

无机吸附 层析填料

PharmPrep™ P 吸附剂

新型高性能球形硅胶填料

PharmPrep™ P 吸附剂是默克的硅胶吸附剂系列的最新产品。其颗粒为完美的球形，有两种粒径：10 μm 和20 μm 。这些新型吸附剂的孔径为100 Å (10 nm)，非常适合用于短肽（如胰岛素）和其他生物制药、制药API（如抗生素和荷尔蒙）的纯化步骤。

这种高孔隙度硅石以喷雾干燥方式生产。由于默克完整执行整个制造过程，因此各批纯化质量始终如一，确保优异的质量标准和遵从法规。



制备型液相层析

制备型液相层析 (LC) 的 PharmPrep™ P 吸附剂是球形、多孔的硅胶载体，特性为：

- 均匀、同质的硅胶基质，具有优异的批间再现性
- 粒径分布窄，使填料拥有高性能和高填充稳定性
- 可再现的比表面积和孔隙尺寸分布
- 机械稳定性提高
- 制造质量高，再现性好

益处

- 高效生产纯化短肽
- 优异的高载量能力和选择性
- 高比表面积
- 在多次柱充填后，纯化表现依然保有优异的再现性
- 机械稳定性高，因而寿命长
- 优异的化学稳定性

胰岛素纯化

如图1所示, PharmPrep™ P 吸附剂可完美分离胰岛素与主要杂质脱氧胰岛素。

该纯化步骤使用PharmPrep™ P 吸附剂, 最终胰岛素纯度可高达99.8%。

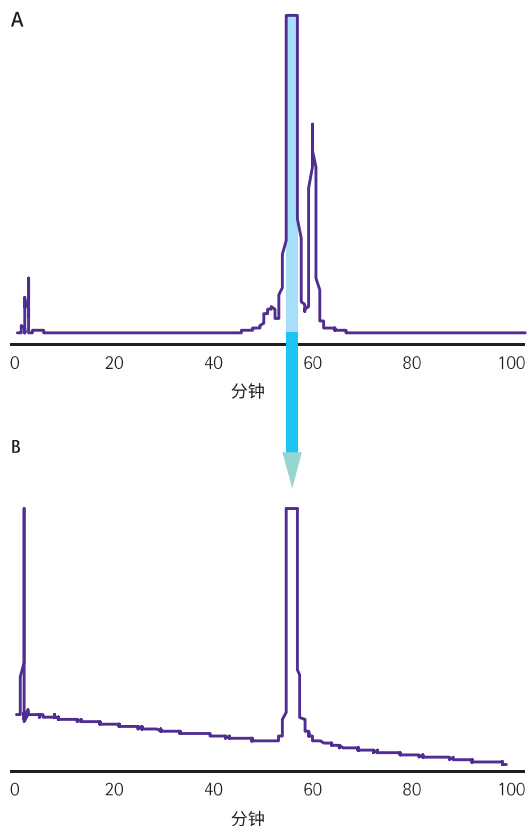


图 1. (A)过程分离, (B)胰岛素生产过程控制 (54.5–58.0 min), Purospher® STAR 5 μm 柱

PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm 吸附剂层析条件, 用于粗制人胰岛素 (纯度90%) 的纯化

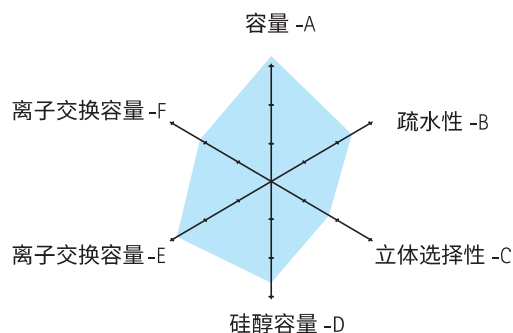
技术规格	
柱尺寸	250×4.6 mm
流动相	A: 0.1 M NH ₄ H ₂ PO ₄ pH 7.3 B: 0.1 M NH ₄ H ₂ PO ₄ pH 7.3/ACN 5/5 v/v (梯度模式, 65% A–30% A, 100min)
流率	1.325 mL/min
温度	25 °C
检测	UV 214 nm
注入体积	100 μL
样品	18 mg/mL 粗制人胰岛素, 溶于水, +0.1% TFA

