

## PharmPrep™ P Sorbent

クロマト用ハイパフォーマンス球状シリカ

PharmPrep™ P Sorbent は最新のシリカ製品です。粒子形は球状で、粒子径として 10 µm と 20 µm の 2 種類の粒子径のものをご提供いたします。100 Å (10 nm) の孔径を持ったこれらの新たな充填剤は、インスリンのようなペプチドや、抗生物質やホルモン剤のようなその他のバイオ医薬品・医薬品の API のポリッシング工程に適しています。

この高多孔質シリカはスプレードライによって製造されます。製造工程はすべて当社内にあり、高度な品質水準と規制へのコンプライアンスを確保しつつ、バッチ間差なく一定の純度で製造できます。



## 分取液体クロマトグラフィー

分取液体クロマトグラフィー (LC) 用の PharmPrep™ P Sorbent は球状の、多孔質シリカ充填剤で、以下の特徴を持っています。

- バッチ間の再現性に優れた均質なシリカゲルマトリクス
- 高性能で高い充填安定性を可能とする狭い粒度分布
- 再現性のある比表面積と細孔径分布
- 機械的強度安定性
- 一般的に高い製造品質と再現性
- 背圧が低い

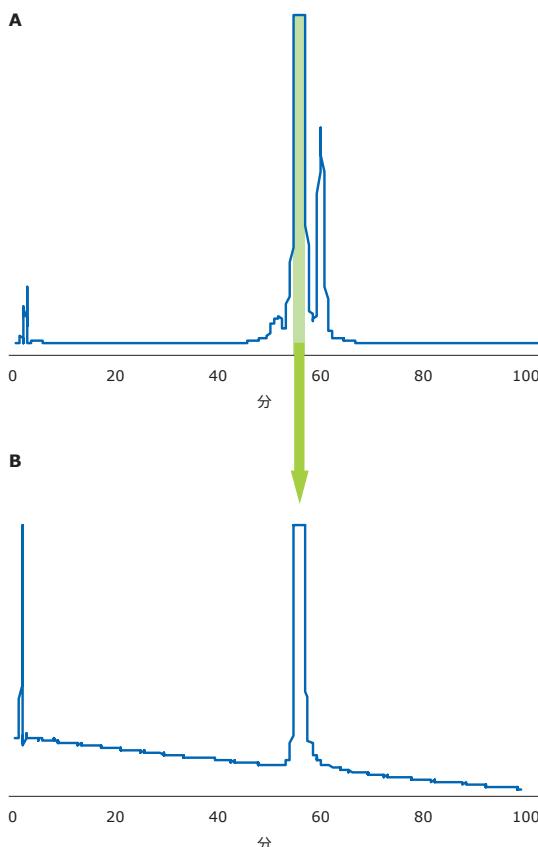
## メリット

- ペプチドの精製工程における高い生産性
- 優れた負荷容量と分離性能
- 広い比表面積
- 多数回のカラム充填においても再現性の高い精製工程
- 高い機械的強度安定性による長い寿命
- 優れた化学的安定性

## インスリンのポリッシング

図 1 に示すように、PharmPrep™ P Sorbent は、インスリンと主な不純物であるインスリン・デスマミド体を完全に分離することができます。

PharmPrep™ P Sorbent を用いたこのポリッシング工程により、最終的に 99.8% という非常に高いインスリンの純度が達成できます。通常の負荷量はカラム容積 1 リットルあたり粗精製インスリン 8 g で、これは固定相 1 kg あたり 15 g に相当します。



## PharmPrep™ P 100 RP-18e、10 μm の粗精製ヒトインスリン（純度 90%）のポリッシングのためのクロマトグラフ条件

仕様	
カラムサイズ	250 × 4.6 mm
移動相	A: 0.1 M (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 7.3
	B: 0.1 M (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 7.3 /ACN 50/50 (v/v) (グラジエントモード、65% A → 30% A、100 分)
流量	1.325 mL/min
温度	25°C
検出	UV 214 nm
注入量	100 μL
サンプル	水 +0.1% TFA に溶解された粗精製組み換えヒトインスリン 18 mg/mL

