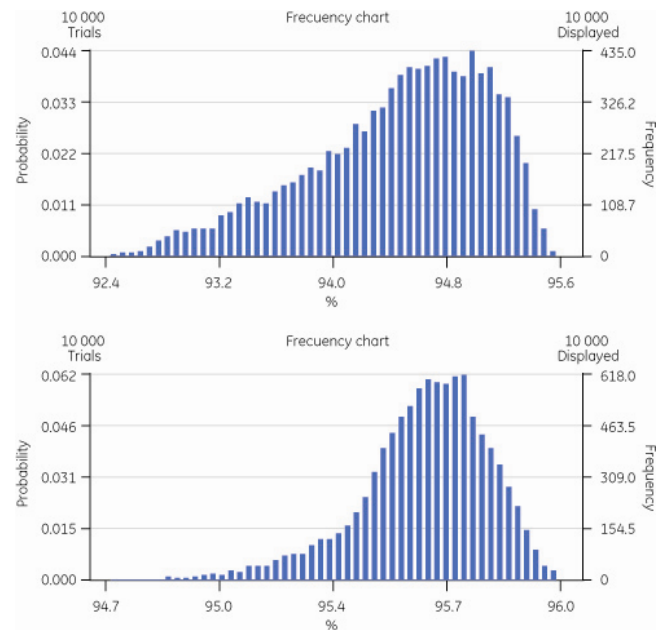


图3. 在计算机优化前 (上图) 和后 (下图), 捕获步骤的影响单体产量的蒙特卡罗法模拟分析。

放大的工艺运行的平均产量为96.2%, 样品中聚体的含量为12%。HCP含量的降低系数大约为1500倍——从36000到24。前三个循环的叠层层析图如图4所示, 它们的上样量是相同的。

在每一个捕获步骤之后立即开展病毒灭活步骤, 将pH降至3.8, 然后在室温下孵育40分钟。随后加入磷酸盐缓冲液将pH调整至7.0, 并过滤混合物。

层析柱: AxiChrom 70/300 (柱高20.5 cm)
 样品: 收集和死端过滤后的31 g/L IgG溶液
 清洗缓冲液1: 35 mM 磷酸钠, 500 mM NaCl, pH 7.2
 清洗缓冲液1: 20 mM 磷酸钠, pH 7.2
 洗脱缓冲液: 20 mM 柠檬酸钠, pH 3.7
 流速: 198 ml/min
 系统: ÄKTA Pilot

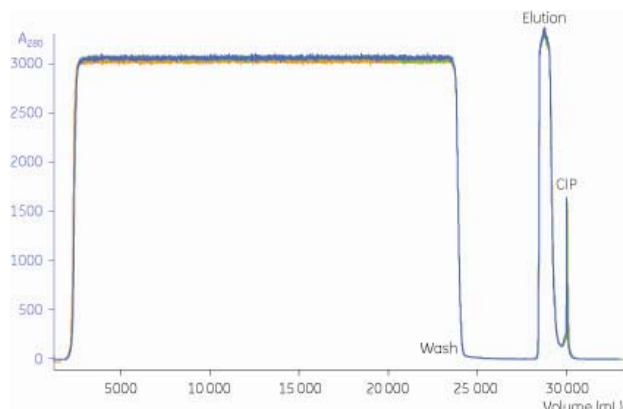


图4. MabSelect SuRe步骤中前三个循环的叠加层析图。三次运行中的上样体积都是相同的。

捕获步骤后的缓冲液交换

来自MabSelect SuRe步骤的4.5 L洗脱液被浓缩至4.0 L工作体积，之后是连续洗滤（6.5倍）。在整个过程中观察到平均73 L/m²/h的高稳透过量（图5）。