高选择性

控制固定相理化特性是重要的, 但只有全面的层析表征能够确保始终如一的高再现性。顶尖的高性能液相层析(HPLC)科学家们采用了各种方法来选择表征。

在全球业界, “Tanaka 试验”已被确立为行业标准试验, 以评估HPLC柱之间的选择性和性能差异。这些柱参数已知, 以有效选择适当的HPLC柱, 进行特异性分离, 且容易比较各柱。

使用一组七种选定物质, 来描述容量、疏水性、立体选择性和亲硅醇性质。为了易于识别吸附剂质量, 用六边形的六个轴概述这些参数值。六边形越对称、面积越大, 固定相的总体层析性质越均衡。



说明

A	容量	κ' (戊苯)	9.52
B	疏水性	α (戊苯 / 丁苯)	1.54
C	立体选择性	α (三亚苯 / 邻三亚苯)	1.63
D	硅醇容量	α (咖啡因 / 苯酚)	0.36
E	离子交换容量	α (苄胺 / 苯酚), pH 7.6	0.08
F	离子交换容量	α (苄胺 / 苯酚), pH 2.7	0.26

图 2.

Tanaka 六边形1, 用于PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm 吸附剂
(1) Prof. Tanaka, Kyoto Institute of Technology, J. Chromatogr. Sci. Vol. 27 (1989) 725.

PharmPrep™ P100 RP-18e, 10 μm 吸附剂

- 高选择性
- 高流率
- 高载荷能力
- 高处理量

.....胰岛素纯度99.8%

机械稳定性

PharmPrep™ P 100反相硅胶填料拥有非常好的机械稳定性。根据此特性,可以接受多种装柱方法和层析柱 (vacuum or DAC)。

PharmPrep™ P 填料拥有非常好的机械稳定性,可以接受高达300 bar 压力下多次重复装填。洗脱压力曲线显示重复装填后只有4 bar 压差,说明没有出现由于碎胶导致的层析柱堵塞。