図 1.  
(A) PharmPrep™ P Sorbent による分離精製工程  
(B) インスリン分画の工程内管理

## PharmPrep™ P 100 RP-18e および RP-8e、10 μm Sorbent

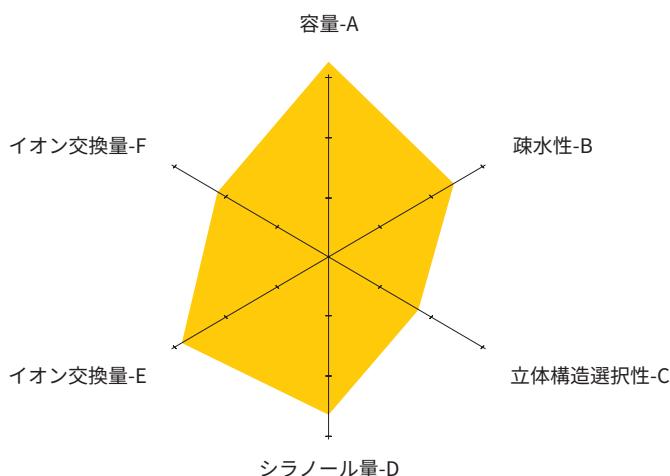
- 高分離性能
  - 高流量
  - 高負荷受容量
  - 高スループット
- ... そしてインスリンの純度 99.8%

### 高分離性能

固定相の物理的・科学的特性をコントロールすることは重要ですが、総合的なクロマトグラフィーの特徴づけによってのみ一貫したハイレベルの再現性を実現します。選択性を特徴づけるために、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) をリードするサイエンティストたちによりさまざまなアプローチが適用されてきました。

「田中試験」は業界標準の試験法として世界的に確立されているもので、HPLC カラム間の選択性と性能の差を評価します。これらのカラム・パラメータは、特定の分離に適した HPLC カラムを効果的に選択することで知られており、カラム間の比較を容易にするものです。

容量、疎水性、立体構造選択性、および親シラノール基特性を表すために 7 種類の組合せの物質が選択され使用されています。溶媒の品質を容易に認識するために、これらのパラメータの値を六角形の 6 本の軸上に表しています。六角形が均整のとれたものとなり面積が広いほど、クロマトグラフ特性の総和において固定相のバランスがよりとれていることになります。



### 説明

A	容量	$k'$ (ベンチルベンゼン)	9.52
B	疎水性	$\alpha$ (ベンチルベンゼン / ブチルベンゼン)	1.54
C	立体構造選択性	$\alpha$ (トリフェニレン / o- テルフェニレン)	1.63
D	シラノール量	$\alpha$ (カフェイン / フェノール)	0.36
E	イオン交換容量	$\alpha$ (ベンジルアミン / フェノール) pH 7.6	0.08
F	イオン交換容量	$\alpha$ (ベンジルアミン / フェノール) pH 2.7	0.26

図 2.

PharmPrep™ P 100 RP-18e、10 μm に対する田中式六角形<sup>1</sup>

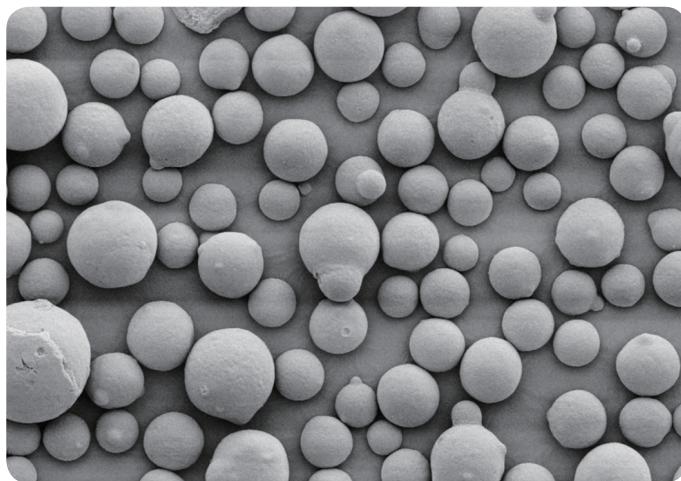
1. 田中教授、京都工芸繊維大学、*J. Chromatogr. Sci.* Vol. 27 (1989) 725.

