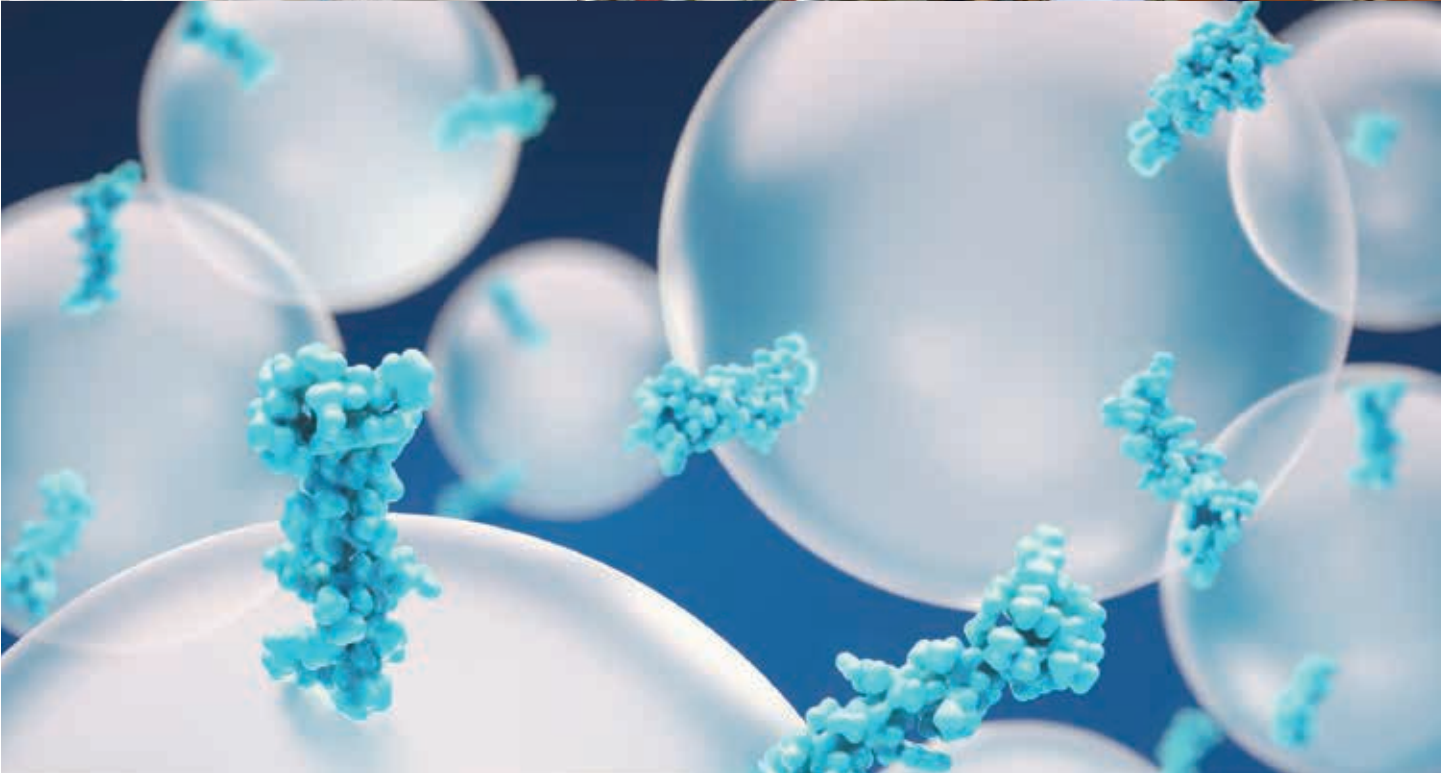


# Síntesis de péptidos a escala de producción

Mediante el uso de resinas Agilent StratoSpheres utilizadas  
como soporte para síntesis



# Ventajas de las resinas StratoSpheres para la síntesis de péptidos

La gama de productos StratoSpheres abarca una amplia variedad de resinas utilizadas como soportes poliméricos para el desarrollo y la fabricación a gran escala de péptidos empleados como principios activos.

Esto incluye resinas para los grupos protectores Boc y Fmoc, como las resinas de clorometilestireno (CMS), (aminometil)poliestireno (AMS), Rink, Wang y AmphiSpheres (poliestireno modificado con polietilenglicol (PEG)). Las resinas StratoSpheres ofrecen un elevado rendimiento y una alta calidad para ayudarle a fabricar principios activos de excelente calidad. Acortan el tiempo de comercialización y aceleran el proceso de fabricación.

