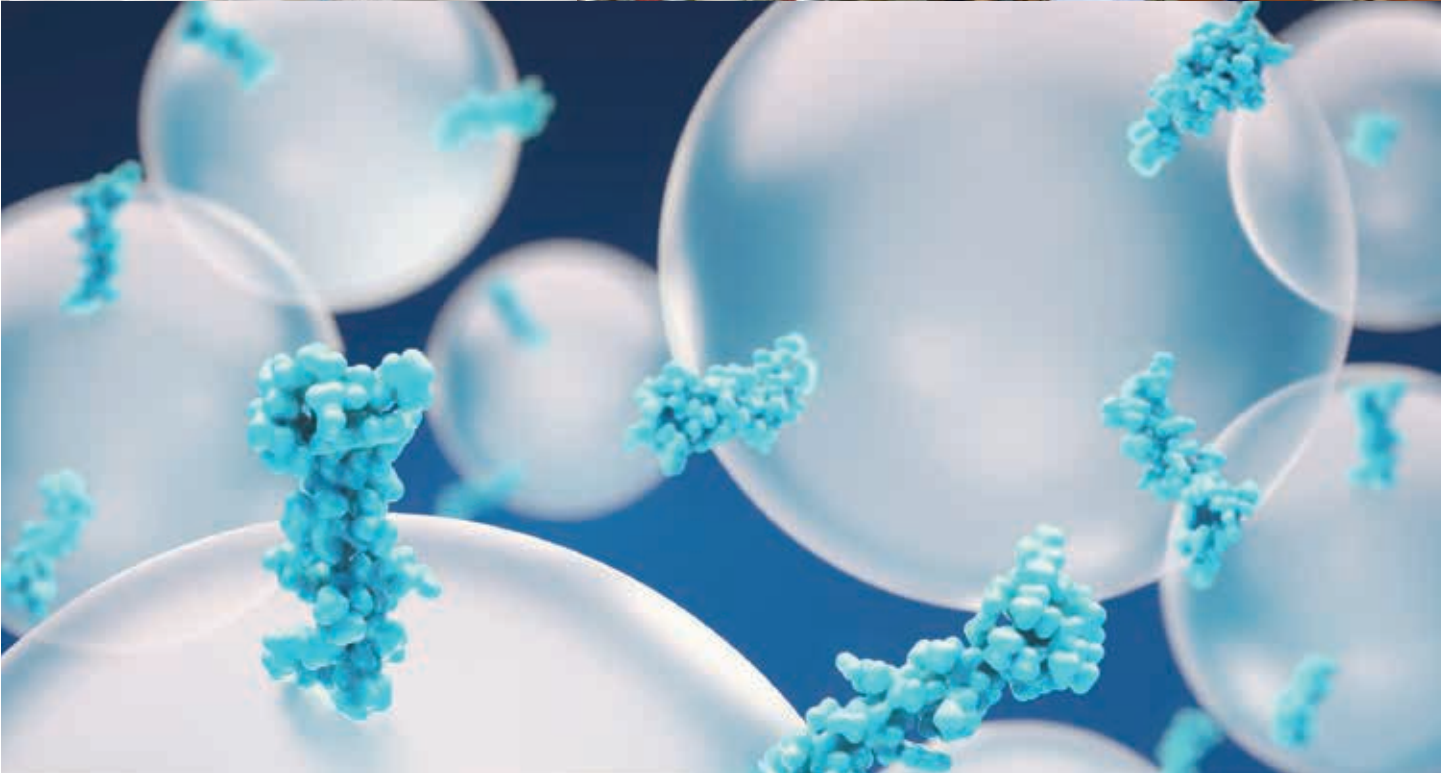


Sintesi di peptidi su scala di produzione

Con le resine di supporto alla sintesi Agilent StratoSpheres



I vantaggi delle resine StratoSpheres per la sintesi di peptidi

La linea di prodotti StratoSpheres abbraccia un'ampia gamma di supporti a base di resine polimeriche per lo sviluppo e la produzione su larga scala di principi attivi farmaceutici (API) peptidici.

