

## AN-170 蛋白聚集

### 概述

在蛋白质溶液中聚集已被证明有有害的影响。对于较大的聚集体，可以测量这些聚集体，但是在 0.150 nm 至 2 微米范围内的较小聚集体具有很难量化。Nicomp 动态光散射(DLS)技术可以证明聚集体的存在，但不能提供任何关于聚集体绝对浓度的信息。

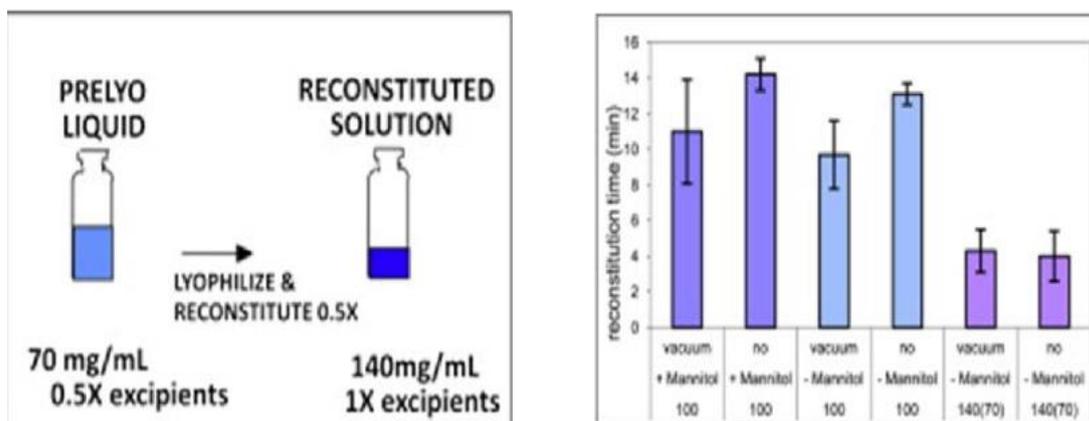
### 讨论

生物治疗药物已被证明容易诱导产生抗药物抗体(ADA)。证据表明，蛋白质聚集具有增强免疫原性的能力，因此增强了对蛋白质单体形式的免疫反应生物治疗蛋白的制造商通常通过一系列步骤准备注射用药物，例如：

1. 蛋白质合成与纯化
2. 在运输过程中为了稳定而进行冻干
3. 注射前的复溶

虽然冻干的好处是可以稳定蛋白质以供运输，但目前还不清楚冻干蛋白质在复溶后是否会恢复到其单体状态。如果少量的蛋白质在这一过程中聚集，就有可能引起患者对治疗过程的免疫反应。

开发一种简单的方法来测定复溶后大小与浓度的直方图形式的聚集程度，将能够在配制过程中筛选这些药物，以确保在复溶后导致单体释放而不会产生大量的聚合。



在图 1 中，显示了种群在 200nm 处的疫苗的分析。在约 300nm 处清晰可见聚集。这三次测试清楚地表明，样品在 200nm 处的损耗伴随着在 300nm 处的峰值的增加。