## 機械的強度安定性

PharmPrep™ P 100 RP シリカは、優れた機械的強度安定性を特徴とします。このため、カラムの充填に用いられる充填方法の種類（減圧吸引、またはダイナミック・アキシャル・コンプレッション (DAC)）に制約がありません。

PharmPrep™ P Sorbent は最高の機械的強度安定性を備え、300 bar まで繰り返しの充填／取り出しの手順を可能とします。溶出時の圧力は繰り返しの充填後にわずか 4 bar の圧力差を示すのみであり、粒子の細かい粉碎によるカラムフリットの詰まりがないことを示します。

A



50 ~ 350 bar の機械的圧力による圧縮とともに充填を 10 回繰り返した結果が図 3 に示されています。

図 4 は、同じシリカゲルによる 10 回の繰り返しの充填後の溶媒圧力の傾向を示しています。

B

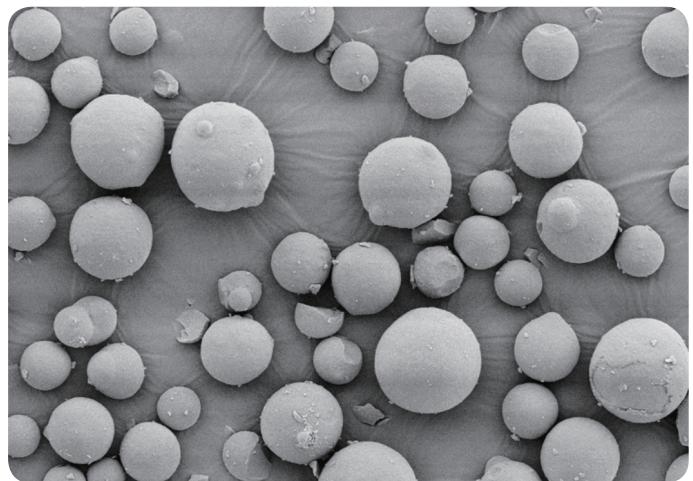


図 3.

(A) 充填前、(B) 充填を 10 回繰り返した後。

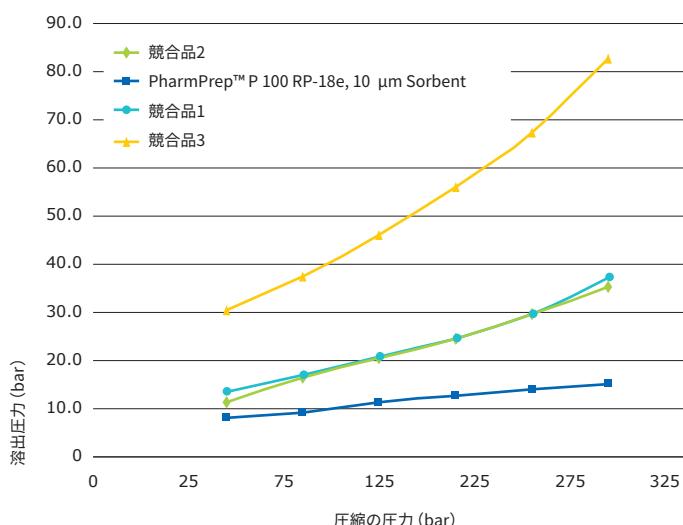


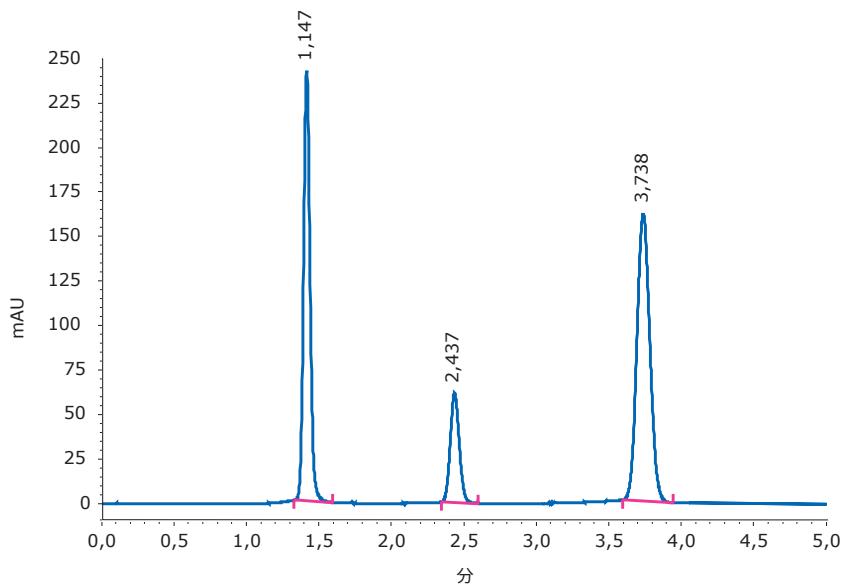
図 4.