Sono incluse resine per chimiche Boc e Fmoc con clorometilstirene (CMS), amminometilstirene (AMS), Rink, Wang e AmphiSpheres (polistirene modificato con PEG). Le StratoSpheres sono resine di elevata qualità ad alte prestazioni che consentono di produrre API della massima qualità. Il loro uso permette di abbreviare i tempi di commercializzazione e accelerare i processi di produzione.

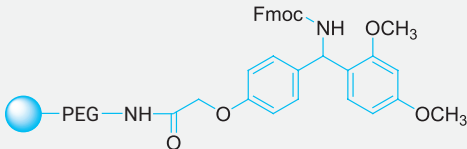
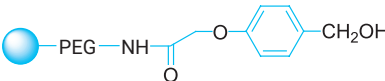
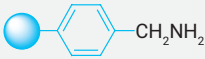

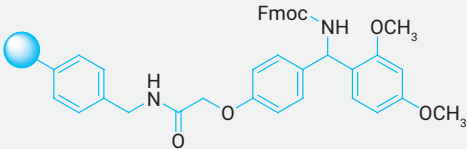
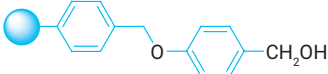


Produzione

Grazie all'impianto di produzione su larga scala di resine, Agilent è in grado di soddisfare le esigenze dei clienti dalle fasi iniziali dello sviluppo, agli studi clinici e fino al successo del lancio sul mercato, garantendo al tempo stesso la sicurezza dell'approvvigionamento a lungo termine.

- La copolimerizzazione assicura prestazioni di sintesi di livello superiore, migliore qualità e maggiore purezza dei peptidi.
- I processi produttivi ISO 9001 generano resine di alta qualità, con un rigoroso controllo della distribuzione delle dimensioni delle particelle e un'elevata riproducibilità da lotto a lotto.
- Lo scale-up permette un'economia di scala, fornisce sostegno agli accordi sulla qualità e agli audit e assicura il rispetto dei tempi di consegna in tutto il mondo.

Guida per ordinare

Nome prodotto	Descrizione e struttura	Caricamento	Codice 100 g	Codice 1 kg
AmphiSpheres 40 RAM AmphiSpheres 20 RAM	Fmoc Rink ammido (RAM) PEG polistirene 	0,4 mmol/g 0,7 mmol/g	PL3867-4764 PL3867-4762	PL3867-6764 PL3867-6762
AmphiSpheres 20 HMP	Idrossimetilfenossi (linker HMP o Wang) PEG polistirene 	0,7 mmol/g	PL3863-4762	PL3863-6762
PL-AMS	Amminometilpolistirene (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	Clorometilpolistirene (CMS) o poli(stirene-co-clorometilstirene) 	0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g e 1,0 mmol/g di caricamenti delle resine PL-CMS sono disponibili su richiesta		
PL-Rink	Resina Fmoc Rink ammido AMS 	0,3 mmol/g 0,7 mmol/g	PL1467-4749 PL1467-4799	PL1467-6749 PL1467-6799
PL-Wang	4-idrossimetilfenossimetil polistirene 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 0,9 mmol/g Il caricamento della resina PL-Wang di 1,1 mmol/g è disponibile su richiesta		PL1463-6749 PL1463-6769 PL1463-6799

Tecnologie delle particelle

Tipi di prodotti



Qualità

Le tecniche di produzione Agilent, in particolare il ricorso alla copolimerizzazione, generano supporti della massima qualità. Agilent vanta l'accreditamento ISO 9001:2015 ed è oggetto di ispezioni di qualità e audit periodici da parte dei clienti.

Capacità

Agilent possiede un impianto di produzione costruito appositamente e situato nel Regno Unito.