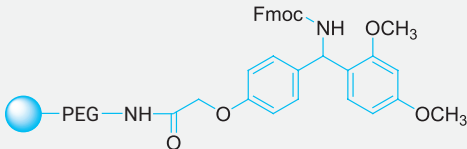
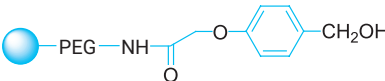


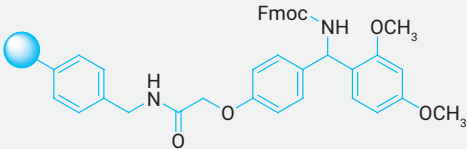
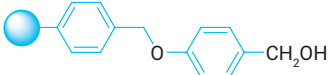


## Fabricación

Nuestras instalaciones de fabricación de resinas a gran escala nos permiten dar respuesta a sus necesidades desde las primeras etapas de desarrollo hasta el lanzamiento con éxito al mercado, pasando por los ensayos clínicos, y ofrecerle un suministro garantizado a largo plazo.

- Copolimerización que proporciona un excelente rendimiento de la síntesis y mejora la calidad y la pureza de los péptidos.
- Procesos de fabricación según la norma ISO 9001 que producen resinas de alta calidad con una distribución estrecha del tamaño de partícula y una elevada reproducibilidad entre lotes.
- Aumento de escala que garantiza la economía de escala; asistencia para acuerdos y auditorías de calidad, y entrega puntual en cualquier lugar del mundo.

## Información para pedidos

Nombre del producto	Descripción y estructura	Carga	Número de parte 100 g	Número de parte 1 kg
AmphiSpheres 40 RAM AmphiSpheres 20 RAM	Resina de poliestireno/PEG con conector amida Rink (RAM) para el grupo protector Fmoc 	0,4 mmol/g 0,7 mmol/g	<a href="#">PL3867-4764</a> <a href="#">PL3867-4762</a>	<a href="#">PL3867-6764</a> <a href="#">PL3867-6762</a>
AmphiSpheres 20 HMP	Poliestireno/PEG con conector hidroximetilfenoxi (HMP o conector de Wang) 	0,7 mmol/g	<a href="#">PL3863-4762</a>	<a href="#">PL3863-6762</a>
PL-AMS	(Aminometil)poliestireno (AMS) 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 1,0 mmol/g 2,0 mmol/g		<a href="#">PL1464-6749</a> <a href="#">PL1464-6769</a> <a href="#">PL1464-6799</a> <a href="#">PL1464-6789</a>
PL-CMS	Clorometilpoliestireno (CMS) o copolímero de poliestireno y policlorometilpoliestireno 			Hay disponibles cargas de la resina PL-CMS de 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g y 1,0 mmol/g PL-CMS bajo solicitud
PL-Rink	Resina de AMS con conector de amida Rink para el grupo protector Fmoc 	0,3 mmol/g 0,7 mmol/g	<a href="#">PL1467-4749</a> <a href="#">PL1467-4799</a>	<a href="#">PL1467-6749</a> <a href="#">PL1467-6799</a>
PL-Wang	4-Hidroximetil-fenoxi-metil-poliestireno 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 0,9 mmol/g		<a href="#">PL1463-6749</a> <a href="#">PL1463-6769</a> <a href="#">PL1463-6799</a> Hay disponibles cargas de la resina PL-Wang de 1,1 mmol/g bajo solicitud

# Tecnologías de partículas

## Tipos de productos



### Calidad

Nuestras técnicas de fabricación (y, en particular, el uso de la copolimerización) proporcionan soportes de excelente calidad. Agilent está certificada conforme a la norma ISO 9001:2015 y se somete a frecuentes inspecciones de calidad y auditorías por parte de los clientes.

### Capacidades

Agilent cuenta con una planta de fabricación específica, ubicada en el Reino Unido.

Las partículas se producen mediante copolimerización en cantidades del orden de varios kilogramos en lotes que suelen alcanzar pesos de hasta 100 kg.

La modificación química (fijación de conectores, puntos reactivos y grupos funcionales adecuados) se lleva a cabo en nuestras instalaciones con una capacidad del orden de kilogramos (en contenedores de vidrio de 20 l) para obtener cantidades de entre 100 g y 2 kg.

Los lotes de producción más grandes, de entre 3 y 80 kg, se fabrican en contenedores de Hastelloy o recubiertos de vidrio de 50, 200 o 500 l. Actualmente, nuestra capacidad anual es de alrededor de 2 toneladas.