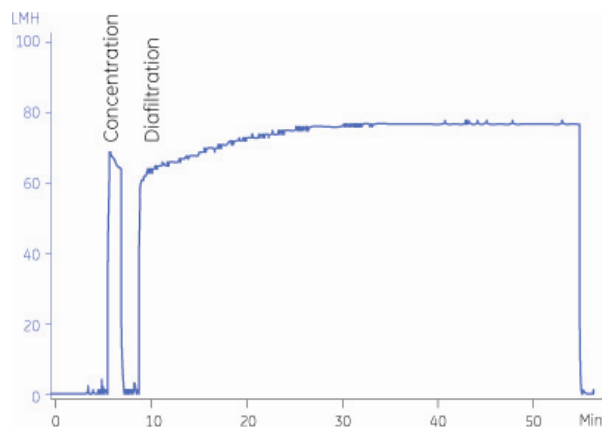


图5. 缓冲液交换的透过流量曲线。在短暂的浓缩之后，入口被转移至洗滤缓冲液槽，并进行6.5倍体积的洗滤。

这步骤在50分钟内的回收率达97.8%（表4）。样品用后续Capto adhere步骤的平衡/洗涤缓冲液稀释至5 g/L。

表4. 缓冲液交换的工艺数据

Unit operation	Buffer exchange
Start volume (L)	4.5
Final volume(L)	5.6
Diafiltration volume (times)	6.5
Start concentration (mg/mL)	20.1
Final concentration (mg/mL)	15.9
Load (g/m ²)/(L/m ²)	275/13.6
Filtration time (min)	50

使用Capto adhere的精细纯化

按照之前的描述开展精细纯化步骤的优化(2)。用下列标准建立最佳点图：单体纯度> 99%；产量> 85%；以及HCP和配体泄露水平可忽略不计。最佳点图（图6）显示了较大的操作空间，在此空间内预设标准得到满足；因此，表示在9%-12.5%的起始聚体浓度下，实现理想的纯度和产量是可行的。

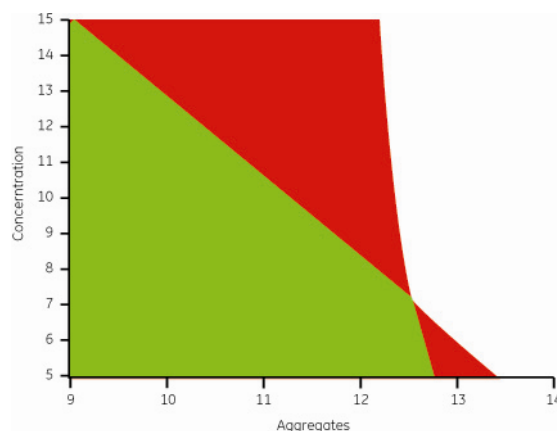


图6. 用下列预设标准作出的精细纯化步骤的最佳点图：产量> 85%；单体纯度> 99%（相当于聚体含量< 1%）。所有标准均满足的区域以绿色显示，红色代表只满足了两个标准的区域，白色代表只满足了一个标准的区域。其它标准为上样量 60 g/L，洗脱pH 6.1以及洗过NaCl浓度为300 mM。

用下列区间开展了精细纯化步骤的蒙特卡罗法模拟分析：

- 聚体：9%-12%（均匀分布）
- IgG 起始浓度：4.5-5.5 g/L（三角形分布）
- IgG 上样量：55-65 g/L（三角形分布）
- 洗脱 pH：6.0-6.2（三角形分布）
- 洗脱的 NaCl 浓度：230-370 mM（三角形分布）

蒙特卡罗法模拟分析的结果为纯度在99.2%-100.1%（相当于聚体含量为0.0%-0.8%），单体产量为82.5-86.7%（图7）。这表明产量是最重要的响应，因为在所有测试的条件下纯度均> 99%。

在这一点，上样量等参数可以提高，使产量有相应的增加，但代价是纯度的略微下降。在这一特定模型中，提高上样量到60-70 g/L的区间，导致产量增加了大约1%（图8）。单体纯度降低至98.9%-99.9%的范围。实现纯度为99.0%或以上的概率为99.98%；因此暗示，就纯度和产量的目标而言，上样量的新范围是可行的。