La produzione delle particelle avviene per copolimerizzazione in quantità multi-chilogrammo e lotti di dimensioni in genere fino a 100 kg. La modifica chimica (aggancio di handle, linker e gruppi funzionali opportuni) ha luogo nelle strutture kilolab Agilent (vessel in vetro da 20 L) in quantità comprese tra 100 g e 2 kg.

La produzione di lotti più ingenti avviene in vessel hastelloy o rivestiti in vetro da 50 L, 200 L o 500 L e quantità comprese tra 3 kg e 80 kg. Attualmente la capacità annua Agilent è pari a ~ 2 tonnellate.

Cosa sono le StratoSpheres?

Si tratta di prodotti appositamente realizzati per mettere a disposizione dei chimici organici strumenti abilitanti, in particolare nel campo della chimica a elevata portata così come della progettazione e dello sviluppo di farmaci. La gamma StratoSpheres è sinonimo di qualità a un prezzo conveniente.

Perché usare bead polimeriche?

Sin dagli albori della sintesi in fase solida ad opera di Bruce Merrifield nel 1963, la filtrazione di particelle polimeriche si è dimostrata molto più efficiente rispetto a molte altre procedure preparatorie tradizionali quali l'estrazione liquido-liquido, la ricristallizzazione o la cromatografia.

Particelle microporose (1% DVB)

Il termine microporose descrive bead di polistirene caratterizzate da un cross-linking non molto pronunciato. Una volta asciutte, le bead sono rigide e sferiche; il grado maggiore di funzionalità è tuttavia racchiuso all'interno delle particelle. Per poter accedere all'interno funzionale, è necessario rigonfiare le bead. In effetti le catene polimeriche tentano di dissolversi ma la presenza del lieve cross-linking fa sì che il materiale rimanga sotto forma di gel. Una volta rigonfiate, i reagenti possono diffondersi facilmente all'interno delle bead, mentre reagenti in eccesso o sottoprodotti possono essere eliminati tramite lavaggio.

Per ottenere un leggero cross-linking delle particelle di polistirene è sufficiente divinilbenzene (DVB) all'1%. Una volta rigonfiate in solvente, le particelle raddoppiano quasi di diametro (cosicché il volume aumenta di un fattore compreso tra sei e otto). L'uso di un solvente non adatto provoca il rimpicciolimento delle bead rigonfiate e inibisce la diffusione; le procedure di lavaggio, pertanto, spesso comportano la scelta di solventi che rigonfiano e quindi rimpiccioliscono le bead. Se le bead devono essere essiccate, andrebbero lavate in un solvente che ne riduce le dimensioni.