### ¿Qué son las resinas StratoSpheres?

Estos productos están diseñados específicamente para facilitar el trabajo de los especialistas en química orgánica, sobre todo en los campos de la química de alta productividad y del diseño y desarrollo de fármacos. La gama StratoSpheres es sinónimo de calidad a un precio asequible.

### ¿Por qué utilizamos perlas poliméricas?

Desde que Bruce Merrifield introdujo la síntesis en fase sólida en 1963, la filtración de partículas poliméricas ha demostrado ser mucho más eficiente que muchos procedimientos convencionales de tratamiento del crudo de reacción, como la extracción líquido-líquido, la recristalización o la cromatografía.

### Partículas microporosas (1 % de DVB)

El término "microporosas" se utiliza para describir a perlas de poliestireno con un grado bajo de reticulación. Cuando están secas, las perlas son duras y esféricas; sin embargo, la mayor parte de los grupos funcionales se encuentran en el interior de las partículas. Para poder acceder a esos grupos funcionales interiores, es necesario hinchar las perlas. Esto hará que las cadenas poliméricas intenten disolverse, pero el grado bajo de reticulación garantiza que el material permanezca en forma de gel. Una vez que están hinchadas, los reactivos pueden difundirse con facilidad hacia el interior de las perlas y el exceso de reactivos o los subproductos puede eliminarse mediante lavado.

Divinilbenceno (DVB) al 1 % basta para conseguir un grado bajo de reticulación en las partículas de poliestireno. Cuando se hinchan con disolvente, el diámetro de las partículas prácticamente se duplica (lo que consigue que incrementen su volumen entre seis y ocho veces). El uso de un disolvente de mala calidad provocará que las perlas hinchadas se contraigan y se dificulte la difusión; por lo tanto, los procedimientos de lavado suelen implicar una selección de disolventes que hincharán y, posteriormente, contraerán las perlas. Si es necesario secar las perlas, habrá que lavarlas con un disolvente que haga que se contraigan.

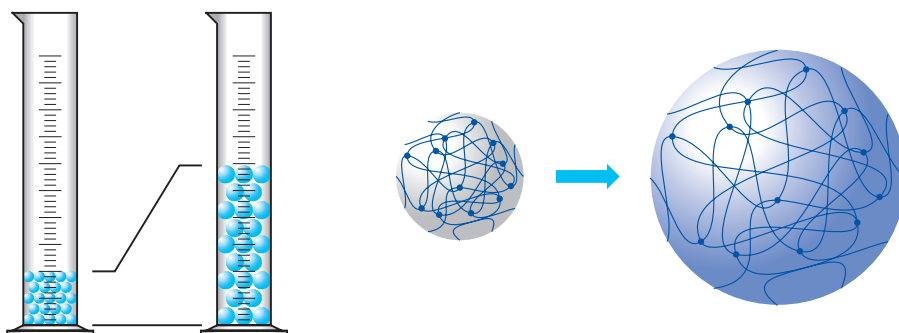
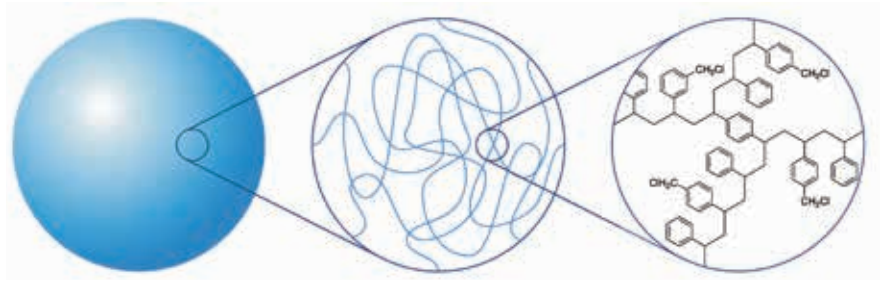
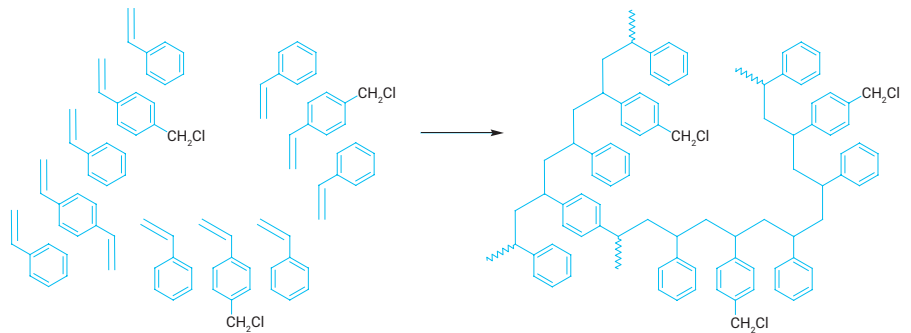


Figura 1. Solvatación de partículas microporosas.