图3的结果显示在50到350bar压力情况下,10次重复装填后的硅胶填料情况。

图4显示相同填料在10次重复装填后溶剂在不同压缩情况下的压力变化。

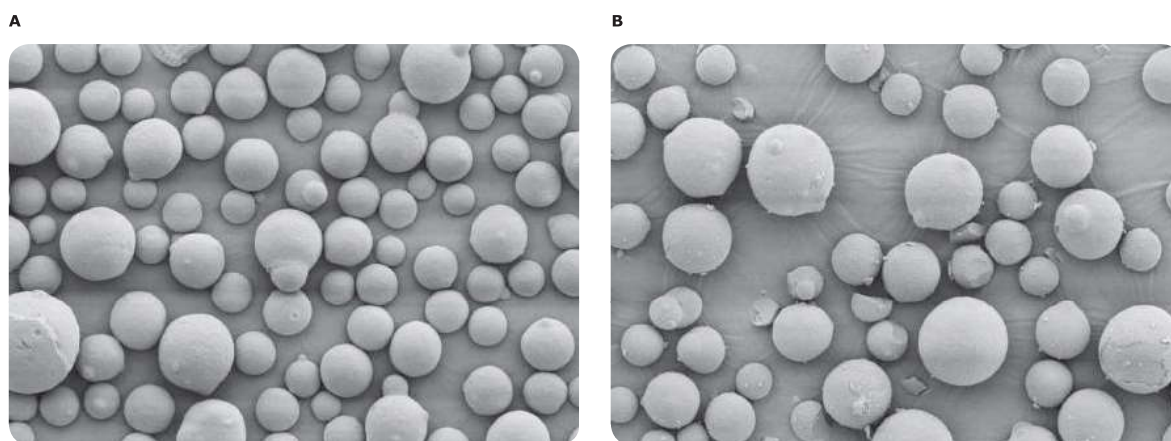


图 3.
(A) 装柱前 (B) 10次重复装填后

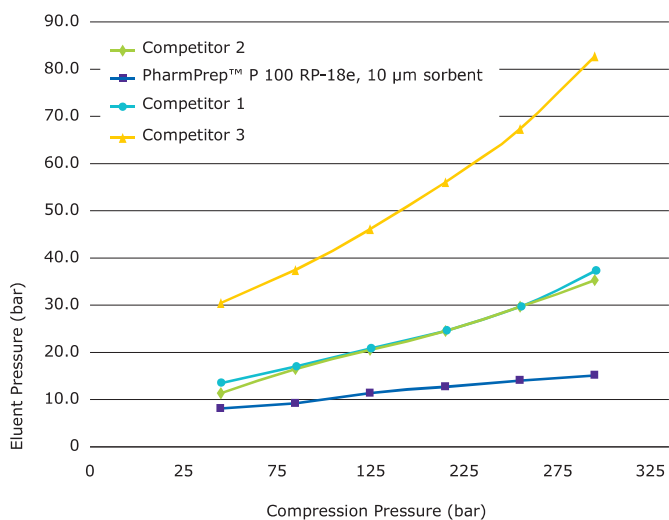


图 4.
10 次重复装填后的溶剂压力变化曲线

高通量

增加流速可以降低生产耗时。如图5所示，用乙腈/水 75/25 (v/v) 洗脱的条件下，提高洗脱速度而压力仅维持着缓慢的上升。

高流速 > 高通量 > 高生产力

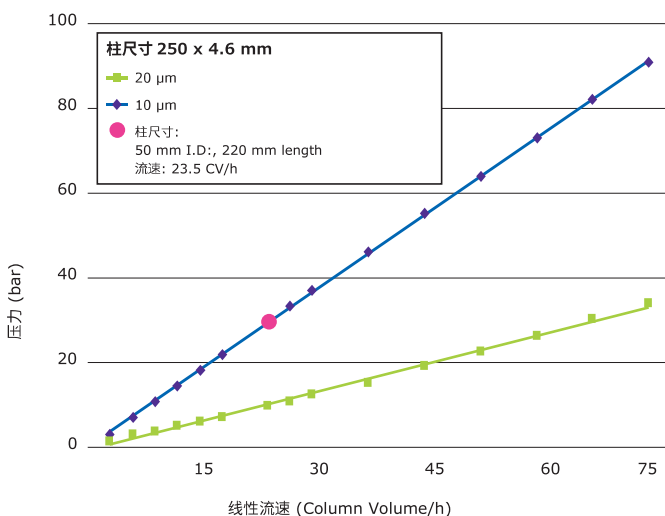
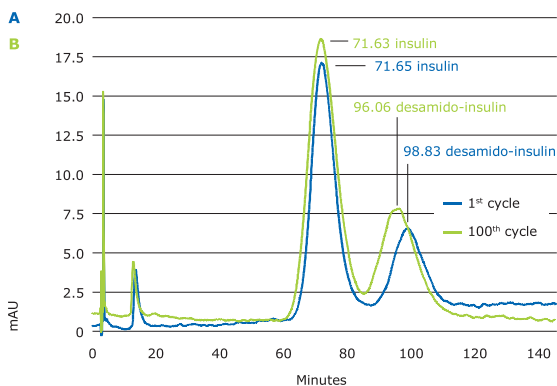


图 5. Pressure flow curves for PharmPrep™ P 100 RP-18e (10 µm and 20 µm) sorbents.

PharmPrep™ P 100 填料在高流速下背压也很低。

化学稳定性

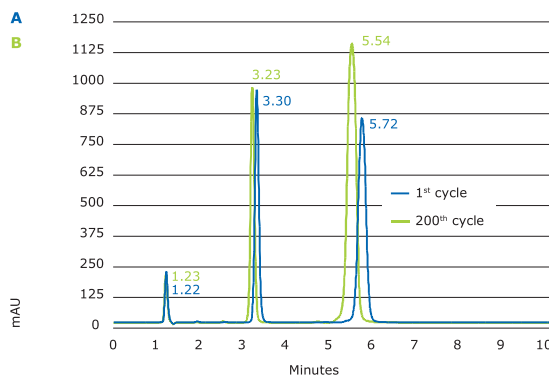
苛刻的条件下长期稳定可以保证PharmPrep™ P 填料的长期使用寿命，而更长的使用寿命可以获得更高的生产力。填料更多的循环使用次数可以减少生产成本。



	RT Insulin	RT Desamido-insulin
(A) Start CIP test	71.6 min	98.8 min
(B) After 100 column volumes 0.1 N NaOH/EtOH 50/50 (v/v)	71.6 min	96.1 min

图 6. 0.1M NaOH CIP.