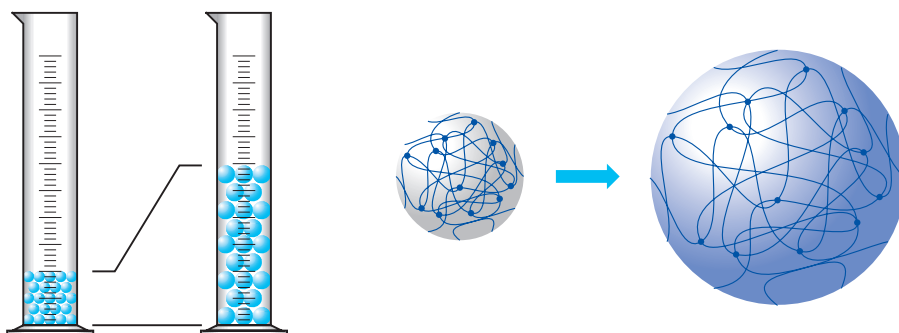


Figura 1. Solvatazione di particelle microporose

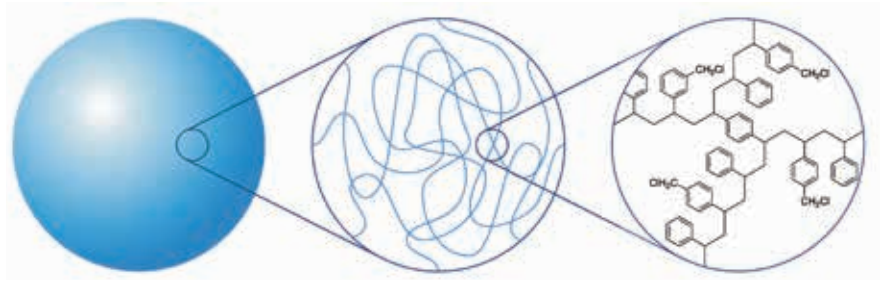


Figura 2. Composizione di una particella microporosa

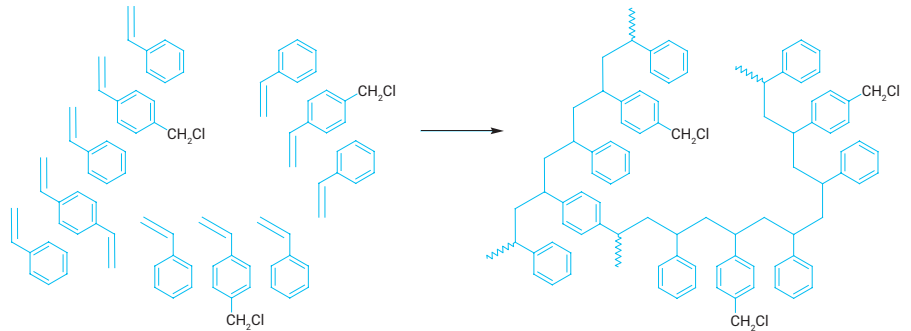


Figura 3. Composizione di una particella microporosa

Caricamento della resina

Impiegando tecniche di copolimerizzazione proprietarie è possibile controllare agevolmente il grado di funzionalità in un polimero senza incorrere nei problemi potenzialmente associati ad altri metodi di funzionalizzazione. I materiali ottenuti per copolimerizzazione presentano una riproducibilità nettamente superiore e sono privi dei sottoprodotti derivanti da reazioni secondarie.

Il caricamento (e rigonfiamento) della resina determina la concentrazione dei siti reattivi. Utilizzando una resina caricata a 1,0 mmol/g per produrre un peptide tipico, dopo aver accoppiato tra loro circa 8-10 aminoacidi si ottiene 1 g di peptide per grammo di resina. La struttura peptide-resina inizierà a esibire un comportamento più simile a quello di un peptide anziché al polistirene. Se si desidera sintetizzare un peptide di grandi dimensioni (20-30 aminoacidi), sarà quasi certamente necessario iniziare con un minore caricamento della resina. Agilent pertanto offre un'ampia scelta di caricamenti delle resine adatti alla sintesi di peptidi.

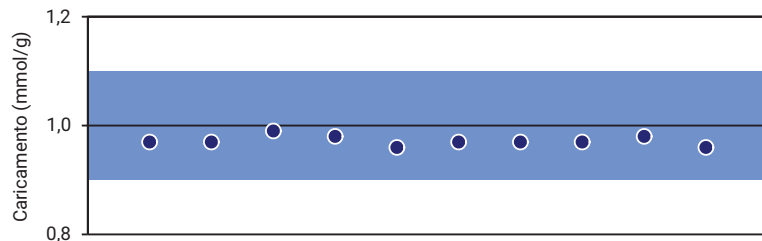


Figura 4. Il diagramma illustra l'eccezionale riproducibilità del caricamento di dieci lotti di PL-CMS 1,0 mmol/g, 75- 150 μm prodotti nell'arco di oltre un decennio.

