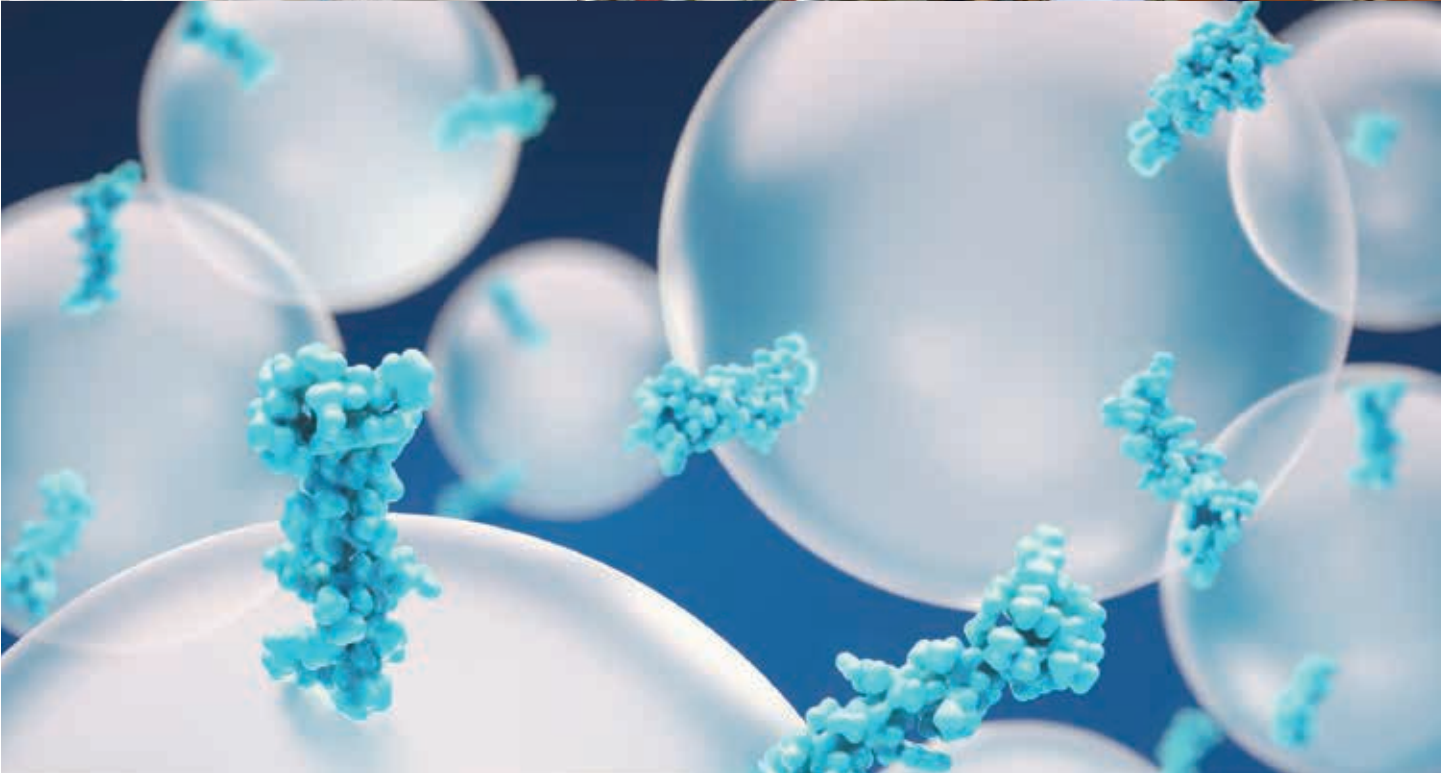


Synthèse de peptides à grande échelle

À l'aide des résines de synthèse supportée StratoSpheres Agilent



Avantages des résines StratoSpheres dans la synthèse peptidique

La gamme de produits StratoSpheres englobe un large éventail de supports en résines polymères dédiés au développement et à la production à grande échelle de principes actifs pharmaceutiques (API) peptidiques.

Elle compte notamment des résines adaptées aux chimies Boc et Fmoc et comprend des résines du type chlorométhylstyrène (CMS), aminométhylstyrène (AMS), Rink, Wang et AmphiSpheres (polystyrène PEGylé). Les résines StratoSpheres sont des résines de grande qualité aux performances supérieures, qui vous permettent de produire des API de qualité optimale. Elles vous permettront de raccourcir votre délai de mise sur le marché et d'accélérer votre procédé de fabrication.

