

Application News

No. Q115

粒径分布分析
Powder Property Analysis

使用 Aggregates Sizer（带温控功能）进行蛋白质稳定性的加速试验

Accelerated Testing of Protein Stability Using the Aggregates Sizer TC (With Temperature Control)

生物药品在生产、保管和运输过程中，会接触到金属、树脂、玻璃等各种物质，并且药品容器有不同的材质，蛋白质的稳定性会因其发生变化。因此，必须选择适当的材质作为容器。在实际制造工序中，从几种材质中进行选择将提高成本，并且需要长达几个月的时间进行验证。但如果通过加速试验事先选择材质，将有助于提高生物药品生产流程的效率。

在本次分析中，我们使用生物药品聚合体分析系统 Aggregates Sizer TC（带温控功能）（以下简称为 Aggregates Sizer TC）附带的 3 种材质的搅拌盘（PEEK、不锈钢、玻璃），在一定温度下一边施加物理性压力一边监控聚合体生成量，以进行蛋白质稳定性的加速试验。由此可知，不同材质对聚合体产生的不同影响以及评价稳定性时温控的重要性。下文将进行详细说明。

■ 样品和测定方法

Materials and Methods

用 PBS（pH 7.4）对从牛冷冻干燥样品提取的 γ -球蛋白进行制备的 1 mg/mL 溶液样品。

在批量检测池（带温控功能，图 1（c））中将 5 mL 的样品溶液按照 190 次/分钟的频率搅拌 40 分钟后进行测定。本次试验使用了 PEEK、不锈钢（SUS316）和玻璃等 3 种材质的搅拌棒。另外，在加速试验中，使用循环恒温槽，将温度保持在 23 °C、30 °C 或者 42 °C 的任意一个温度下然后测定。

粒径分布以及定量值使用 Aggregates Sizer 的 qLD 法

（Quantitative Laser Diffraction Method），即定量激光衍射和散射法）进行测定。其中，折射率为 1.46~0.10i，密度为 1.37 g/cm³。

■ 结果与评价

Results and Discussion

图 2 为在 42 °C 下使用 PEEK 搅拌盘时粒径分布经时变化的典型示例。由图可知，随着时间变化，聚合体逐渐生成。图 3 为聚合体分析标准的粒径范围 0.2~2 μ m 和 2~10 μ m 内，在 23 °C、经时 40 分钟后的聚合体生成量。比较各个区域的聚合体生成量可知，使用 PEEK 搅拌盘时在 2~10 μ m 区域聚合体生成量最多，而使用不锈钢搅拌盘，在 0.2~2 μ m 区域的聚合体生成量最多。此外，在任一区域，使用玻璃搅拌盘生成的聚合体均为最少。图 4 为使用 PEEK 搅拌盘，在不同温度下的聚合体生成量的比较。由此可知，聚合体生成量受加速试验温度的影响，随温度升高而增加。综上所述，为了合理地评价加速试验时的聚合体生成量，温控极其重要。

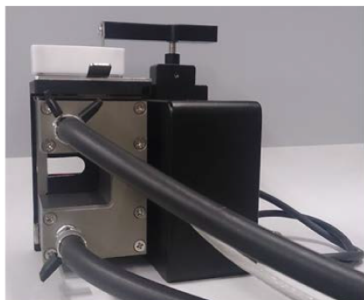
a



b



c



d

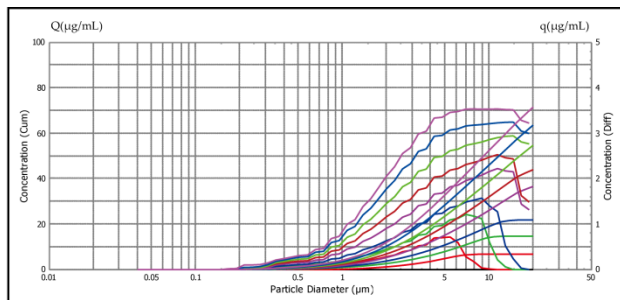


图 1 生物药品聚合体分析系统 Aggregates Sizer TC（带温控功能）
Aggregation Analysis System for Biopharmaceuticals, "Aggregates Sizer TC (with Temperature Control)"
(a) 主机 (b) 循环恒温槽 (c) 批量检测池（带温控功能）(d) 监控画面

(a) Main unit, (b) temperature controlled circulator, (c) batch cell (with temperature control), and (d) monitoring screen