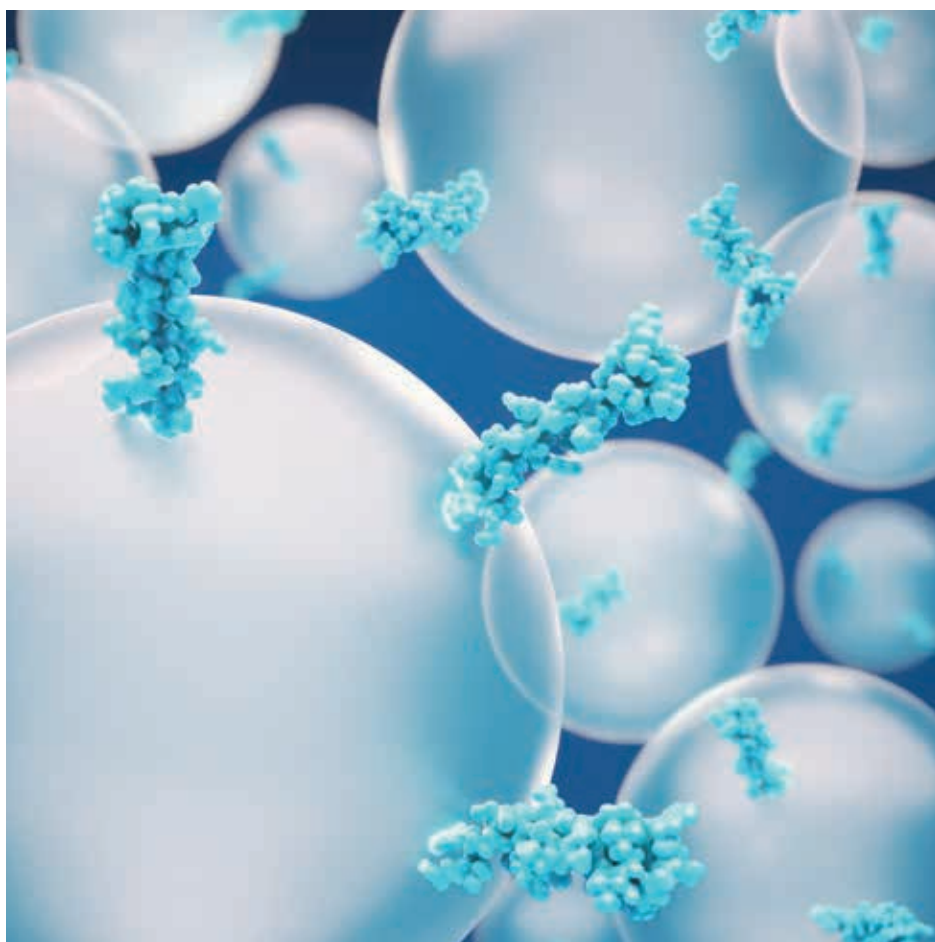
Dimensioni delle particelle

Le tecniche di polimerizzazione in sospensione consentono di ottenere un'ampia gamma di dimensioni delle particelle. Le dimensioni più comuni sono 75-150 μm (100-200 mesh) per le applicazioni di sintesi di peptidi in fase solida.

La manipolazione delle bead di queste dimensioni risulta in qualche misura più semplice; possono inoltre essere erogate facilmente con tecniche manuali, semi-automatiche o automatiche di uso comune nella sintesi a elevata portata. Le dimensioni delle bead si prestano ai cicli ripetuti di rigonfiamento-rimpicciolimento tipici della sintesi di peptidi in fase solida.

Idrofobicità

Il polistirene è il materiale impiegato più comunemente per resine e supporti. La sua manipolazione è particolarmente agevole in quanto forma bead vetrose una volta asciutto e si rigonfia prontamente in solventi adeguati. La scelta del solvente per il rigonfiamento di polistirene microporoso è in qualche misura limitata in quanto lo scheletro polistirenico è idrofobo e richiede pertanto l'uso di tetraidrofurano, diclorometano, toluene e altri solventi non polari. Tra i solventi più polari utilizzabili è possibile citare la dimetilformammide, la dimetilacetammide e l'*N*-metilpirrolidone.



