

HIGH QUALITY & EXPERT

慧德易电子期刊

H&E Electronic Journal

第 108 期

Contichrom 连续流层析在 GLP-1 及胰岛素纯化的应用



2018 年 6 月

第 108 期 Contichrom 连续流层析在 GLP-1 及胰岛素纯化的应用

Contichrom 连续流层析在利拉鲁肽 (GLP-1) 纯化的应用

利拉鲁肽 (Liraglutide) 属于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)，是一种治疗 II 型糖尿病的药物。在所有可用于治疗 II 型糖尿病的药物中，利拉鲁肽已被证明是一种最好的选择，相对于其竞争产品具有诸多优点。因此，该药物的需求仍在持续增加。

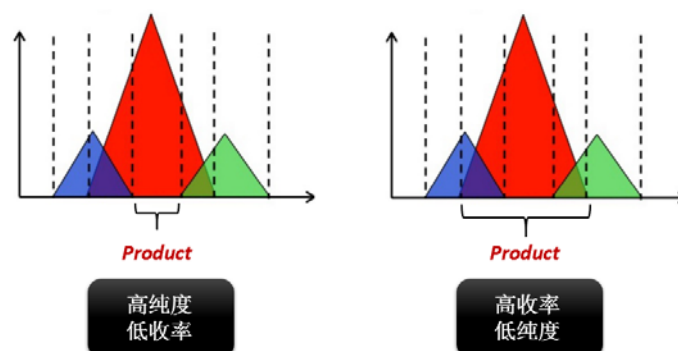


利拉鲁肽属于高附加值药物，目前在国内，已有多家企业进行利拉鲁肽仿制药申报，其中九源基因更是率先获得了临床批件。

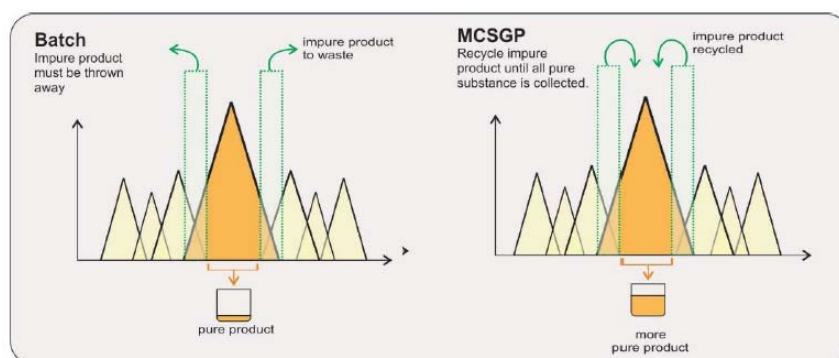
受理号	药品名称	注册分类	申请类型	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日	审评结论
CXSL170 0094	利拉鲁肽 注射液	治疗用生物制品10	新药	2017-10-12	广东东阳光生物制药有限公司	在审评审批中	2017-10-11	
CXSL170 0093	利拉鲁肽 注射液	治疗用生物制品10	新药	2017-09-27	连云港润众制药有限公司	在审评审批中	2017-09-25	
CXSL170 0092	利拉鲁肽	治疗用生物制品10	新药	2017-09-27	连云港润众制药有限公司	在审评审批中	2017-09-25	
CXSL170 0049	利拉鲁肽 原料药	治疗用生物制品7	新药	2017-06-23	重庆派金生物科技有限公司	在审评审批中	2017-06-22	
CXSL170 0050	利拉鲁肽 注射液	治疗用生物制品10	新药	2017-06-23	重庆派金生物科技有限公司	在审评审批中	2017-06-22	
CXSL160 0109	利拉鲁肽 注射液	治疗用生物制品7	新药	2017-02-06	杭州九源基因工程有限公司	制证完毕 - 已发批件	2017-09-27	批准临床

在药品申报过程中，药企均在提高药品质量标准，其中更以纯度标准最具代表性。更高的质量标准，意味着更强的产品竞争力，而且更容易率先通过审批。产品的纯度更高、质量更好，在投入市场后，生产企业在产品定价方面也更占据主动地位。

然而，在蛋白药物精纯过程中，通常很难将目标产物与其性质相近的杂质（如降解物、聚集体、电荷异构体）完全分开，必须在纯度和收率之间做出权衡，两者此消彼长。如何在获得高纯度产品的同时，保证高收率，一直是层析精纯工艺所面临的难点。