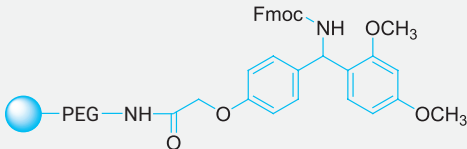
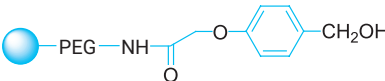


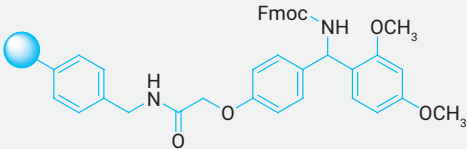
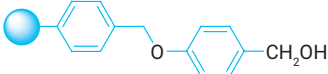


Fabrication

Notre unité de fabrication de résines à grande échelle nous permet de répondre à vos besoins dès le début du développement, durant les essais cliniques et jusqu'à la mise sur le marché, tout en vous offrant une sécurité d'approvisionnement sur le long terme.

- Copolymérisation garantissant une synthèse aux performances supérieures, une qualité accrue et des peptides de plus grande pureté.
- Procédés de fabrication certifiés ISO 9001 produisant des résines de grande qualité, avec une distribution granulométrique étroite et une grande reproductibilité d'un lot à l'autre.
- Transposition d'échelle assurant des économies d'échelle, accompagnement dans le cadre des accords et audits qualité, et livraison dans les temps n'importe où dans le monde.

Guide pour commander

Nom du produit	Description et structure	Charge	Référence 100 g	Référence 1 kg
AmphiSpheres 40 RAM AmphiSpheres 20 RAM	Polystyrène PEGylé avec Rink amide (RAM) Fmoc 	0,4 mmol/g 0,7 mmol/g	PL3867-4764 PL3867-4762	PL3867-6764 PL3867-6762
AmphiSpheres 20 HMP	Polystyrène PEGylé avec linker hydroxyméthylphénoxy (HMP ou Wang) 	0,7 mmol/g	PL3863-4762	PL3863-6762
PL-AMS	Aminométhylpolystyrène (AMS) 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 1,0 mmol/g 2,0 mmol/g		PL1464-6749 PL1464-6769 PL1464-6799 PL1464-6789
PL-CMS	Chlorométhylpolystyrène (CMS) ou poly(styrène-co-chlorométhylstyrène) 			Des charges de résine PL-CMS de 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g et 1,0 mmol/g sont disponibles sur demande
PL-Rink	Résine AMS avec Rink amide Fmoc 	0,3 mmol/g 0,7 mmol/g	PL1467-4749 PL1467-4799	PL1467-6749 PL1467-6799
PL-Wang	4-hydroxyméthylphénoxyéthyl polystyrène 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 0,9 mmol/g		PL1463-6749 PL1463-6769 PL1463-6799 Une charge de résine PL-Wang de 1,1 mmol/g est disponible sur demande

Technologies de particules

Types de produit



Qualité

Nos techniques de fabrication, en particulier l'utilisation de la copolymérisation, donnent des supports d'excellente qualité. Agilent est certifiée ISO 9001:2015 et mène régulièrement des audits clients et des inspections qualité.

Capacités

Agilent dispose d'une unité de production dédiée située au Royaume-Uni.

Les particules sont produites par copolymérisation en quantités de plusieurs kilogrammes, avec des lots allant généralement jusqu'à 100 kg. Une modification chimique (fixation de bras espaceurs, ou linkers, et de groupements fonctionnels adaptés) est réalisée dans nos laboratoires travaillant à l'échelle du kilogramme (bols en verre de 20 L) sur des lots de 100 g à 2 kg.

Les lots de production à plus grande échelle sont produits dans des bols à revêtement en verre ou en Hastelloy de 50 L, 200 L ou 500 L en quantités de 3 kg à 80 kg. Notre capacité annuelle est actuellement de ~ 2 tonnes.

Qu'est-ce que les StratoSpheres ?

Ces produits sont spécialement conçus pour servir d'outils aux chimistes organiciens, en particulier dans le domaine de la chimie à haut débit et dans la conception et le développement de médicaments. La gamme StratoSpheres est synonyme de qualité, à un prix avantageux.

Pourquoi utiliser des billes de polymère ?