**Figura 2.** Composición de una partícula microporosa.

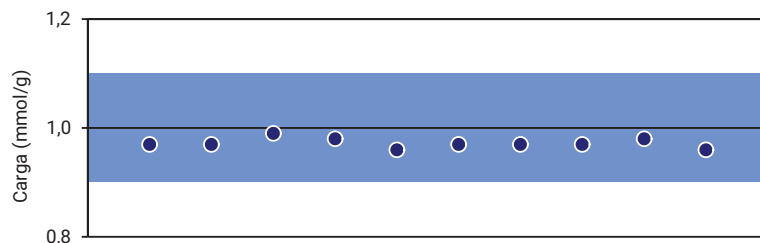


**Figura 3.** Composición de una partícula microporosa.

### Carga de la resina

Gracias al uso de técnicas de copolimerización patentadas, la cantidad de grupos funcionales de un polímero puede controlarse fácilmente sin los problemas que pueden conllevar otros métodos de funcionalización. Los materiales obtenidos mediante copolimerización ofrecen un grado de reproducibilidad mucho mayor y no contienen subproductos procedentes de reacciones no deseadas.

La carga de resina y su hinchamiento determinan la concentración de puntos reactivos. Usando una resina con una carga de 1,0 mmol/g para fabricar un péptido típico, después de que se hayan acoplado unos 8-10 aminoácidos, se obtendrá 1 g de péptido por cada gramo de resina. El conjunto péptido-resina empezará a comportarse como un péptido, más que como un poliestireno. Para fabricar un péptido de elevado peso molecular (20-30 aminoácidos), es casi seguro que será necesario empezar con una resina con una carga menor. Por este motivo, Agilent ofrece una amplia selección de cargas de resina adecuadas para la síntesis de péptidos.



**Figura 4.** Este gráfico muestra la excepcional reproducibilidad de la carga de diez lotes de PL-CMS de 1,0 mmol/g y 75-150  $\mu\text{m}$  fabricados a lo largo de un período de más de una década.