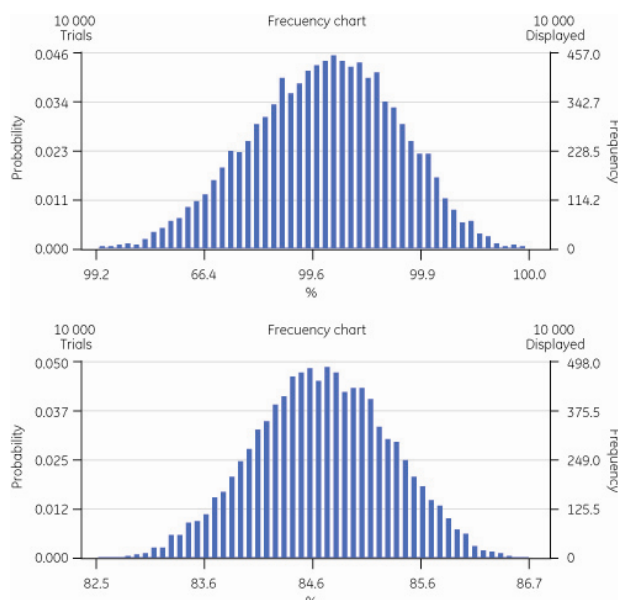


图7. 在计算机优化之前，对Capto adhere步骤的响应单体纯度（上图）和单体产量（下图）的蒙特卡罗法模拟分析。

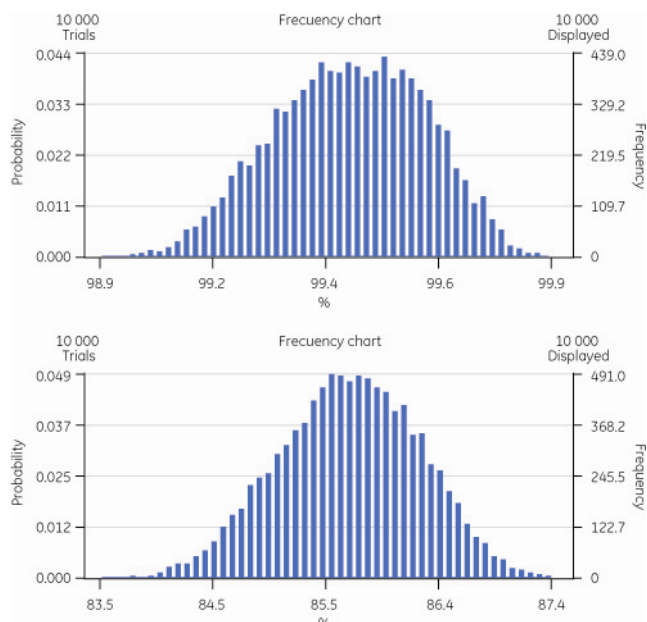


图8. 在计算机优化之后，对精细纯化步骤的响应单体纯度（上图）和单体产量（下图）的蒙特卡罗法模拟分析。

Capto adhere步骤（第二个循环）的典型层析图如图9所示。

在放大工艺中，起始聚体浓度经过一个步骤从12%降低至0.6%（图10）。对于含有如此高水平聚体的样品来说，86%的单体产量算相当高了。

层析柱：AxiChrom 70/300（柱高14.1 cm）
 样品：来自MabSelect SuRe步骤的60 g/L洗滤后
 结合缓冲液：50 mM 磷酸钠，50 mM NaCl，pH 7.0
 洗脱缓冲液：50 mM 磷酸钠，250 mM NaCl，pH 6.1
 流速：109 ml/min
 系统：ÅKTA pilot