Depuis l'invention de la synthèse en phase solide réalisée par Bruce Merrifield en 1963, la filtration de particules de polymère s'est avérée bien plus efficace que bon nombre de méthodes traditionnelles comme l'extraction liquide-liquide, la recristallisation ou la chromatographie.

Particules microporeuses (avec 1 % de DVB)

Le terme microporeux s'applique à des billes de polystyrène très légèrement réticulées. Lorsqu'elles sont sèches, les billes sont dures et sphériques, mais la majeure partie de leur fonctionnalité se situe à l'intérieur des particules. Pour accéder à la partie intérieure fonctionnelle, il est nécessaire de faire gonfler les billes. Les chaînes polymères essaient alors de se dissoudre, mais la légère réticulation maintient le produit sous forme de gel. Une fois les billes gonflées, les réactifs peuvent facilement diffuser au sein des billes, et les réactifs en excès et les sous-produits peuvent être éliminés par lavage.

Un pour cent de DVB (divinylbenzène) est suffisant pour réticuler légèrement les particules de polystyrène. Lorsqu'elles sont gonflées dans du solvant, les particules doublent quasiment de diamètre (leur conférant un volume six à huit fois supérieur). L'utilisation d'un solvant inadéquat provoque le rétrécissement des billes gonflées et inhibe la diffusion. Les procédures de lavage impliquent donc fréquemment des solvants qui font gonfler puis rétrécir les billes. Si les billes doivent être séchées, elles doivent être lavées dans un solvant qui les fait diminuer de taille.

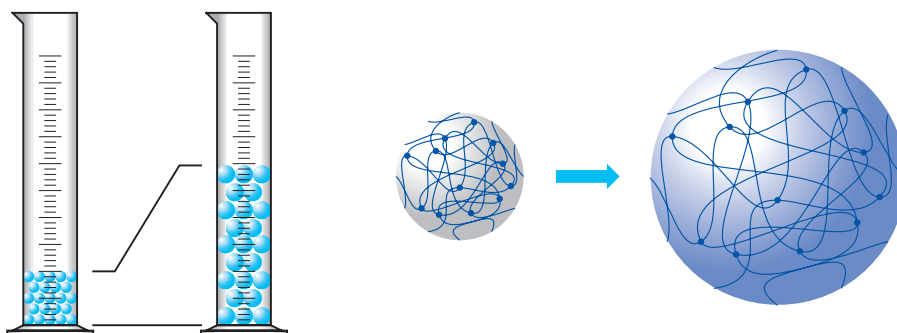


Figure 1. Solvation de particules microporeuses

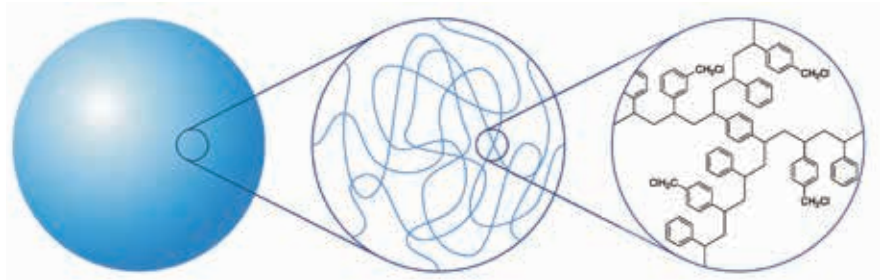


Figure 2. Composition d'une particule microporeuse

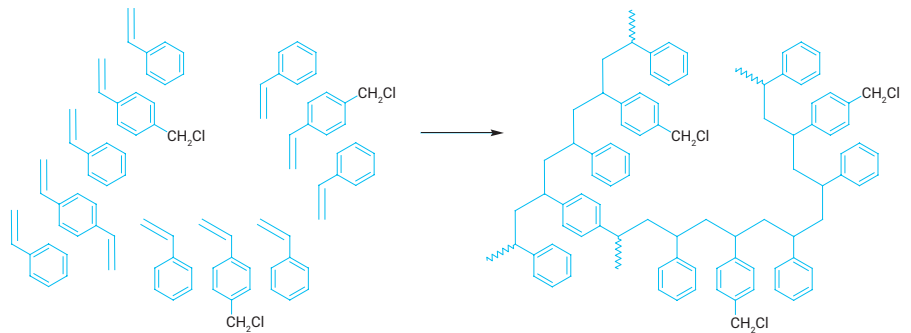


Figure 3. Composition d'une particule microporeuse

Charge des résines

Grâce à des techniques de copolymérisation exclusives, il est possible de contrôler facilement le niveau de fonctionnalité d'un polymère, sans les problèmes qui peuvent accompagner d'autres méthodes de fonctionnalisation. Les matériaux obtenus par copolymérisation présentent une bien meilleure reproductibilité et sont exempts de sous-produits issus de réactions secondaires.