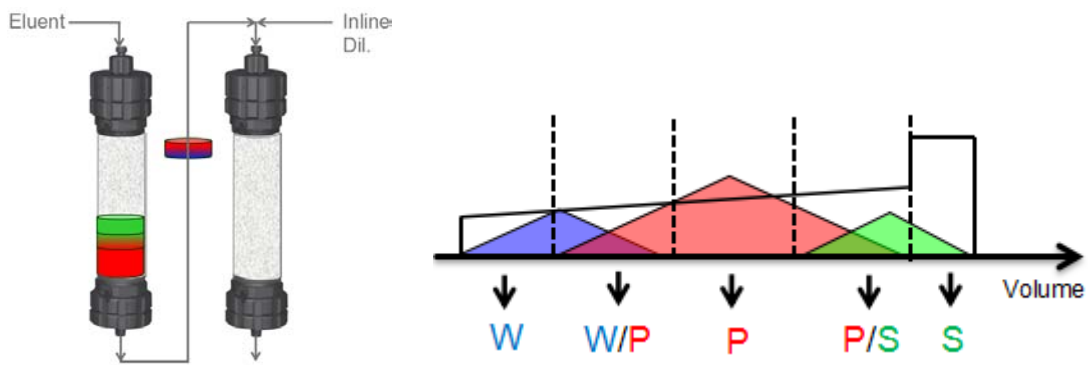


Contichrom 层析系统所特有的 MCSGP 功能（Multicolumn Countercurrent Solvent Gradient Purification），可将目标产物与杂质的重叠部分回收，进行循环式的层析操作，从而最大限度地提纯产品，使得纯度和收率二者兼得。运行 MCSGP 功能时，各 cycle 仅将最纯组分收作目标产物，从而保证了高纯度；各 cycle 均将重叠部分进行回收再上样，从而保证了高收率。



J. Gomis Fons 等依据 3 种不同纯度要求（95%、98%和 99%）采用 Batch 工艺纯化利拉鲁肽，上样体积均为 25% CV，结果表明，纯度要求较低时，产率和收率较高，而纯度要求较高时，由于需要对产品进行更严格的工艺过程控制，产率和收率都明显降低。

J. Gomis Fons 等实施的双柱 MCSGP 工艺，在要求纯度为 99%，收率可达几乎 100%，而且通过提高上样量，还可以进一步提升产率。该项目分别尝试了 1-8 CV 的上样量，并且在上样量为 8 CV 时，仍能保证纯度大于 97%，收率为 99.6%，此时产率为 5.792 kg/(hr·m³ column)。该项目也成功达到了与仿真计算相同的结果。



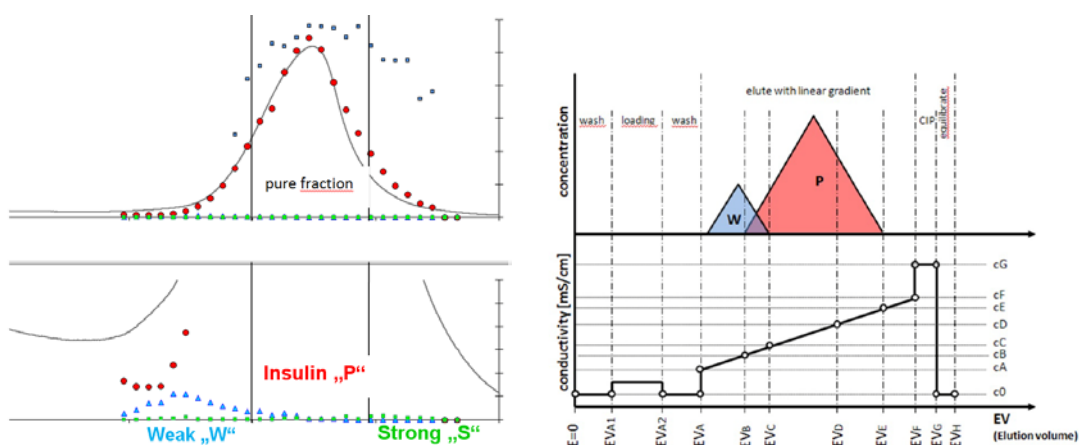
优化后的 Batch 工艺也同时实施,并与 MCSGP 工艺进行了比较,在纯度要求由 95%提升至 99%过程中,MCSGP 对纯度和收率的双促进作用逐渐增强。这表明,所需纯度越高, MCSGP 越具有优势。