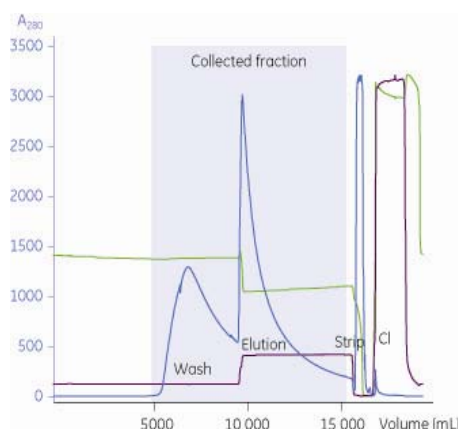


图9. Capto adhere步骤（第二个循环）的层析图。A280曲线以蓝色显示，pH以绿色显示，电导率以棕色显示。

柱：两个串联的Superdex 200 5/150 GL
 样品：10 µl of IgG
 流动相缓冲液：PBS, pH 7.4
 流速：0.35 mL/min
 系统：ÅKTA pilot

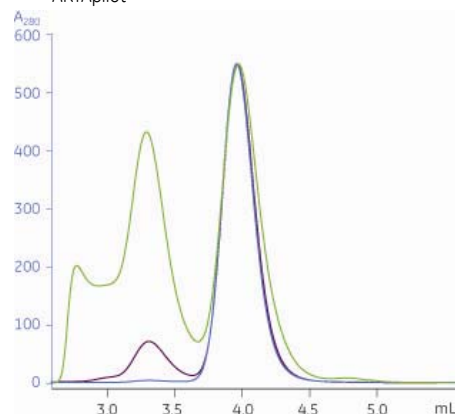


图10. Capto adhere步骤中的单克隆抗体样品的SEC分析：纯化前的样品（紫色），纯化收集组分（蓝色）和strip收集组分（绿色）。曲线以纯化组分的单体峰标准化。

制剂

制剂步骤的工艺性能如图11所示。洗滤过程如下：样品浓缩6倍，随后用7倍体积的制剂缓冲液（20 mM磷酸钠，150 mM NaCl，pH 7.0）连续洗滤，在回收液中加入冲洗体积之后，再浓缩至9倍。在整个过程中透过量相当高（即>100 LMH）。

回收液的产量达99.8%（包括液体的无菌过滤），聚体的比例无明显增加。高效的制剂工艺使过滤时间缩短至1小时内（表5）。

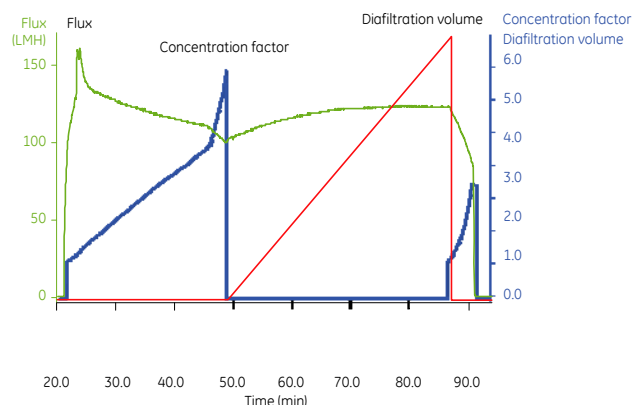


图11. 工艺性能（制剂期间）的图示说明了透过量相对浓缩系数（CF）和洗滤体积的改变。Capto adhere洗脱液被浓缩了6倍，以7倍体积洗滤，然后进一步浓缩了3倍。

表5. 来自制剂运行的数据

Unit operation	Formulation
Start volume (L)	18.3
Final pool volume(L)	2.0
Diafiltration volume (times)	7.0
Start concentration (mg/mL)	2.4
Final concentration (mg/mL)	22.9
Load (g/m ²)/(L/m ²)	133/55
Filtration time (min)	60

死端过滤 (NFF)

所有NFF步骤的小规模载量实验以及如何将所有NFF步骤应用到生物制药生产工艺的简要概览如图12所示。工艺包含了30分钟过滤时间内的体积通量（以膜面积标准化）。蛋白浓