La concentration en sites réactifs est déterminée par la charge de la résine (et son gonflement). Dans le cas de la production d'un peptide typique à l'aide d'une résine d'une charge de 1,0 mmol/g, après couplage d'environ 8 à 10 acides aminés, il reste 1 g de peptide par gramme de résine. L'ensemble peptide-résine commence alors à se comporter davantage comme un peptide que comme du polystyrène. Si vous souhaitez réaliser un peptide de grande taille (20 à 30 acides aminés), il sera certainement nécessaire de démarrer avec une résine de moindre charge. C'est pourquoi Agilent propose un large choix de charge de résine pour la synthèse de peptides.

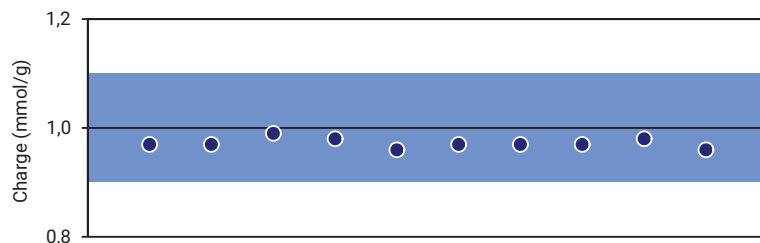


Figure 4. Cette figure démontre l'exceptionnelle reproductibilité de charge de dix lots de PL-CMS 1,0 mmol/g, 75-150 µm fabriqués sur une période de plus de dix ans.

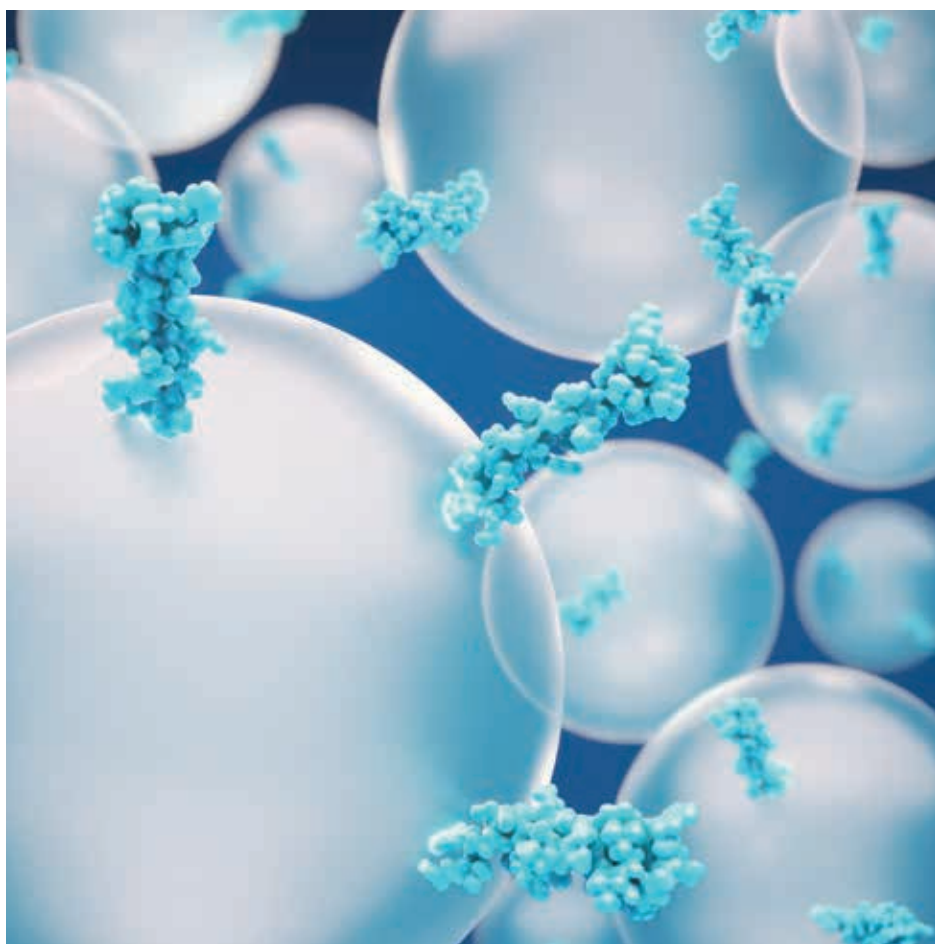
Granulométrie

Il est possible de produire une large gamme de granulométries à l'aide de techniques de polymérisation en suspension. Les tailles les plus courantes pour les applications de synthèse peptidique en phase solide sont de 75–150 μm (100–200 mesh).