PharmPrep™ P 100 填料可以耐受碱液消毒，具体可参考图6胰岛素纯化工艺中的真实NaOH消毒情况。PharmPrep™ P填料同样可以耐受强酸条件保持稳定，可参考图7所示。



(A) 1st cycle a of anthracene/toluene	2.17
(B) 200th cycle a of anthracene/toluene	2.16

图 7. pH 2 条件下的稳定性

理化数据

参数	范围	典型值	方法
粒径分布	10 μm d_{50} 20 μm d_{50} $d_{90}/d_{10} \leq 2.5$	10-13 μm 15-20 μm d_{50} $d_{90}/d_{10} \leq 2.5$	AccuSizer 粒径分布
比表面积	320-400 m^2/g	370 m^2/g	基础硅胶的氮气吸附 (BET)
比孔容	0.8-0.9 mL/g	0.8 mL/g	基础硅胶的氮气吸附 (BET)
平均孔隙尺寸	10 nm	10 nm (100 \AA)	基础硅胶的氮气吸附 (BET)
碳	17%-21%	20%	元素分析
金属离子含量	Na $\leq 25 \mu\text{g}/\text{g}$ Al $\leq 50 \mu\text{g}/\text{g}$ Fe $\leq 25 \mu\text{g}/\text{g}$	Na $\leq 2 \mu\text{g}/\text{g}$ Al $\leq 20 \mu\text{g}/\text{g}$ Fe $\leq 2 \mu\text{g}/\text{g}$	ICP-MS
效率: PharmPrep™ P Si100	≥ 18000 (N/m) (10 μm)	25000 (N/m)	2- 硝基甲苯, 正庚烷 /1,4-二恶烷 99/1 (v/v) 250 \times 4.6 mm 柱
效率: PharmPrep™ P 100 RP-18e	≥ 20000 (N/m) (10 μm)	30000 (N/m)	甲苯, 乙腈 / 水 75/25 (v/v) 250 \times 4.6 mm 柱
压力: PharmPrep™ P Si100	≤ 25 bar (10 μm) ≤ 10 bar (20 μm)	10 bar 4 bar	正庚烷 /1,4-二恶烷 99/1 (v/v) 250 \times 4.6 mm 柱
压力: PharmPrep™ P 100 RP-18e	≤ 40 bar (10 μm)	25 bar	乙腈 / 水 75/25 (v/v) 250 \times 4.6 mm 柱
选择性 α (苯酚 / 吡啶)	$\geq 1.8 - \leq 3.0$	2.5	乙腈 / 水 70/30 (v/v)
容量因子 (3- 硝基乙酰苯胺)	2.9-3.9	3.4	乙腈 / 水 70/30 (v/v)

PharmPrep™ P 吸附剂货号信息

品名	货号	货号
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm	10, 100, 1000g	1.19995
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 μm	10, 100, 1000g	1.19996
PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 μm	10, 100, 1000g	1.19132
PharmPrep™ P Si100, 10 μm	10, 100, 1000g	1.19681
PharmPrep™ P Si100, 20 μm	10, 100, 1000g	1.19682
Scout 预装柱		
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm	250 \times 4.6 mm	1.20571.0001
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 μm	250 \times 4.6 mm	1.20572.0001
PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 μm	250 \times 4.6 mm	1.20594.0001
HIBAR® 预装柱		
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm	250 \times 25 mm	1.20573.0001
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 μm	250 \times 25 mm	1.20574.0001
PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 μm	250 \times 25 mm	1.205880001
HIBAR® 预装柱	250 \times 25 mm	可提供定制
验证套装 (3\times100g)		
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 10 μm		1.19132.0003
PharmPrep™ P 100 RP-18e, 20 μm		1.19995.0003
PharmPrep™ P 100 RP-8e, 10 μm		1.19996.0003