表6. 放大工艺中单体产量、聚体含量、HCP降低和配体残留的总结

Process step	HCP (ppm)	Ligand (ppm)	Aggregate content (%)	Yield (%)
Fermentation	37 000	Not applicable (N/A)	12	
Harvest	37 000	N/A	12	100
MabSelect SuRe (4 cycles)	24*	1.9	12*	96.2*
Buffer exchange	25	1.9	12	97.8
Capto adhere	< LOQ [†]	< LOQ [†]	0.6 [‡]	86.0 [‡]
Formulation and sterile filtration	1.0	< LOQ [†]	0.6	102
Total yield:	80.8			

* 4个循环的平均值

[†] LOQ = 定量水平（HCP为4.6 ng/mL，配体为3 ng/mL）

[‡] 2个循环的平均值

表7. 放大工艺结果的比较分析。蒙特卡罗法模拟分析，优化工艺中来自参考运行的典型结果(1,2)，工艺中每个步骤的产量（表7A）和纯度（表7B）百分比显示如下。

A)				B)			
Chromatography step (yield %)	MabSelect SuRe	Capto adhere	Overall two-step process	Chromatography step (purity %)	MabSelect SuRe	Capto adhere	Overall two-step process
Optimization by DoE	> 95	87.0		Optimization by DoE	10 - 15	0.5	
Monte Carlo simulation	95.1 - 96.0	84.0 - 87.2		Monte Carlo simulation	9.0 - 14.0	0.1 - 1.0	
Scaled up process	96.2	86.0	82.7	Scaled up process	12	0.6	0.6

度和堵塞上样是限制膜载量的因素。在恒定的产物浓度，整个工艺期间的膜载量增加，因为原料经过纯化，不含有能堵塞NFF膜的杂质。相反，更高的产物浓度却产生了更低的产量，因为产物流量的降低。来自Capto adhere柱的洗脱液有着低蛋白浓度和高的膜载量。

纯化工艺只包含利用MabSelect SuRe和Capto adhere填料两个层析步骤（表6）。在层析和过滤之后，单体的总产量达81%。放大的结果与那些优化运行中所获得的相似（表7），蒙特卡罗法模拟分析也证明了应用如此强大的技术来预测放大工艺结果的增效作用。

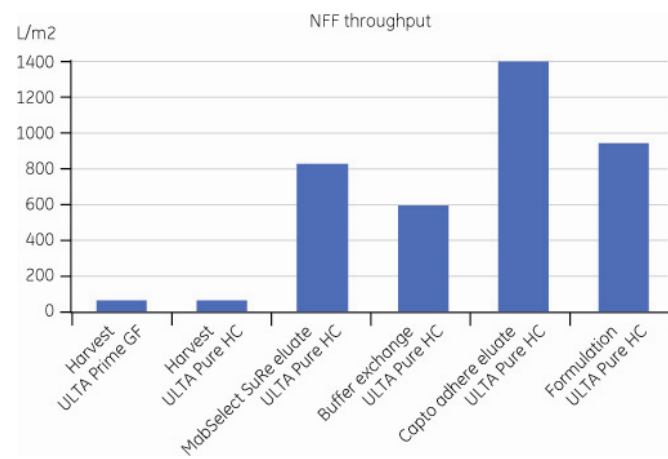


图12. 30分钟的过滤步骤中膜产量以体积载量/膜面积表示。收集过程产生了低的膜载量，因为颗粒和杂质水平高。随后的过滤步骤被产物浓度而不是杂质所限。

结论

我们已经开发出并成功放大了一个单克隆抗体纯化工艺，从PreDictor板的筛选阶段（6 µl）通过小规模（4.7 mL HiScreen预装）层析柱到中试规模（790 mL和543 mL的AxiChrom柱）。尽管起始单克隆抗体样品中聚体的高发率（12%），但我们开发并应用了一种非常高效的纯化方案，在一个步骤中将聚体含量降低至0.6%。

MabSelect SuRe有着高的IgG结合载量，高HCP，和DNA清除及低配体泄漏。Capto adhere能够降低大量的聚体以及HCP、DNA、配体泄漏和病毒(5)。筛选阶段PreDictor板和优化阶段HiScreen预装柱的组合让我们能够筛选巨大的实验空间，而这个空间提供了工艺参数效果的可靠知识；于是，随后开发出高效的放大方案。

