

新型转铁蛋白 无需一滴血

世界上第一个重组转铁蛋白已经面世,与传统的以人或动物来源的血液为原料制成的转铁蛋白相比要更安全、更稳定。它是由诺维信 Biopharma 及其战略联盟 Millipore 公司一起研制成功的,用于生产生物医药。

诺维信生物制药公司 Biopharma 研发并生产出了新型产品 CellPrime™ r 转铁蛋白 AF。这是世界上第一个利用微生物表达的重组人类转铁蛋白,并符合cGMP标准(现有良好操作规范)。与诺维信战略联盟 Millipore 公司一起合作,诺维信将 CellPrime r 转铁蛋白 AF 定位于商业领域的哺乳动物细胞培养,来生产诸如抗癌的抗体等生物药剂。因为没有任何动物来源成份,这种产品可以替代现有的从人或牛的血清中提取的转铁蛋白产品。动物来源的

转铁蛋白是潜在的污染物,因为这些血液来源中就可能存在病毒、朊毒或其他疾病。

CellPrime r 转铁蛋白 AF 于 2008 年 9 月 23-26 号美国加利福尼亚州的阿纳海姆举行的 BioProcess 国际博览会上首次面世。它是诺维信公司多处机构通力合作多年研发的成果(见下表)。Millipore 公司可以提供产品的样品供客户评估。

什么是转铁蛋白?

转铁蛋白是一种为身体携带铁元素并将它提供给细胞的蛋白,由此它决定了铁对细胞的生物有效性。铁对于细胞的功能性十分重要,并为包括蛋白合成、DNA 合成和氧气运输等关键性的新陈代谢过程提供支持。

传统的转铁蛋白是从人或牛的血清中提取出来的,是工业规模生产进行哺乳动物细胞培养的常用补充物质。随着立法机构不断加强要求减少生物医药生产中动物源性成分的使用,人们进行了大量的研究工作来寻找替代方案。现在,诺维信已经成功地开发出了第一个重组形式的人类转铁蛋白,可供生物医药生产大量使用。

与人类转铁蛋白相同

CellPrime r 转铁蛋白 AF 是采用诺维信自有的表达体系,使用微生物啤酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*),即烘焙用酵

母来生产的。这种寄主微生物是在药用蛋白质生产中具有长期且成功的使用记录的,并属于一般认为安全级别(GRAS)。

诺维信生产的重组转铁蛋白的工作原理是以自然的方式为细胞提供铁离子。该产品是完整的转铁蛋白,所以它具有与人体产生的转铁蛋白相同的全部功能。

CellPrime r 转铁蛋白 AF 在运输铁离子和帮助各种细胞生长方面表现出与人类转铁蛋白相同的能力。然而,它还具有超过血液来源的转铁蛋白的重要优势。血源性的病毒性疾病,如 HIV 和其他会引起肝炎和疯牛病,是使用这种人或牛血清提取的转铁蛋白的潜在风险。相反,利用酵母细胞生产的重组转铁蛋白则是一个安全且非动物源的产品。

优于单独添加铁离子

该产品复合了铁离子,因此它的颜色是红色。这比在培养基中直接加入铁盐的效果要好很多,因为它可以专一地和转铁蛋白的受体相结合,提高了细胞吸收铁离子的效率,使这些细胞的状态达到最优。因此这些细胞可以生产更多的生物医药产品。

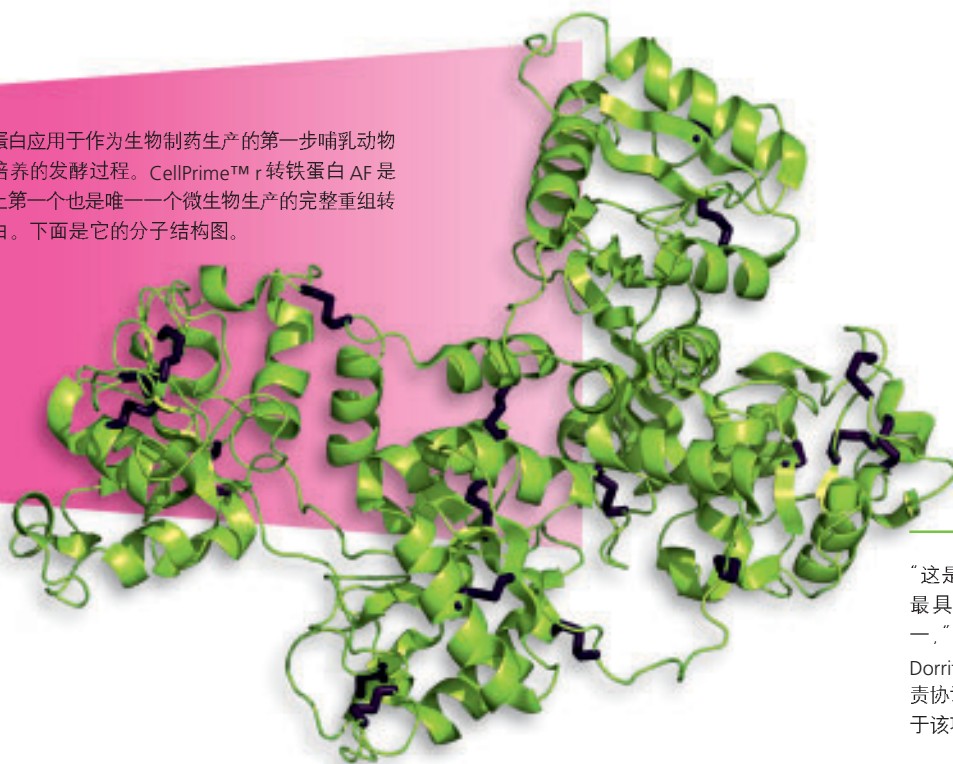
使用铁盐来提供游离铁的缺点是它会导致在发酵液中形成游离基,这会产生氧化压力,引起细胞死亡,降低了所需要的生物医药产品的得率。