Ces billes sont un peu plus faciles à manipuler que les autres granulométries et peuvent être introduites sans difficulté à l'aide des techniques manuelles, semi-automatisées ou automatisées couramment employées en synthèse à haut débit. La taille des billes convient aux cycles répétés de gonflement-rétrécissement utilisés en synthèse peptidique en phase solide.

Hydrophobicité

Le polystyrène est le matériau le plus communément employé pour les résines et les supports. Il est particulièrement facile à manipuler, car il forme des billes vitreuses lorsqu'il est sec, et gonfle aisément dans les solvants adaptés. Le choix d'un solvant pour faire gonfler un polystyrène microporeux est quelque peu limité. En effet, le squelette du polystyrène est hydrophobe et nécessite donc l'utilisation de tétrahydrofurane, de dichlorométhane, de toluène ou d'autres solvants non polaires. Les solvants plus polaires qui peuvent éventuellement être utilisés sont notamment le diméthylformamide, le diméthylacétamide et la N-méthylpyrrolidone.



Excellente reproductibilité

L'utilisation de techniques de copolymérisation exclusives confère aux particules StratoSpheres une reproductibilité et une qualité exceptionnelles.

Fiabilité

La reproductibilité et la fiabilité des particules StratoSpheres sont essentielles à la synthèse assistée par un polymère.

Description :

Polystyrène PEGylé

Application :

Synthèse de peptides en phase solide

Informations complémentaires :

Agilent fabrique des quantités de plusieurs kilogrammes. Contactez-nous pour en savoir plus.

www.agilent.com/chem/stratospheres

AmphiSpheres

Spécialement conçue pour la synthèse de peptides en phase solide, la résine amphipathique AmphiSpheres est un produit phare de la famille de produits StratoSpheres.

Comme son nom l'indique, ce type de matériau contient à la fois des composants hydrophobe (polystyrène, PS) et hydrophile (polyéthylène glycol, PEG). Cela modifie subtilement les caractéristiques de gonflement du matériau, permettant ainsi d'utiliser un plus grand choix de solvants. Dans le même temps, la fonctionnalité active est située à l'extrémité d'une chaîne de PEG, favorisant la réactivité.

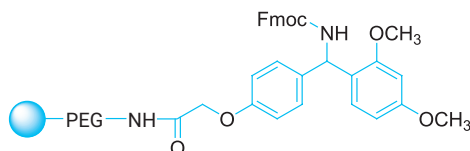
Il en existe deux versions, aux teneurs en PEG différentes :

- AmphiSpheres 20 contient 20 % de PEG p/p et présente une charge de 0,7 mmol/g.
- AmphiSpheres 40 contient 40% de PEG p/p et présente une charge de 0,4 mmol/g.

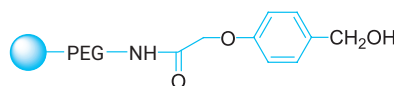
AmphiSpheres 20 contient 20 % de polyéthylène glycol p/p ; elle peut donc retenir une grande charge par gramme, et présente des caractéristiques de manipulation proches de celles du polystyrène « vitreux ». Cela signifie que le rendement n'est pas autant compromis qu'avec des chaînes de PEG plus grandes.

AmphiSpheres 40 contient 40 % de polyéthylène glycol p/p et utilise une chaîne de PEG plus longue qu'AmphiSpheres 20. La quantité de PEG a un effet perceptible, dans la mesure où le matériau est plus difficile à faire rétrécir sans devenir collant. Cependant, la longueur accrue de la chaîne de PEG peut donner des résultats bien meilleurs dans la synthèse de séquences peptidiques « difficiles ».

La fixation d'un bras espaceur, ou linker, approprié permet d'utiliser ce matériau dans la synthèse d'acides peptidiques et d'amides peptidiques.