同じシリカゲルによる 10 回の繰り返しの充填後の溶媒圧力。

## 充填

PharmPrep™ P Sorbent は各種のカラムに高効率で充填できます。アセトンをスラリー液として通常のダイナミック・アキシャル・コンプレッション (DAC) 技術を用いた場合、そのカラム効率は内径 5 cm のカラムで 45,000 N/m を上回ります。減圧吸引による充填も可能です。同じ内径 5 cm のステンレススチール製カラムで充填床の圧縮後にスラリー液を減圧除去しても、同様のカラム効率が得られました。

### PharmPrep™ P 100 RP-8e、10 µm Sorbent の DAC 充填



試験化合物	N/m	Asym
ウラシル	25.427	1.11
アセトフェノン	39.208	1.06
トルエン	46.421	1.08

カラム寸法	内径 50 mm × 225 mm
スラリー	アセトン 800 mL
圧縮	40 bar
溶離液圧降下	30 bar
溶離液	ACN/H <sub>2</sub> O 75/25

図 5.

PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 µm Sorbent を内径 5 cm カラムにダイナミック・アキシャル・コンプレッション (DAC) 充填

## ハイスループット

アセトニトリル / 水 75/25 v/v の混合溶出液での運転で非常に緩やかな圧力の上昇と共に増大する流量により、プロセスのスピードアップが可能となっています。

### 高流量 → 高スループット → 高生産性

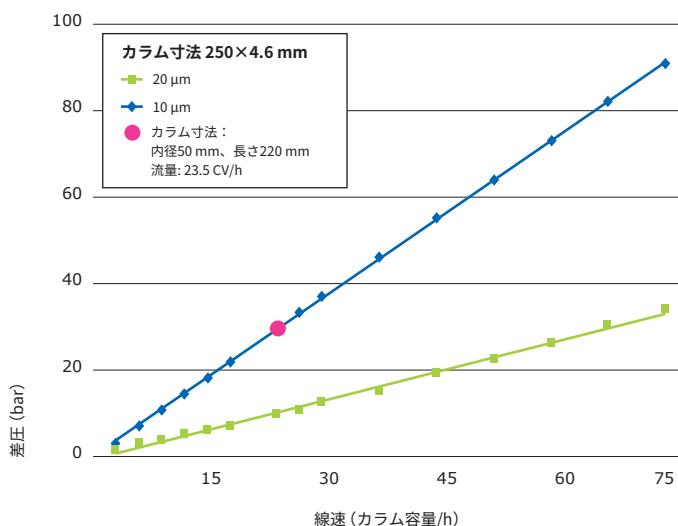


図 6.

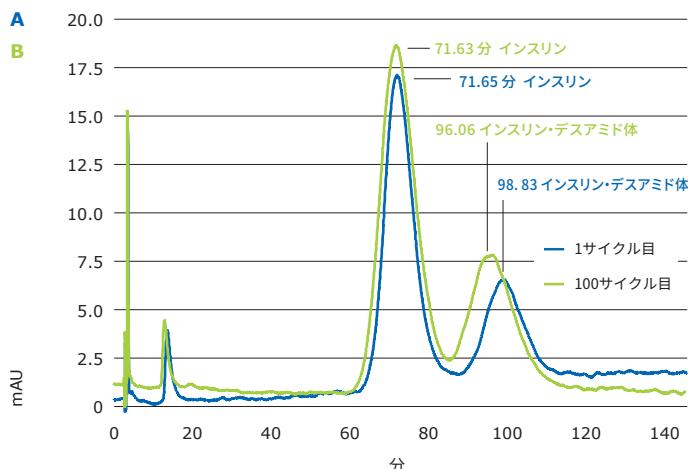
PharmPrep™ P 100 RP-18e (10 µm および 20 µm) Sorbent の圧力と流量の関係