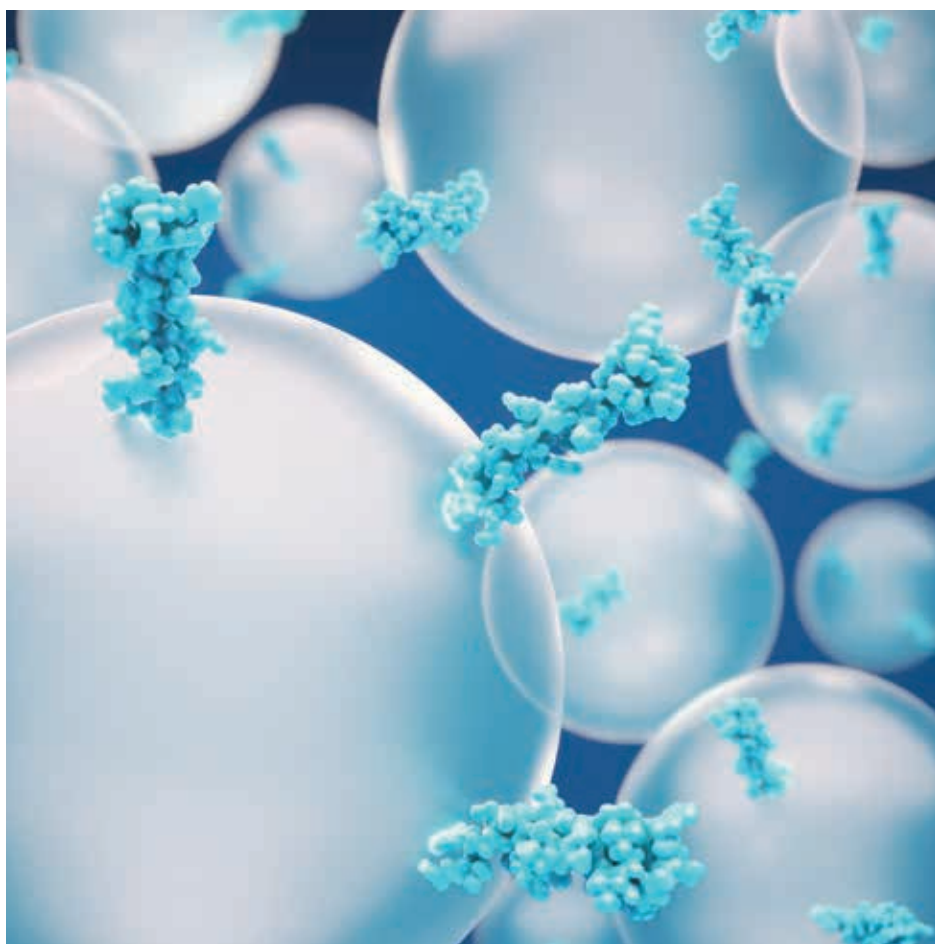
## Tamaño de partícula

El uso de técnicas de polimerización en suspensión permite fabricar una amplia variedad de tamaños de partícula. El intervalo de tamaños más habitual para aplicaciones de síntesis de péptidos en fase sólida es de 75-150  $\mu\text{m}$  (100-200 mesh).

Estas perlas resultan algo más sencillas de manipular que otros intervalos de tamaños de partículas y pueden dispensarse fácilmente mediante las técnicas manuales, semiautomatizadas o automatizadas que se suelen emplear en la síntesis de alta productividad. Los tamaños de las perlas son adecuados para los ciclos repetidos de hinchamiento-contracción propios de la síntesis de péptidos en fase sólida.

## Hidrofobicidad

El poliestireno es el material más utilizado para las resinas y los soportes. Su manipulación resulta especialmente sencilla gracias a que forma perlas cristalinas al secarse y a que se hincha rápidamente si se usan los disolventes adecuados. La variedad de disolventes para hinchar un poliestireno microporoso es algo limitada, ya que la estructura del poliestireno es hidrófoba y, por lo tanto, requiere usar tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno y otros disolventes apolares. Otros disolventes más polares que también pueden utilizarse son la dimetilformamida, la dimetilacetamida y la N-metilpirrolidona.



### Reproducibilidad excelente

El uso de técnicas de copolimerización patentadas consigue que las partículas StratoSpheres ofrezcan una reproducibilidad excelente y una calidad excepcional.

### Fiabilidad

La reproducibilidad y la fiabilidad de las partículas StratoSpheres resultan esenciales para la síntesis con soportes poliméricos.

## Descripción:

Poliestireno modificado con PEG

## Aplicación:

Síntesis de péptidos en fase sólida

## Información adicional:

Agilent fabrica cantidades del orden de varios kilogramos. No dude en solicitarnos más información.

[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)

## AmphiSpheres

Las resinas anfipáticas AmphiSpheres, diseñadas específicamente para la síntesis de péptidos en fase sólida, son un producto clave de la gama StratoSpheres.

Tal como su nombre indica, este tipo de material contiene componentes tanto hidrófobos (poliestireno, PS) como hidrófilos (polietilenglicol, PEG). Esto permite modificar sutilmente las características de hinchamiento del material y usar un conjunto más amplio de disolventes. Al mismo tiempo, los grupos funcionales activos están situados en el extremo de una cadena de PEG, lo que favorece la reactividad.

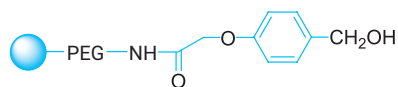
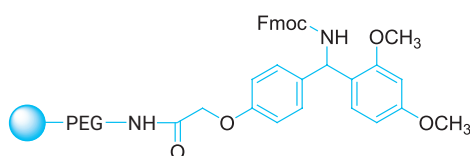
### Están disponibles dos versiones con contenidos de PEG diferentes:

- Las resinas AmphiSpheres 20 tienen un contenido de PEG del 20 % en p/p y una carga de 0,7 mmol/g.
- Las resinas AmphiSpheres 40 tienen un contenido de PEG del 40% en p/p y una carga de 0,4 mmol/g.

Las resinas AmphiSpheres 20 contienen un 20 % en p/p de polietilenglicol y, por lo tanto, retienen una carga elevada por gramo y presentan unas características de manipulación similares a las del poliestireno "cristalino". Esto significa que el rendimiento en la obtención del producto no se verá afectado en la misma medida que si se usaran cadenas de PEG más largas.

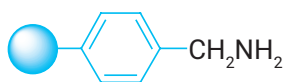
Las resinas AmphiSpheres 40 contienen un 40 % en p/p de polietilenglicol y emplean una cadena de PEG más larga que las resinas AmphiSpheres 20. La diferencia en la cantidad de PEG hace que el material resulte más difícil de contraer, sin que se vuelva pegajoso. Sin embargo, la mayor longitud de la cadena de PEG puede mejorar notablemente los resultados de la síntesis de secuencias peptídicas "complejas".