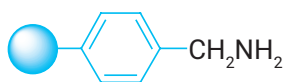
AmphiSpheres RAM pour amides peptidiques



AmphiSpheres HMP pour acides peptidiques

Informations pour commander

Résine 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



Description :

Aminométhylpolystyrène

Application :

Synthèse supportée

Informations complémentaires :

Agilent fabrique des quantités de plusieurs kilogrammes. Contactez-nous pour en savoir plus.

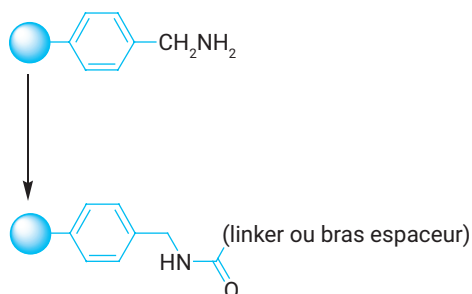
www.agilent.com/chem/stratospheres

Résine PL-AMS

La résine d'aminométhylstyrène est un matériau particulièrement polyvalent qui convient à la fixation de divers bras espaceurs ou linkers (pour la synthèse en phase solide).

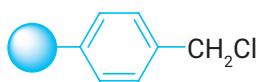
Il existe un certain nombre de méthodes de préparation de l'aminométhylstyrène, généralement par aminométhylation directe du polystyrène ou conversion de particules fonctionnalisées avec des groupements chlorométhyles. La résine PL-AMS est préparée à l'aide de la seconde approche, car elle permet d'utiliser la résine PL-CMS copolymérisée comme matériau de départ. Il est alors possible de préparer une gamme très diverse de charges et de granulométries, convenant à n'importe quelle application.

La méthode de fixation des bras espaceurs, ou linkers, implique généralement une liaison amide. C'est ainsi que nous préparons un certain nombre de produits, notamment PL-Rink.



Informations pour commander

Résine PL-AMS (avec 1 % de DVB)	1 kg
0,4 mmol/g, 75–150 µm	PL1464-6749
0,6 mmol/g, 75–150 µm	PL1464-6769
1,0 mmol/g, 75–150 µm	PL1464-6799
2,0 mmol/g, 75–150 µm	PL1464-6789



Description :

Chlorométhylpolystyrène ;
poly(styrène-co-chlorométhylstyrène)

Application :

Produits sensibles aux acides, synthèse
d'acides

Informations complémentaires :

Agilent fabrique des quantités de plusieurs
kilogrammes. Contactez-nous pour en
savoir plus.

www.agilent.com/chem/stratospheres

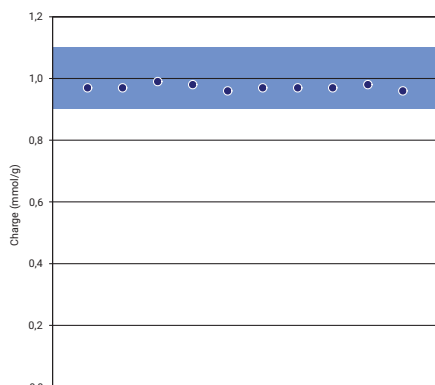


Figure 4. Cette figure démontre l'exceptionnelle reproductibilité de charge de dix lots de PL-CMS 1,0 mmol/g, 75-150 µm fabriqués sur une période de plus de dix ans.

Résine PL-CMS

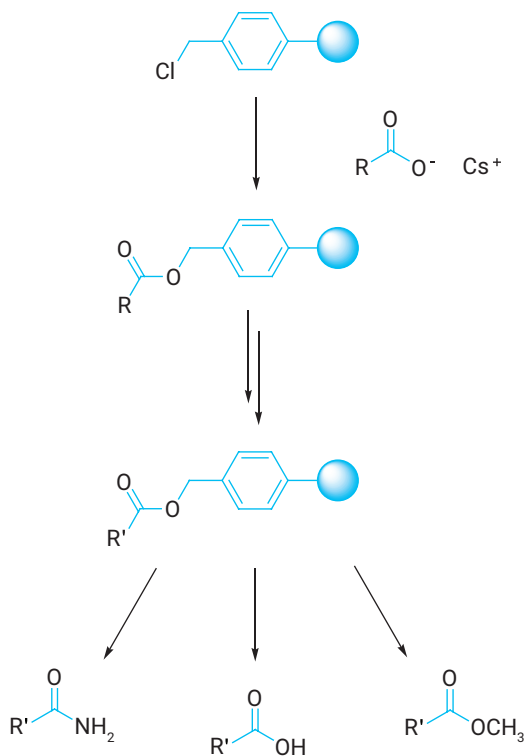
La résine PL-CMS, communément appelée résine Merrifield, est un support du type copolymère conçu pour la synthèse en phase solide de peptides par chimie Boc.