PharmPrep™ P 100 Sorbent の背圧は高流量の場合でも非常に低圧です。

## 化学的安定性

厳しい条件下における長期の安定性は、PharmPrep™ P Sorbent の長い寿命を可能とするものです。充填剤の長い寿命により良好な生産性が実現されます。

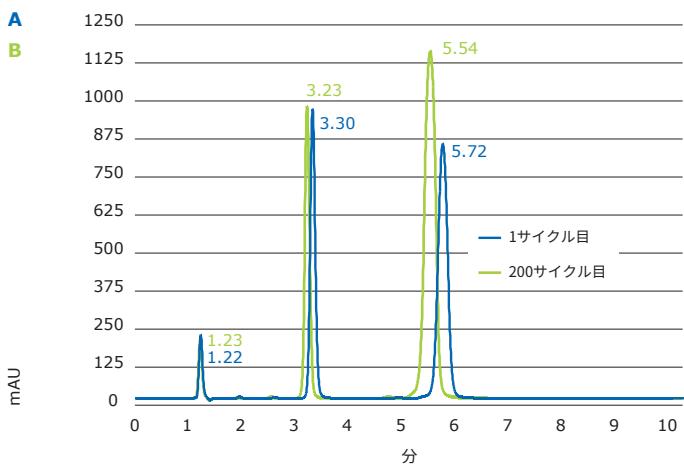
充填剤を交換せずに多くの生産サイクルを実施すればコスト削減になります。お客様は、低生体分子の生産のためだけにではなく、新たな充填カラムをプロセスに導入することにより安定したプロセスを中断したくないはずです。



	遺伝子組換えインスリン	遺伝子組換えインスリン・デスマミド体
(A) 開始時の CIP 試験	71.6 分	98.8 分
(B) 0.1 N NaOH/EtOH 50/50 (v/v)、100 カラム容量後	71.6 分	96.1 分

図 7.  
0.1 M NaOH によるアルカリ条件の CIP

PharmPrep™ P 100 はアルカリ性溶液による定置洗浄 (CIP) 条件に十分耐えます。図 7 はインスリンとデスマミド体分離の実際の CIP の例ですが、アルカリに対する耐久性を実証しています。また図 8 に示すように、PharmPrep™ P シリカは、強力な酸性条件にも耐えうる堅牢性を備えています。



(A) アントラセン／トルエンの 1 サイクル目	2.17
(B) アントラセン／トルエンの 200 サイクル目	2.16

図 8.  
pH 2 での安定性

## 製造

PharmPrep™ P シリカを生産しているドイツのゲルンスハイム工場は、DIN ISO 9001 および DIN ISO 14001 に準拠しており、また GMP 関連の手法が複数採用されています。

- 信頼性が高く、よく管理された生産プロセス
- クロマトグラフィーについて 100 年以上ものノウハウがあります。
- 当社はクロマトグラフィー用シリカゲルの世界最大の専門メーカーです

- 大きなバッチサイズ
- 単一のソース、グラム単位からトン単位までの、お客様のニーズに合わせた梱包サイズ
- メルクのシリカ充填材料は、分析用から生産スケールまで、HPLC、SFC、および SMB における最高の需要にお応えするよう設計されています。

## 物理的および化学的データ

パラメータ	範囲	標準値	方法	
<b>PharmPrep™ P Si100 Sorbent</b>				
粒度分布	$10 \mu\text{m} d_{50}$ $20 \mu\text{m} d_{50}$ $d_{90}/d_{10}$	$10\text{--}13 \mu\text{m}$ $15\text{--}20 \mu\text{m}$ $\leq 2.5$	$d_{50}$ $d_{50}$ $d_{90}/d_{10}$	$10 \mu\text{m}$ $18 \mu\text{m}$ $\leq 2.5$
比表面積	$320\text{--}400 \text{m}^2/\text{g}$	$370 \text{m}^2/\text{g}$		
比細孔容積	$0.8\text{--}0.9 \text{mL/g}$	$0.8 \text{mL/g}$	塩基性シリカゲルの $\text{N}_2$ 吸着 (BET 法)	
平均細孔径	$10 \text{nm}$	$10 \text{nm} (100 \text{\AA})$		
金属イオン含有量	$\text{Na} \leq 25 \mu\text{g/g}$ $\text{Al} \leq 50 \mu\text{g/g}$ $\text{Fe} \leq 25 \mu\text{g/g}$	$\text{Na} \leq 2 \mu\text{g/g}$ $\text{Al} \leq 20 \mu\text{g/g}$ $\text{Fe} \leq 2 \mu\text{g/g}$	ICP-MS	
効率	$\geq 18000 (\text{N/m}) (10 \mu\text{m})$	$25000 (\text{N/m})$	2-ニトロトルエン、n-ヘプタン /1,4-ジオキサン 99/1 (v/v)、流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	
圧力	$\leq 25 \text{bar} (10 \mu\text{m})$ $\leq 10 \text{bar} (20 \mu\text{m})$	$10 \text{bar}$ $4 \text{bar}$	n-ヘプタン /1,4-ジオキサン 99/1 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	
<b>PharmPrep™ P 100 RP-18e sorbent</b>				
カーボン	17% – 21%	20%	元素分析	
効率	$\geq 20000 (\text{N/m}) (10 \mu\text{m})$	$30000 (\text{N/m})$	トルエン、アセトニトリル /水 75/25 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	
圧力	$\leq 40 \text{bar} (10 \mu\text{m})$ $\leq 25 \text{bar} (20 \mu\text{m})$	$10 \text{bar}$	アセトニトリル /水 75/25 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	
選択性アルファ (フェノール / ピリジン)	$\geq 1.8\text{--}\leq 3.0$	2.5	アセトニトリル /水 70/30 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分	
容量比 (3-ニトロアセトアニリド)	2.9 – 3.9	3.4	アセトニトリル /水 70/30 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分	
<b>PharmPrep™ P 100 RP-8e sorbent</b>				
カーボン	11% – 14%	13%	元素分析	
効率	$\geq 20000 (\text{N/m}) (10 \mu\text{m})$	$30000 (\text{N/m})$	トルエン、アセトニトリル /水 75/25 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	
圧力	$\leq 40 \text{bar} (10 \mu\text{m})$	$25 \text{bar}$	アセトニトリル /水 75/25 (v/v)、 流量 : 1.3 mL/分、 250 × 4.6 mm カラム	