La fijación de un conector o punto reactivo adecuados permite usar el material para la síntesis de ácidos y amidas peptídicos.



## Información para pedidos

Resina AmphiSpheres	100 g	1 kg
AmphiSpheres 20 RAM, 0,7 mmol/g, 75-150 µm	PL3867-4762	PL3867-6762
AmphiSpheres 20 HMP, 0,7 mmol/g, 75-150 µm	PL3863-4762	PL3863-6762
AmphiSpheres 40 RAM, 0,4 mmol/g, 75-150 µm	PL3867-4764	PL3867-6764



### Descripción:

(Aminometil)poliestireno

### Aplicación:

Soporte para síntesis

### Información adicional:

Agilent fabrica cantidades del orden de varios kilogramos. No dude en solicitarnos más información.

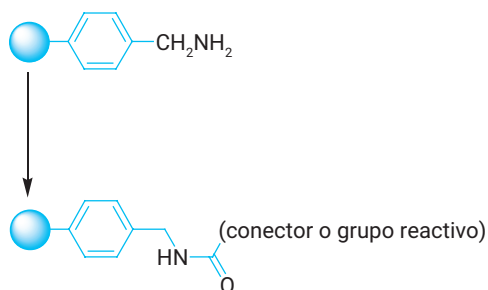
[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)

## Resina PL-AMS

La resina de (aminometil)poliestireno es un material especialmente versátil y adecuado para la fijación de diversos espaciadores, conectores y puntos reactivos (para su uso en síntesis en fase sólida).

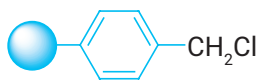
Existen varios métodos para preparar (aminometil)poliestireno, normalmente por aminometilación directa del poliestireno o por conversión de partículas funcionalizadas con clorometilo. La resina PL-AMS se prepara mediante este último método, ya que esto permite usar la resina PL-CMS copolimerizada como materia prima. Por lo tanto, es posible preparar una amplísima variedad de combinaciones de cargas y tamaños de partícula para adaptar la resina a cualquier aplicación específica.

El método de fijación preferido de los conectores es mediante un enlace amídico. Preparamos diversos productos de esta forma, incluida la resina PL-Rink.



## Información para pedidos

Resina PL-AMS (1 % de DVB)	1 kg
0,4 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1464-6749</a>
0,6 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1464-6769</a>
1,0 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1464-6799</a>
2,0 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1464-6789</a>



### Descripción:

Clorometilpoliestireno;  
copolímero de poliestireno y  
policlorometilpoliestireno

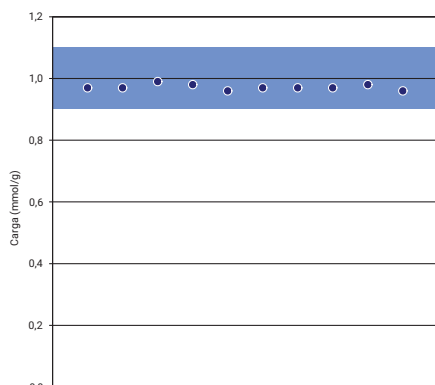
### Aplicación:

Productos inestables en presencia de  
ácidos y síntesis de ácidos

### Información adicional:

Agilent fabrica cantidades del orden de  
varios kilogramos. No dude en solicitarnos  
más información.

[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)



**Figura 4.** Este gráfico muestra la excepcional reproducibilidad de la carga de diez lotes de PL-CMS de 1,0 mmol/g y 75-150  $\mu\text{m}$  fabricados a lo largo de un período de más de una década.

## Resina PL-CMS

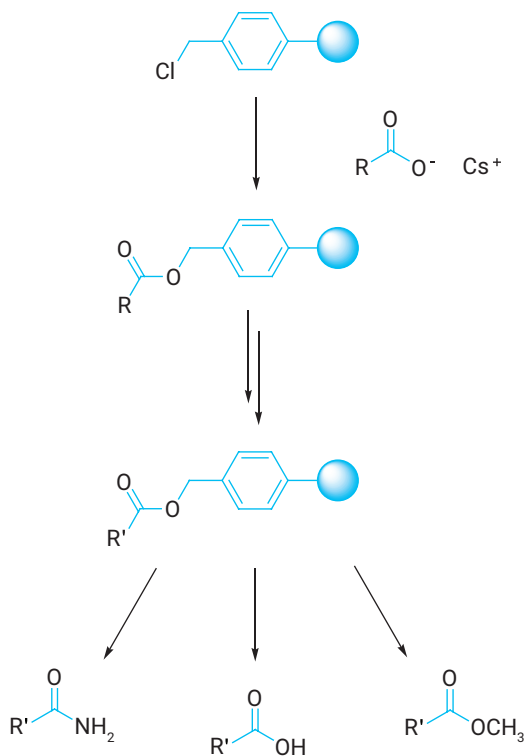
La resina PL-CMS, comúnmente conocida como resina de Merrifield, es un soporte copolimérico diseñado para la síntesis en fase sólida de péptidos con el grupo protector Boc.