在严格控制的条件下制造 HIBAR® 预装柱, 以确保优异的结果和再现性。为每个预装柱提供分析证书。

LiChroprep® 吸附剂

高选择性、高效率的硅胶吸附剂，
用于可重现的肽纯化工艺

在提纯高附加值化合物的科研、中试和生产中，制备层析工艺扮演了重要角色。该层析方法的优点体现在能够以快速、经济的方式获得高纯度的产品。

则的特点，严格分为15-25 μm、25-40 μm 和 40-63 μm 粒径范围，表现了良好的分离性能和足够的稳定性，且拥有非常高的性价比。

在制备层析纯化应用领域，不规则的吸附剂被认为是有效和经济的选择。LiChroprep® 硅胶吸附剂，具有多孔性和不规则

物理和化学参数

参数	LiChroprep® RP-18 15-25 μm	LiChroprep® RP-18 25-40 μm	LiChroprep® RP-18 40-63 μm	检测方法
粒径范围 d50 [μm]	18-25	30-35	55-65	激光衍射
质量因子 d90 / d10	≤ 4.0	≤ 5.0	≤ 4.0	
平均孔径 [nm]	10	10	10	N ₂ 吸附 (BET)
碳含量 [重量 %]	≥15	≥15	≥15	CHN 分析
铁含量 [重量 %]	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	
比孔容 [mL/g]	0.95 – 1.03	0.95 – 1.03	0.95 – 1.03	N ₂ 吸附 (BET)
比表面积 [m ² /g]	330-380	330-380	330-380	N ₂ 吸附 (BET)
表面覆盖率 [μmol/m ²]	3.0	3.0	3.0	
微生物计数 [CFU/g]	≤100	≤100	≤100	EP, USP
可洗脱物 [重量 %]	≤0.10	≤0.10	≤0.10	
体积密度 [g/mL]	0.39	0.44	0.48	
填充密度 [g/mL]	0.51	0.52	0.60	
选择性				
α 苯乙酮 / 苯酚	1.8 – 2.2	1.8 – 2.2	1.8 – 2.2	
α 苯乙酮 / 肉桂酸	1.1 – 1.3	1.1 – 1.3	1.1 – 1.3	
α 甲苯酚 / 苯酚	3.9 – 4.4	3.9 – 4.4	3.9 – 4.4	
载量				
k' 甲苯	17.0 – 22.0	19.0 – 24.0	17.0 – 22.0	

LiChroprep® 吸附剂货号信息

品名	粒径	规格	货号
LiChroprep® RP-18	15 – 25 μm	0.1, 0.5, 10 kg	1.13901
LiChroprep® RP-18	25 – 40 μm	0.1, 0.5, 5, 25 kg	1.09303
LiChroprep® RP-18	40 – 63 μm	0.25, 1, 25 kg	1.13900
LiChroprep® RP-8	40 – 63 μm	0.25, 1 kg	1.09362
LiChroprep® DIOL	40 – 63 μm	0.25 kg	1.13973
LiChroprep® Si 60	15 – 25 μm	1, 25 kg	1.09336
LiChroprep® Si 60	25 – 40 μm	1 kg	1.09390
LiChroprep® Si 60	40 – 63 μm	0.25, 1, 25 kg	1.13905