该项目由瑞典 Lund University 与 Novo Nordisk A/S 合作完成,文献地址:
<https://lup.lub.lu.se/student-papers/search/publication/8903202>



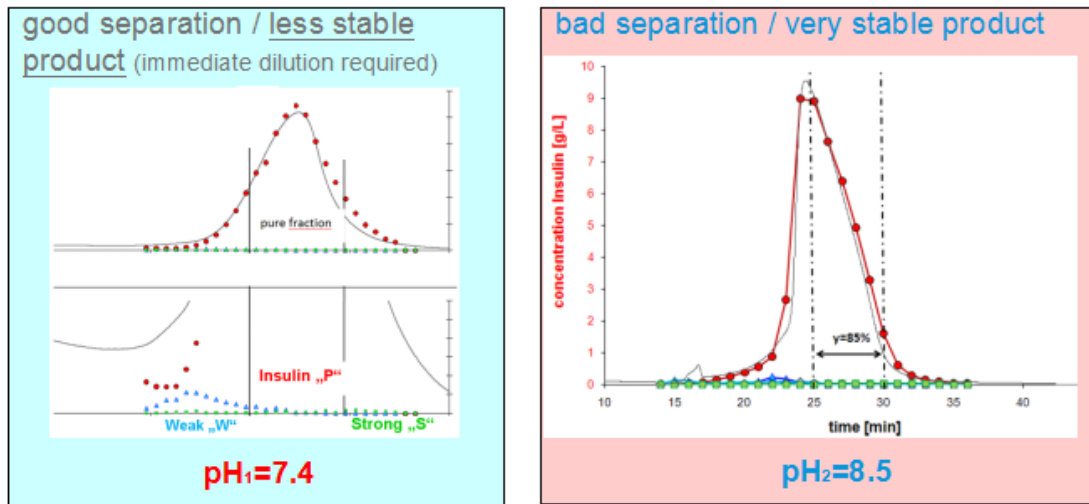
Contichrom 连续流层析在胰岛素纯化的应用

L.Aumann 等通过 Batch 工艺,得出在胰岛素精纯时目标产物与杂质的分布特点。

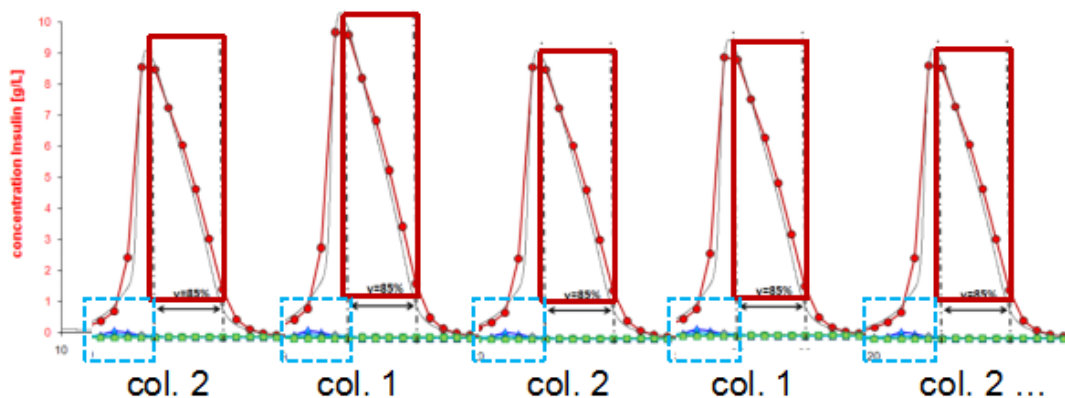


由图可知,在胰岛素精纯阶段,降解物较多,但聚集体几乎没有,要保证产品纯度,应将重点放在去除降解物 (Weak, „W“)。

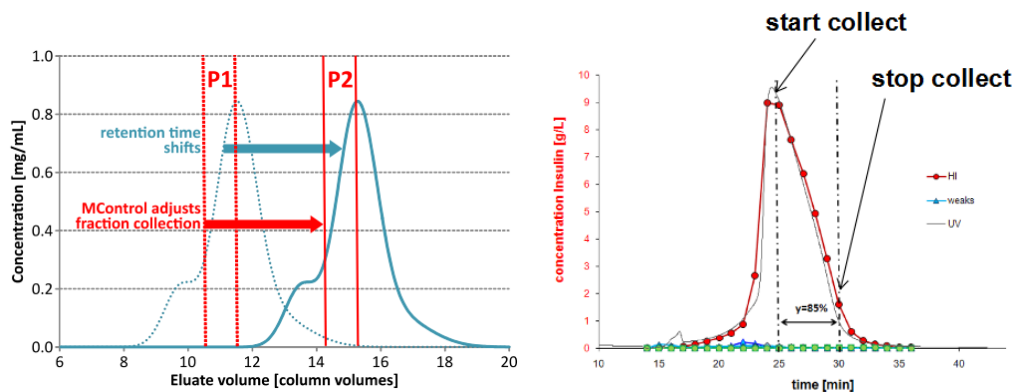
该项目采用不同的 pH 条件进行纯化，发现 pH=7.4 时，分离效果较好，但产品稳定性很差，对产品质量造成影响；当 pH=8.5 时，产品稳定性好，但目标产物与降解物的重叠会加强，影响分离效果。

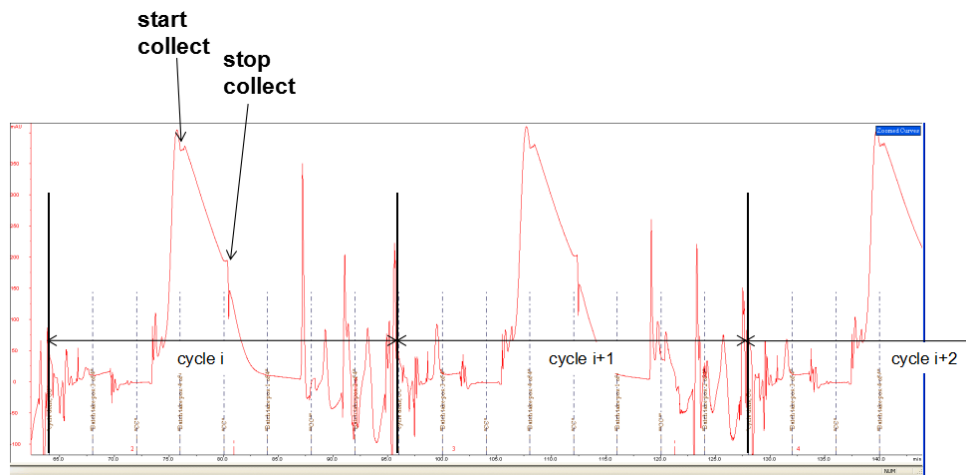


L.Aumann 等采用 MCSGP，在 pH=8.5 时将目标产物与降解物的重叠部分进行回收，不断进行提纯，同时保证了产品纯度和收率。



通过 MCSGP 的子模块 M-Control，可有效克服由于温度、柱效等因素造成的出峰时间迁移，实现智能收集，保证各 cycle 的工艺可控性和可重复性。