Los aminoácidos protegidos con Boc suelen estar fijados a la resina formando sales de cesio, aunque también se han utilizado otras técnicas. El ligero exceso de ácido se neutraliza con carbonato de cesio y el ácido activado se aísla por evaporación. Después, una solución del ácido activado en DMF debe hacerse reaccionar con DMF y la resina PL-CMS hinchada a alta temperatura (p. ej., 50 °C) hasta el día siguiente. Por lo general, la escisión requiere un tratamiento con un ácido muy fuerte, como HF o TFMSA.

Otras técnicas útiles para la escisión son la saponificación o hidrólisis, para generar ácidos libres; la transesterificación, para formar ésteres metílicos; o la aminólisis, para formar carboxamidas.

La resina PL-CMS puede utilizarse para crear otros tipos de soportes mediante la fijación de conectores apropiados, en especial a través de la síntesis de éteres de Williamson.

**Nota:** Para llevar a cabo operaciones de escisión con HF, es necesario contar con equipamiento y formación específicos.

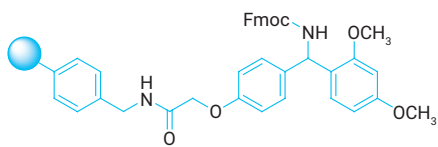


### Información para pedidos

Resina de PL-CMS (1 % de DVB)

1 kg

Hay disponibles cargas de la resina PL-CMS de 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g y 1,0 mmol/g PL-CMS bajo solicitud



### Descripción:

Resina de AMS con conector de amida Rink para el grupo protector Fmoc

### Aplicación:

Síntesis de péptidos en fase sólida y síntesis de amidas

### Información adicional:

Agilent fabrica cantidades del orden de varios kilogramos. No dude en solicitarnos más información.

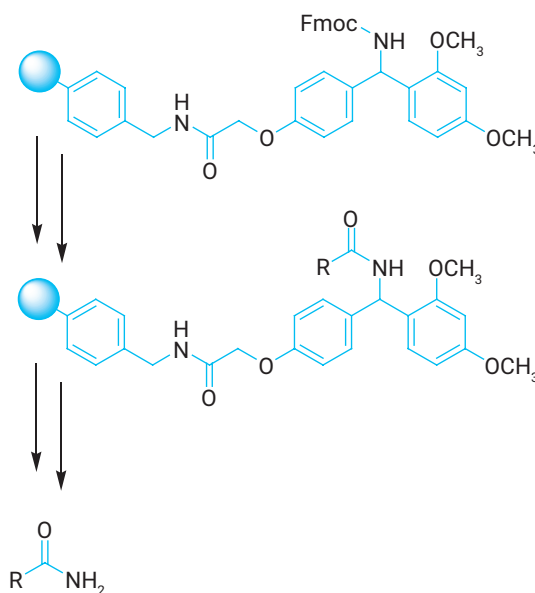
[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)

## Resina PL-Rink

Las resinas con conector de amida Rink suelen ser el soporte elegido para la síntesis en fase sólida de amidas peptídicas con el grupo protector Fmoc.

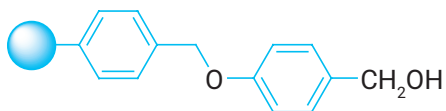
Antes de usar la resina PL-Rink, es necesario eliminar el grupo protector Fmoc, lo que puede lograrse empleando protocolos estándar de desprotección; por ejemplo, piperidina al 20 % en DMF durante 30 minutos seguido de un lavado a fondo antes de utilizarla. Esta resina es muy versátil, ya que el aminoácido inicial puede acoplarse usando cualquier compuesto químico convencional que forme enlaces amida (anhídridos simétricos, ésteres activos, etc.). Esta reacción de acoplamiento también puede monitorizarse mediante análisis colorimétricos, como el test de Kaiser.

Después del ensamblaje de la secuencia peptídica protegida, se elimina el grupo protector Fmoc del extremo aminoterminal. Al mismo tiempo, cualquier protección de la cadena lateral con grupos *tert*-butilo se elimina mediante escisión de la amida peptídica de la resina usando una solución de TFA al 95 %.