代替传统三步法工艺的两步层析方法的使用需要在将样品上样至Capto adhere柱之前，加一个缓冲液交换步骤。尽管如此，本研究中描述的两步方案仍比传统的三步纯化工艺更为高效。利用Kvick引入了快速高效的交叉过滤步骤。此外，制剂步骤经过优化，以降低工艺的持续时间和缓冲液体积，这形成了一种简单快速的方法。

参考文献

1. Application note: High-throughput screening and column optimization of a monoclonal antibody capture step, GE Healthcare, 28-9468-58, Edition AA (2009).
2. Application note: Screening and optimization of aggregate reduction in a MAb polishing step, GE Healthcare, 28-9509-60, Edition AA (2009).
3. Bergander, T. *et al.* High-Throughput Process Development: Determination of Dynamic Binding Capacity Using Microtiter Filter Plates Filled with Chromatography Resin. *Biotechnol. Prog.* 24, 632-639 (2008).
4. Application note: CHO cell supernatant concentration with Kvick lab cassettes, GE Healthcare, 11-0013-62, Edition AC (2006).
5. Data file: Capto adhere, GE Healthcare, 28-9078-88, Edition AA (2007).

订购信息

Product	Quantity	Code no.
PreDictor MabSelect SuRe, 6 µl	4 × 96-well filter plates	28-9258-23
PreDictor MabSelect SuRe, 20 µl	4 × 96-well filter plates	28-9258-24
PreDictor Capto adhere, 6 µl	4 × 96 well filter plates	28-9258-17
PreDictor Capto adhere, 20 µl	4 × 96 well filter plates	28-9258-18
HiTrap Capto adhere	5 × 1 ml	28-4058-44
HiScreen Capto adhere	1 × 4.7 ml	28-9269-81
HiTrap MabSelect SuRe	5 × 1 ml	11-0034-93
HiScreen MabSelect SuRe	1 × 4.7 ml	28-9269-77

相关资料

Data file: MabSelect SuRe	11-0011-65
Data file: Capto adhere	28-9078-88

GE, imagination at work and GE monogram are trademarks of General Electric Company.

ÅKTAcrossflow, ÅKTA pilot, AxiChrom, Capto, HiScreen, HiTrap, Kvick, MabSelect SuRe, PreDictor, ReadyToProcess, Superdex, ULTA, and Uniflux, are trademarks of GE Healthcare companies.

All third party trademarks are the property of their respective owners.

"MabSelect SuRe Ligand Restricted License" and "Cys-rProtein A Ligand Restricted License" are protected by the following patents and equivalent patents and patent applications in other countries: US 5,151,350, US 5,143,844, US 6,399,750, WO 03/00475 and EP 1123389. A free, non-transferable limited license to use this product for internal analytical purposes only accompanies the purchase of the product from a GE Healthcare company and its licensed distributors. Any other use will require a separate license from a GE Healthcare company.

© 2009 General Electric Company—All rights reserved.
First published Sept. 2009

All goods and services are sold subject to the terms and conditions of sale of the company within GE Healthcare which supplies them. A copy of these terms and conditions is available on request. Contact your local GE Healthcare representative for the most current information.

GE Healthcare UK Limited
Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, HP7 9NA
UK

GE Healthcare Europe, GmbH
Munzinger Strasse 5, D-7911 Freiburg
Germany

GE Healthcare Bio-Sciences Corp.
800 Centennial Avenue, P.O. Box 1327, Piscataway, NJ 08855-1327
USA

GE Healthcare Bio-Sciences KK
Sanken Bldg., 3-25-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073
Japan

关于当地办事处的联系信息，请访问
www.gelifesciences.com/contact

GE Healthcare Bio-Sciences AB
Björkgatan 30
751 84 Uppsala
Sweden

www.gelifesciences.com/bioprocess



imagination at work