Il più alto grado di riproducibilità

Grazie a tecniche di copolimerizzazione proprietarie, le particelle StratoSpheres vantano il massimo livello di riproducibilità e un'eccezionale qualità.

Affidabilità

La riproducibilità e l'affidabilità delle particelle StratoSpheres sono fondamentali per la sintesi assistita da polimeri.

Descrizione:

Polistirene modificato con PEG

Applicazione:

Sintesi di peptidi in fase solida

Informazioni aggiuntive:

Agilent produce in quantità multi-chilogrammo. Inviare una richiesta per maggiori informazioni.

www.agilent.com/chem/stratospheres

AmphiSpheres

Progettata appositamente per la sintesi di peptidi in fase solida, la resina anfipatica AmphiSpheres è un elemento chiave della linea di prodotti StratoSpheres.

Come suggerisce il nome, questo tipo di materiale contiene sia componenti idrofobi (polistirene, PS) sia idrofilici (glicole polietilenico, PEG). Questa caratteristica modifica lievemente le proprietà di rigonfiamento del materiale, consentendo quindi l'uso di un insieme più ampio di solventi. Allo stesso tempo, la funzionalità attiva è localizzata all'estremità di una catena di PEG, cosa che promuove la reattività.

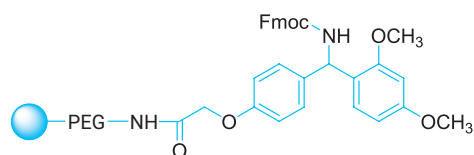
Sono disponibili due versioni a diverso contenuto di PEG:

- AmphiSpheres 20 con un contenuto di PEG del 20% p/p e caricamento pari a 0,7 mmol/g.
- AmphiSpheres 40 con un contenuto di PEG del 40% p/p e caricamento pari a 0,4 mmol/g.

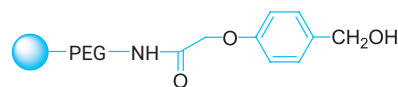
La versione AmphiSpheres 20 contiene glicole polietilenico al 20% p/p e pertanto mantiene un elevato caricamento per grammo e presenta caratteristiche di manipolazione simili a quelle del polistirene "vetroso". Ciò significa che la resa di prodotto è compromessa in misura minore rispetto alle catene di PEG di maggiori dimensioni.

La versione AmphiSpheres 40 contiene glicole polietilenico al 40% p/p ed è dotata di una catena di PEG più lunga rispetto alla versione AmphiSpheres 20. La maggiore quantità di PEG rende più difficile il rimpicciolimento senza che il materiale diventi aderente. La maggiore lunghezza della catena di PEG può tuttavia migliorare significativamente i risultati nella sintesi di sequenze peptidiche "complesse".

L'aggancio del linker o handle adeguato consente l'uso del materiale per la sintesi di peptidil-acidi e peptidil-ammidi.



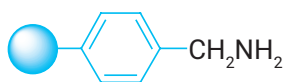
AmphiSpheres RAM per peptidil-ammidi



AmphiSpheres HMP per peptidil-acidi

Informazioni per gli ordini

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



Descrizione:

Aminometilpolistirene

Applicazione:

Supporto per sintesi

Informazioni aggiuntive:

Agilent produce in quantità multi-chilogrammo. Inviare una richiesta per maggiori informazioni.

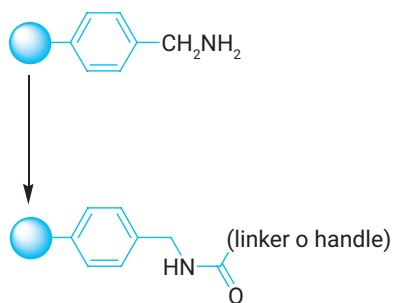
www.agilent.com/chem/stratospheres

Resina PL-AMS

La resina di amminometilstirene è un materiale particolarmente versatile indicato per l'aggancio di svariati distanziatori, handle e linker (per l'uso nella sintesi in fase solida).