### Información para pedidos

Resina PL-Rink (1 % de DVB)	100 g	1 kg
0,3 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1467-4749</a>	<a href="#">PL1467-6749</a>
0,7 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1467-4799</a>	<a href="#">PL1467-6799</a>



## Resina PL-Wang

La resina PL-Wang es un poliestireno funcionalizado con alcohol 4-alcóxibencílico preparado a partir de resina PL-CMS copolimerizada. Este soporte se diseñó originalmente para la síntesis de péptidos en fase sólida usando estrategias de protección con Fmoc y se escinde usando TFA aproximadamente al 95 %. También resulta especialmente útil para la síntesis en fase sólida de moléculas de bajo peso molecular que tengan un grupo carboxilo. Los aminoácidos y los ácidos carboxílicos se acoplan a esta resina mediante esterificación. Es necesario tener cuidado durante el procedimiento de activación para minimizar el riesgo de racemización.

### Descripción:

4-Hidroximetil-fenoxi-metil-poliestireno

### Aplicación:

Síntesis de péptidos en fase sólida  
y síntesis de ácidos carboxílicos

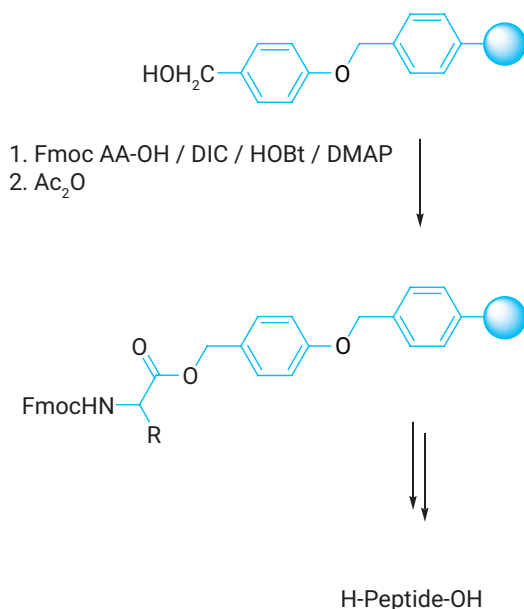
### Información adicional:

Agilent fabrica cantidades del orden de varios kilogramos. No dude en solicitarnos más información.

[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)

La resina PL-Wang también permite acoplar alcoholes ácidos (en particular, fenoles).

Las resinas de Wang también se han convertido en materiales funcionalizados con carbamatos para preparar aminas sustituidas.



## Información para pedidos

Resina PL-Wang (1 % de DVB)	1 kg
0,4 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1463-6749</a>
0,6 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1463-6769</a>
0,9 mmol/g, 75-150 µm	<a href="#">PL1463-6799</a>
Hay disponibles cargas de la resina PL-Wang de 1,1 mmol/g bajo solicitud	

## Los productos químicos de Agilent le ofrecen fiabilidad y control

Agilent está certificada conforme a la norma ISO 9001:2015 y sus tecnologías se usan ampliamente en cromatografía, ciencias de la vida y química farmacéutica:

- Partículas fiables de excelente calidad para ensayos con perlas, medios cromatográficos y soportes para la síntesis de péptidos.
- Monitorización exhaustiva e integral de la producción para garantizar un grado excepcional de uniformidad y rendimiento.
- Más de 45 años de experiencia en la fabricación de resinas poliméricas, que comenzó en Shropshire (Reino Unido) en 1976.
- Compromiso con el desarrollo tecnológico continuo para permanecer a la vanguardia.
- Asistencia para acuerdos y auditorías de calidad, y entrega puntual en cualquier lugar del mundo.

Más información:

**[www.agilent.com/chem/stratospheres](http://www.agilent.com/chem/stratospheres)**

Tienda on-line:

**[www.agilent.com/chem/store](http://www.agilent.com/chem/store)**

Obtenga respuestas a sus preguntas técnicas y acceda a recursos en la Comunidad Agilent:

**[community.agilent.com](http://community.agilent.com)**

España

**901 11 68 90**

**[customercare\\_spain@agilent.com](mailto:customercare_spain@agilent.com)**

Europa

**[info\\_agilent@agilent.com](mailto:info_agilent@agilent.com)**

Asia-Pacífico

**[inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:inquiry_lsca@agilent.com)**

DE32078406

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2023  
Impreso en EE. UU., 27 de julio de 2023  
5991-1485ES