## ご注文情報

製品名	製品番号
PharmPrep™ P Si100, 10 µm シリカ Sorbent	119681
PharmPrep™ P Si100, 20 µm シリカ Sorbent	119682
PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 µm シリカ Sorbent	119132
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 µm シリカ Sorbent	119995
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 µm シリカ Sorbent	119996
<b>プレパック (ready-to-use) HPLC カラム</b>	
スカウトカラム 250 × 4.6 mm PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 µm シリカ Sorbent	120594
スカウトカラム 250 × 4.6 mm PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 µm シリカ Sorbent	120571
スカウトカラム 250 × 4.6 mm PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 µm シリカ Sorbent	120572
HIBAR® プレパックカラム 250 × 25 mm PharmPrep™ P RP-8e, 10 µm シリカ Sorbent	120588
HIBAR® プレパックカラム 250 × 25 mm PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 µm シリカ Sorbent	120573
HIBAR® プレパックカラム 250 × 25 mm PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 µm シリカ Sorbent	120574
HIBAR® プレパックカラム 250 × 50 mm	ご要望時

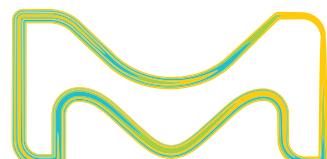
HIBAR® プレパックカラムとスカウトプレパックカラムは優れた成果と再現性の双方を実現するため、厳格に管理された条件のもとで製造されています。各充填カラムは分析証明書とともに提供されます。

### バリデーションキット

PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 µm シリカ Sorbent 別ロット 3 種、3 × 100 g のパッケージ	1.19132.0003
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 µm シリカ Sorbent 別ロット 3 種、3 × 100 g のパッケージ	119995.0003
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 µm シリカ Sorbent 別ロット 3 種、3 × 100 g のパッケージ	119996.0003

**【ご注意】**本データシートに掲載されている製品は、食品衛生法への適合を確認していないため、食品製造用途には使用できません。

詳細情報につきましては弊社ウェブサイト  
[MerckMillipore.com](http://MerckMillipore.com) をご覧ください。



Facebookもチェック

最新の技術情報やWebinar・イベント情報を配信!



メルク プロセスソリューションズ

本紙記載の製品構成は諸般の事情により予告なく変更となる場合がありますのでご了承ください。本文中のすべてのブランド名または製品名は特記なき場合、Merck KGaA の登録商標もしくは商標です。本紙記載の内容は 2017 年 12 月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and Millipore are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved. Original is Lit. No. DS2245ENMM Ver. 2.0

## メルク株式会社

ライフサイエンス プロセスソリューションズ事業本部

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報はこちら [www.merckmillipore.jp](http://www.merckmillipore.jp)

製品・技術に関するお問合せ : PStechservice\_JP@merckgroup.com

注文に関するお問合せ : PScommercialservice\_JP@merckgroup.com

Tel: 03-4531-1143