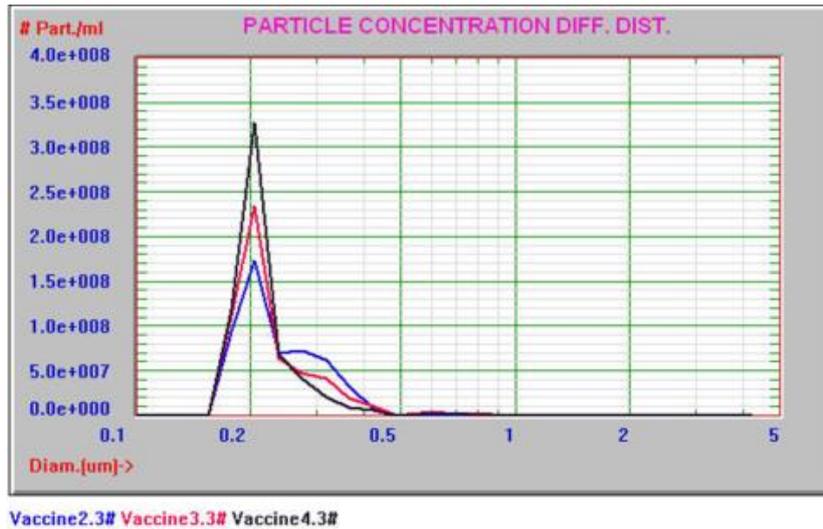


图 1: 疫苗在 300nm 处产生聚合

从图 2 可以看出，在大约 600nm 处也可见聚集现象。需要注意的是，样品在 200nm 处的浓度是 600nm 处聚合体浓度的 10 万倍。

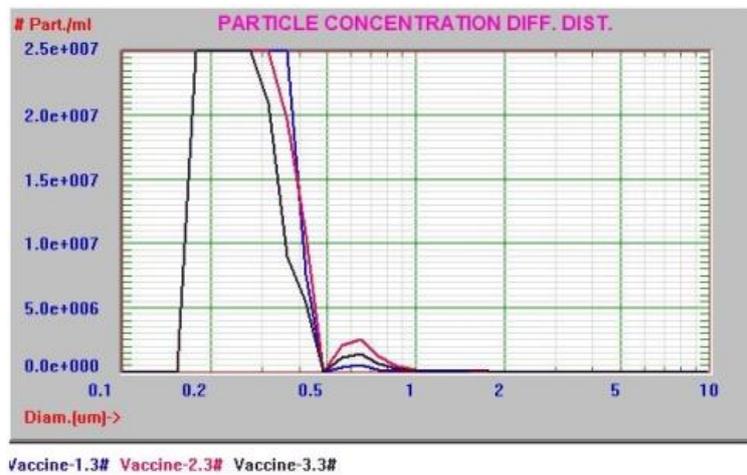


Figure 2: Vaccine with aggregates at 600nm.

图 2: 疫苗在 600nm 处产生了聚合

图 3 显示了更准确的浓度测量结果，可以通过更改显示比例来进行。从该图可以看出，疫苗 2 在 600nm 处的聚集体浓度是疫苗 1 的 5 倍。

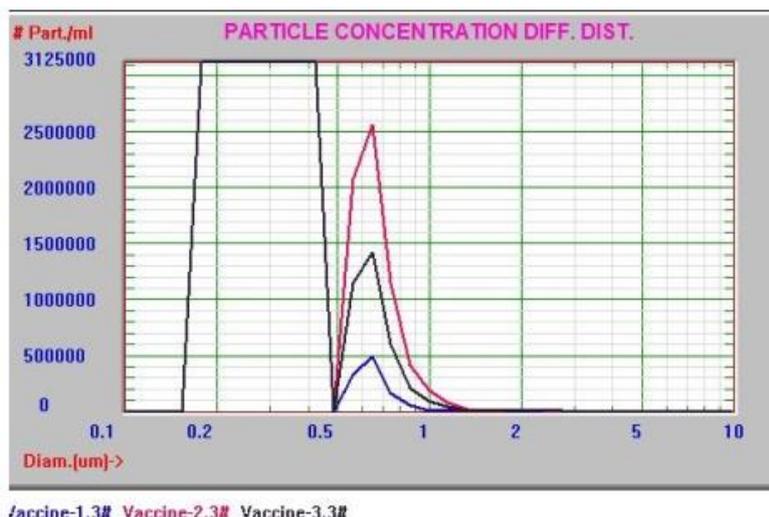


图 3: 疫苗 1 VS 疫苗 2

有了这些信息，就有可能确定这种疫苗制备的最佳配方条件，以避免聚集和减少对治疗产生不必要的免疫反应的风险。

最后的图表显示了另一组分析，表明一些蛋白质即使在  $5\ \mu\text{m}$  处也会表现出较低的聚集水平，而实际浓度可能相对于天然蛋白很低，从而避免被其他方法检测到。

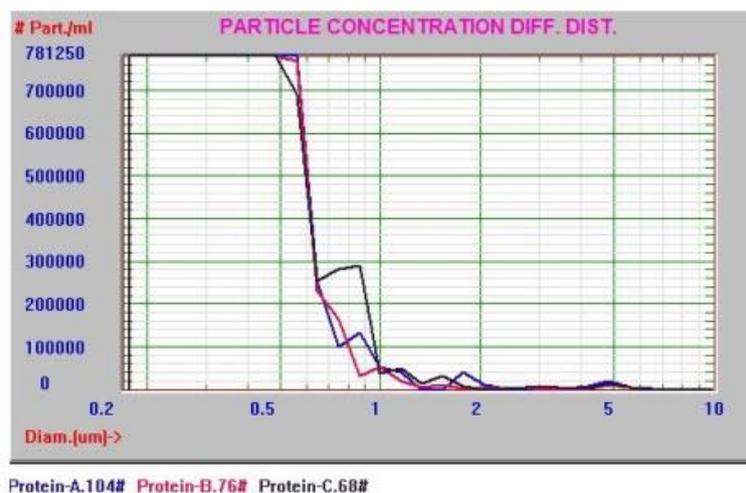


图 4: 在  $5\ \mu\text{m}$  处还有少量的聚合

Particle Sizing Systems  
8203 Kristel Circle, New Port Richey, FL 34668

Phone: +1 727•846•0866 | Fax: +1 727•846•0865

Website: [www.pssnicomp.com](http://www.pssnicomp.com)

E-mail: [sales@pssnicomp.com](mailto:sales@pssnicomp.com)