Même si d'autres techniques peuvent être utilisées, les acides aminés Boc sont généralement fixés à la résine sous forme de sel de césium. Un léger excès d'acide est neutralisé par du carbonate de césium et l'acide activé est isolé par évaporation. Une solution de l'acide activé dans du DMF est mise à réagir toute une nuit et à haute température (par exemple 50 °C) avec de la résine PC-CMS gonflée à l'aide de DMF. Le clivage requiert généralement un traitement par un acide très fort, par exemple HF ou TFMSA.

Le clivage peut se faire à l'aide d'autres techniques, par exemple une saponification ou une hydrolyse pour créer des acides libres, une transestérification pour créer des esters méthyliques ou une aminolyse pour former des carboxamides.

La résine PL-CMS peut servir à générer toute une variété d'autres supports par fixation de linkers appropriés, en particulier par synthèse d'éthers de Williamson.

Remarque : Un équipement dédié et une formation adaptée sont nécessaires pour effectuer en toute sécurité les clivages au HF.

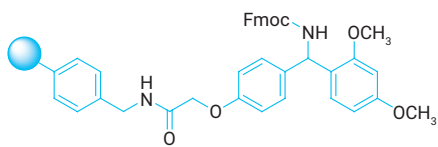


Informations pour commander

Résine PL-CMS (avec 1 % de DVB)

1 kg

Des charges de résine PL-CMS de 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g et 1,0 mmol/g sont disponibles sur demande



Description :

Résine AMS avec Rink amide Fmoc

Application :

Synthèse de peptides en phase solide,
synthèse d'amides

Informations complémentaires :

Agilent fabrique des quantités de plusieurs kilogrammes. Contactez-nous pour en savoir plus.

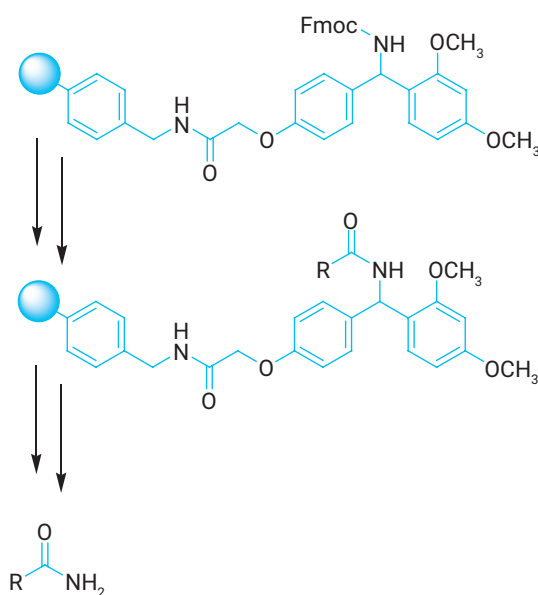
www.agilent.com/chem/stratospheres

Résine PL-Rink

Les résines Rink amide constituent souvent le support de choix pour la synthèse en phase solide d'amides peptidiques par chimie Fmoc.

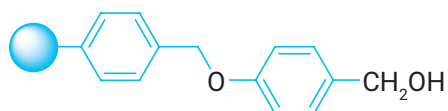
Avant utilisation, le groupement de protection Fmoc de la résine PL-Rink doit être retiré, ce qui peut être réalisé à l'aide de protocoles de déprotection classiques, par exemple : 20 % de pipéridine dans du DMF pendant 30 min, puis lavage minutieux avant utilisation. Cette résine est extrêmement polyvalente, car l'acide aminé initial peut être fixé par n'importe quelle chimie conventionnelle permettant de former une liaison amide (anhydrides symétriques, esters actifs, etc.). Cette réaction de couplage peut aussi être suivie à l'aide de tests colorimétriques tels que le test de Kaiser.

Après assemblage de la séquence peptidique protégée, la protection Fmoc N-terminale est retirée. Parallèlement, toute protection des chaînes latérales à base de tert-butyle est retirée par clivage de l'amide peptidique de la résine à l'aide d'une solution de TFA à 95 %.