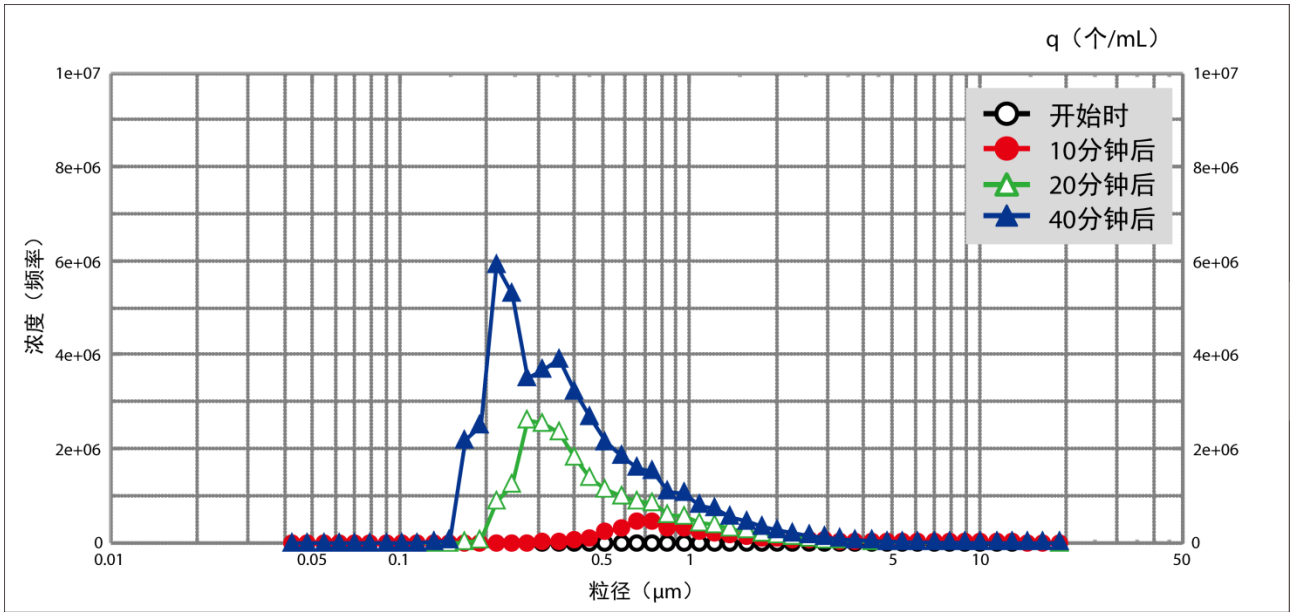


图2 加速试验中聚合体的生成过程 (PEEK, 42°C)
Aggregate Formation over Time During Accelerated Testing (PEEK at 42°C)

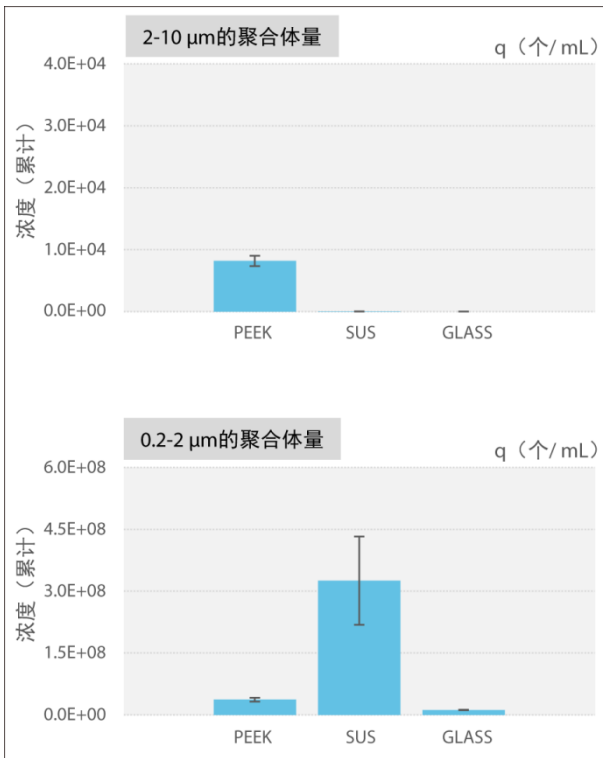


图3 各种材质的各区域内聚合体生成量的比较 (23°C、40分钟后)
Comparison of Aggregate Formation in Each Size Range for Each Stirrer Material (After 40 Minutes at 23°C)

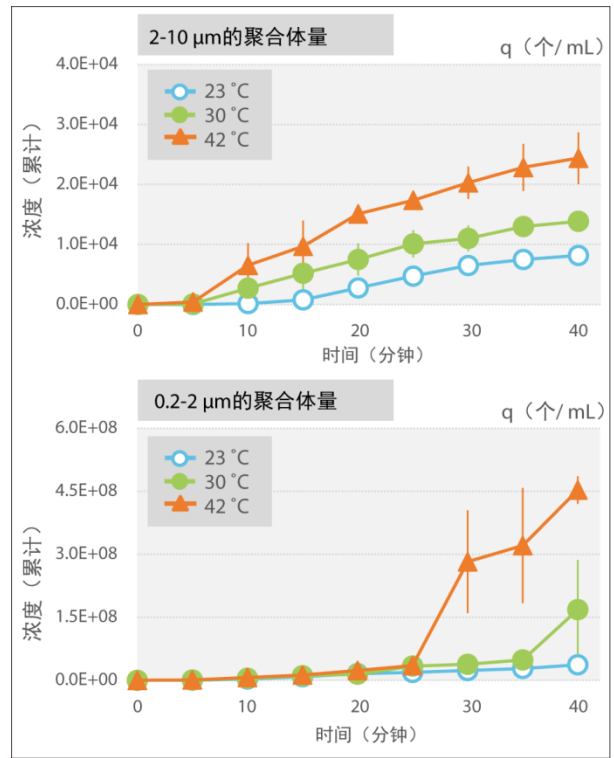


图4 在各温度下聚合体生成过程的比较 (PEEK)
Aggregate Formation over Time at Each Temperature (PEEK Stirrer)