结果表明，与 pH=7.4 时的 Batch 相比，在 pH=8.5 时 MCSGP 可使产率提升 3 倍，同时使 Buffer 消耗量降低 60%，并可获得与 pH=7.4 时 Batch 同等的纯度和收率（97%），而且产品质量更加稳定。

该研究由 ETH Zürich 与 ChromaCon 合作完成。

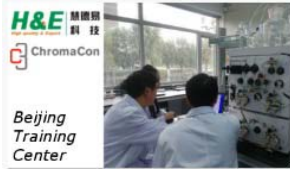


北京慧德易专注于层析领域十余年，现与瑞士 ChromaCon 公司强强联合，将世界领先的 Contichrom Discovery 高通量快速纯化技术及 Contichrom CUBE 双柱连续流层析技术引进中国，并已于 2017 年在北京昌平生命科学园蛋白质药物国家工程研究中心成立慧德易实验室&培训中心，现已成功举办多期连续流技术培训班。



北京慧德易实验室&培训中心可为广大客户提供工艺开发、产品展示及培训服务，欢迎广大客户莅临指导！

PRESS RELEASES | EVENTS



October 27, 2017 | ChromaCon and its partner H&E open a training center in Beijing

Press release. The center will provide courses on automated and continuous chromatography with Contichrom FPLC equipment.



北京慧德易科技有限责任公司

咨询电话：010-59812370/1/2/3

公司官网：www.prep-hplc.com

邮 箱：sales@prep-hplc.com

微信公众号：北京慧德易