LiChroprep® 产品系列包括直接使用的 Hibar® 250-25 mm 不锈钢预装柱以及各种散装规格填料。

硅胶60填料

用于液相柱层析

货号1.07733、1.07734、1.09385、1.15111
的操作提示

装柱程序

硅胶的粒径范围宽泛，装填过程中必须确保不发生断层。最佳装填方法是干法装填，采用目的产物分离的溶剂进行平衡。若进行湿法装填，必须为浓稠的填料匀浆装填。

样品制备

样品需完全溶解于流动相中。

柱处理

需用 10 至 20 倍外水体积溶剂平衡柱子，直至出现稳定的基线（柱体积的 1/2；例如：250 x 100 = 20L）。再生填料需用非常强的溶剂反向冲洗。

放大

平衡步骤需要大量溶剂，初始工艺开发应当在 4 x 250 mm 柱上进行。流动相选择和载量优化实验，也都可以小柱子上进行，然后按比例放大到大尺寸的柱子。



优点

所有吸附剂均采用相同原料，保证了填料一致的选择性，显著节约了工艺放大的时间和工作量。

温度相关性

若接触外界空气，硅胶会吸附水分。而加热到 150 °C，可去除这些物理吸附的水份。

相对湿度

吸附剂的相对湿度会直接影响到层析实验的结果。在平衡状态下，相对湿度与活性呈现相关性。

硅胶60填料货号信息

货号	1.07733	1.07734	1.09385	1.15111	
CAS 登记号	7631-86-9	7631-86-9	7631-86-9	7631-86-9	
包装规格	0.5 kg / 1 kg / 5 kg / 25 kg	1 kg / 2.5 kg / 25 kg	1 kg / 2.5 kg / 25 kg	1 kg / 2.5 kg / 25 kg	
粒径	200 - 500 μm	63 - 200 μm	40 - 63 μm	15 - 40 μm	
粒径分布	D10	200 - 240 μm	70 - 95 μm	25 - 35 μm	大约 8 μm
	D50	250 - 320 μm	105 - 130 μm	45 - 55 μm	大约 22 μm
	D90	320 - 450 μm	160 - 180 μm	60 - 75 μm	大约 33 μm
比表面积	480 - 540 m ² /g	480 - 540 m ² /g	480 - 540 m ² /g	480 - 540 m ² /g	
比孔容	0.74 - 0.84 ml/g	0.74 - 0.84 ml/g	0.74 - 0.84 ml/g	0.74 - 0.84 ml/g	
平均孔径	6 nm	6 nm	6 nm	6 nm	
pH (10% 水溶液)	6.5 - 7.5	6.5 - 7.5	6.5 - 7.5	6.5 - 7.5	
干燥失重 (3H/150°C)	≤ 7 %	≤ 7 %	≤ 7 %	≤ 7 %	
体积密度	大约 0.45 g/ml	大约 0.45 g/ml	大约 0.45 g/ml	大约 0.45 g/ml	
压力	0.5 bar	1 bar	2 bar	5 bar	
塔板数 (苯甲醚)	300 n/m	1,000 n/m	3,000 n/m	5,000 n/m	
铁含量	< 200 ppm	< 200 ppm	< 200 ppm	< 200 ppm	

氧化铝90填料

用于制备液相柱层析

氧化铝是层析法最早应用的固定相之一。100年前，默克集团已经开始商业化生产第一批标准化氧化铝。氧化铝是制备层析法最通用的吸附剂之一。由于标准氧化铝的吸附性弱于硅胶填料，适用于特别限定的 pH 范围。

货号1.01076、1.01077、1.01078、1.01097的操作提示

装填程序

氧化铝的粒径范围宽泛，装填过程中必须确保不发生断层。最佳装填方法是干法装填，采用分离的溶剂进行平衡。若进行湿法装填，必须为浓稠的填料匀浆装填。

样品制备

样品需完全溶解于流动相中。

柱处理

需用 10 至 20 倍外水体积溶剂平衡柱子，直至出现稳定的基线（柱体积的 1/2；例如：250×100 = 20L）。再生填料需用非常强的溶剂反向冲洗。

放大

平衡步骤需要大量溶剂，初始工艺开发应当在 4×250 mm 柱或 TLC 板上进行。流动相选择和载量优化实验，也都可以用小柱子上进行，然后按比例放大到大尺寸的柱子。

所有吸附剂均采用相同原料，保证了填料一致的选择性，显著节约了工艺放大的时间和工作量。

若接触外界空气，氧化铝会吸附水分。而加热到150°C，可去除这些物理吸附的水份。

氧化铝90填料货号信息

	碱性氧化铝填料	中性氧化铝填料	酸性氧化铝填料	标准氧化铝填料
货号	1.01076	1.01077	1.01078	1.01097
CAS 登记号	1344-28-1			
包装规格	1 kg, 2 kg, 20 kg	1 kg, 2 kg, 20 kg	1 kg, 2 kg, 20 kg	1 kg, 5 kg, 50 kg
粒径范围	63 - 200 μm (70 % 在这个范围内)			
粒径分布 D10(%)	60 - 80 μm			
D50(%)	95 - 115 μm			
D90(%)	130 - 150 μm			
比表面积	大约 120 m ² /g			
比孔容	大约 0.27 ml/g			
平均孔径	9 nm			
pH (10 % 水溶液)	8.5 - 10.5	6.8 - 7.8	3.5 - 4.5	9.0 - 10.0
体积密度	大约 83.6 g/100 ml			
水洗物	< 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	< 0.5 %
活性等级	I	I	I	II - III
层析类型	吸附层析			