“转铁蛋白是向细胞提供铁离子的最佳



制药公司为避免风险而愿意使用非动物源原料。AF 代表“非动物源”。

转铁蛋白应用于作为生物制药生产的第一步哺乳动物细胞培养的发酵过程。CellPrime™ r 转铁蛋白 AF 是世界上第一个也是唯一一个微生物生产的完整重组转铁蛋白。下面是它的分子结构图。



方式。”诺维信生物医药公司上游产品的战略产品总监 Caspar Foghsgaard 说。“CellPrime r 转铁蛋白 AF 的作用效果和天然的转铁蛋白十分相似。我们拥有了世界首个也是高度创新的产品。还没有其他人也能做到相同的事情并使重组转铁蛋白经济可行。我们产品的售价对于医药行业也是十分具有吸引力。”

对于一致性的需求

“药品的开发通常要花很长的时间。所以对于制药工业来说，需要了解某种特定的辅助药剂能否在 10 到 15 年里都方便易得。我

“稳定一致决定着在生物制药行业的成功”

诺维信生物医药上游产品战略产品总监 Caspar Foghsgaard 说

们可以按需要扩大 CellPrime r 转铁蛋白 AF 的生产。从血液提取的转铁蛋白无法达到相同的一致性。例如，从牛血清中提取的转铁蛋白或白蛋白会在一年内随时间而变化。价格也会由于供应的而不同。我们的重组产品则可以保证每批次之间都相同。” Caspar Foghsgaard 说。“在生物制药行业，过程决定产品。如果过程中输入的物质每批都有变化，那么在最终产品的质量上也会有所不同。我们稳定一致的转铁蛋白产品可以满足制药行业的这种需求。”

下一个是 CellPrime 白蛋白 AF-G

CellPrime 是 Millipore 和诺维信公司为细胞培养和其他生物医药上游应用所开发的高品质非动物源性产品系列的品牌名。

“CellPrime r 转铁蛋白 AF 的成功面世是 CellPrime 系列产品发展的一个重要的里程碑。这是我们第一个商业化的产品。Millipore 独家拥有在世界范围内向哺乳动物细胞应用推广的权力。” Caspar Foghsgaard 说。

下一个挑战就是计划在 2009 年 4 月合作推广的 CellPrime r 白蛋白 AF-G。和其他重组转铁蛋白一样，它同样来源于转基因微生物。但这次是曲霉菌属。白蛋白 AF-G 是应用于大规模哺乳动物细胞培养来生产生物医药的一种辅助试剂。这种新型重组白蛋白是粉状产品并通过了 ISO 认证。它可以与诺维信其他重组白蛋白产品，称为 CellPrime r 白蛋白 AF-S（用于干细胞培养）和 Recombumin® 一起来使用，如生产疫苗。

为客户服务的专业知识

Millipore 和诺维信的位于澳大利亚阿德莱德的细胞培养研发中心均可提供客户技术服务。由 Tony Simula 领导的在阿德莱德的科学家团队负责演示这些产品是如何在现实条件下如生物反应器中工作的。他们同样要测试产品的属性，如在环境中的稳定性，如何操作、过滤甚至如何在最终环境中测定这些产品。

“我们测定怎么样可以最佳地使用我们的产品，这样客户就可以使他们的生产过

“这是诺维信所参与的最具国际化的项目之一。”诺维信项目总监 Dorrit Aaslyng 说。她负责协调来自世界各地关于该项目的各项工作。



转铁蛋白的开发工作是一个真正全球化的项目

以下部门参与了这项新产品的开发工作：

- 诺维信英国诺丁山酵母表达研究中心，也是该项目开始的地点
- 澳大利亚阿德莱德的细胞培养研发机构
- 瑞典 Lund 的生物医药生产及开发基地
- 诺维信项目管理团队
- 丹麦哥本哈根酶制剂业务部的中试工厂
- 英国诺丁山生物医药的现有良好操作规范车间
- 诺维信英国和美国的生物医药销售与市场团队
- 总部位于美国马萨诸塞州 Billerica 的 Millipore 公司

程达到最高产率。”诺维信生物制药澳大利亚公司研发总监 Tony Simula 说。“由于风险的原因，已经有大量的公司在过去的 20 年中放弃了使用血清来源的转铁蛋白。我们新型安全非动物源的产品将帮助他们重新开始使用转铁蛋白。” ■

CellPrime™ 是诺维信和 Millipore 共有的商标。CellPrime r 转铁蛋白 AF 由 Millipore 独家经销。

更多信息，请联系

Caspar Foghsgaard
cfog@novozymes.com