Informations pour commander

Résine PL-Rink (avec 1 % de DVB)	100 g	1 kg
0,3 mmol/g, 75–150 µm	PL1467-4749	PL1467-6749
0,7 mmol/g, 75–150 µm	PL1467-4799	PL1467-6799



Résine PL-Wang

La résine PL-Wang est un polystyrène fonctionnalisé avec de l'alcool 4-benzyloxybenzyle, préparé à partir de résine PL-CMS copolymérisée. Ce support a été conçu à l'origine pour la synthèse de peptides en phase solide suivant des stratégies de protection Fmoc et est clivé à l'aide de TFA à ~ 95 %. Il est également particulièrement utile pour la synthèse en phase solide de petites molécules comportant un groupement fonctionnel acide carboxylique. Les acides aminés et les acides carboxyliques sont fixés à cette résine par estérification. Durant la procédure d'activation, il convient de prendre des précautions afin de réduire le plus possible le risque de racémisation.

Description :

4-hydroxyméthylphénoxyéthyl polystyrène

Application :

Synthèse de peptides en phase solide, synthèse d'acides carboxyliques

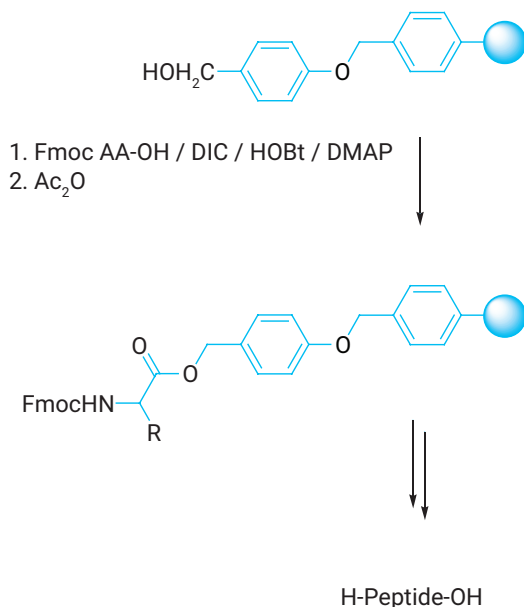
Informations complémentaires :

Agilent fabrique des quantités de plusieurs kilogrammes. Contactez-nous pour en savoir plus.

www.agilent.com/chem/stratospheres

Il est aussi possible de fixer à la résine PL-Wang des alcools acides, en particulier des phénols.

Les résines Wang peuvent aussi être converties en matériaux fonctionnalisés avec du carbamate afin de préparer des amines substituées.



Informations pour commander

Résine PL-Wang (avec 1 % de DVB)	1 kg
0,4 mmol/g, 75–150 µm	PL1463-6749
0,6 mmol/g, 75–150 µm	PL1463-6769
0,9 mmol/g, 75–150 µm	PL1463-6799
Une charge de résine PL-Wang de 1,1 mmol/g est disponible sur demande	

Phases Agilent : pour plus de contrôle et de fiabilité

Agilent est certifiée ISO 9001:2015 et ses technologies sont couramment utilisées en chromatographie, en sciences de la vie et dans le secteur pharmaceutique :

- Particules fiables et de qualité supérieure destinées aux analyses à base de billes, aux phases chromatographiques et aux supports pour la synthèse peptidique.
- Suivi méticuleux de la production de bout en bout pour garantir une uniformité et des performances supérieures.
- Plus de 45 ans d'expérience dans la fabrication de résines polymères, depuis notre installation au Royaume-Uni dans le Shropshire en 1976.
- Engagement dans le développement permanent de technologies qui vous permettent d'avoir une longueur d'avance.
- Accompagnement dans le cadre des accords et audits qualité, et livraison dans les temps n'importe où dans le monde.

Pour en savoir plus :

www.agilent.com/chem/stratospheres

Achetez en ligne :

www.agilent.com/chem/store

Pour obtenir les réponses à vos questions techniques et accéder à des ressources dans la communauté Agilent :

community.agilent.com

États-Unis et Canada

1-800-227-9770

agilent_inquiries@agilent.com

Europe

info_agilent@agilent.com

Asie et Pacifique

inquiry_lsca@agilent.com

DE32078406

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2023
Imprimé aux États-Unis, le 27 juillet 2023
5991-1485FR