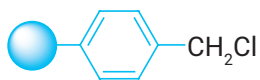
Esistono vari metodi di preparazione dell'amminometilstirene, in genere tramite amminometilazione diretta di polistirene o conversione di particelle funzionalizzate con clorometile. Quest'ultimo approccio è quello impiegato nella preparazione della resina PL-AMS in quanto consente l'uso di PL-CMS copolimerizzato come materia prima. È quindi possibile preparare una gamma molto ampia di combinazioni di caricamenti e dimensioni delle particelle adatte a qualsiasi applicazione.

Il metodo preferito per l'aggancio di linker o handle è tramite un legame ammidico. Con questo metodo Agilent prepara una serie di prodotti, tra cui la resina PL-Rink.



Informazioni per gli ordini

Resina PL-AMS (1% 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



Descrizione:

Clorometilpolistirene;
poli(stirene-co-clorometilstirene)

Applicazione:

Labilità agli acidi, sintesi di acidi

Informazioni aggiuntive:

Agilent produce in quantità multi-chilogrammo. Inviare una richiesta per maggiori informazioni.

www.agilent.com/chem/stratospheres

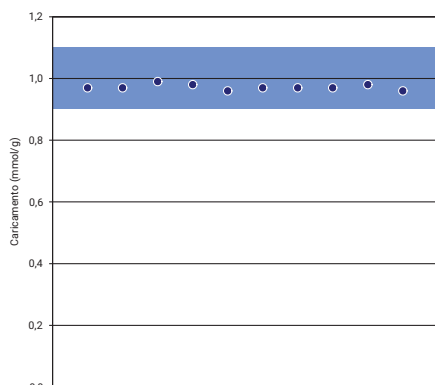


Figura 4. Il diagramma illustra l'eccezionale riproducibilità del caricamento di dieci lotti di PL-CMS 1,0 mmol/g, 75- 150 µm prodotti nell'arco di oltre un decennio.

Resina PL-CMS

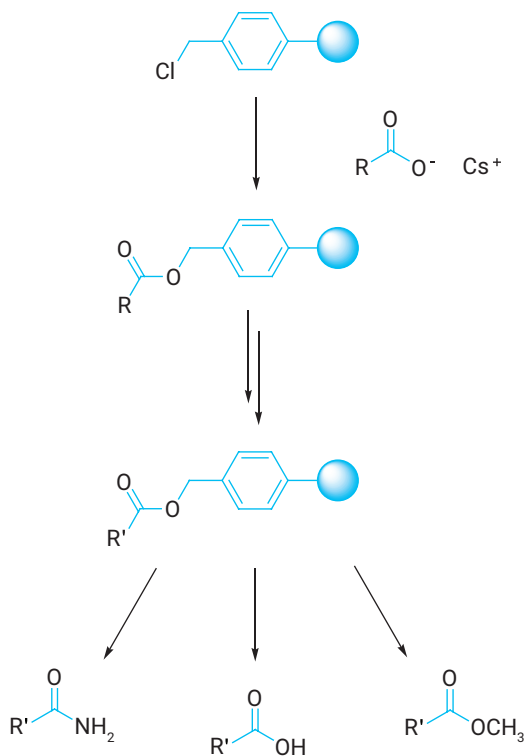
Comunemente nota come resina di Merrifield, la PL-CMS è un supporto copolimerico progettato per la sintesi in fase solida di peptidi mediante chimica Boc.

Gli aminoacidi Boc in genere sono agganciati alla resina sotto forma di un sale di cesio, sebbene siano state impiegate anche altre tecniche. Un leggero eccesso di acido viene neutralizzato con carbonato di cesio e l'acido attivato viene isolato per evaporazione. Una soluzione dell'acido attivato in DMF deve essere fatta reagire con PL-CMS, dopo il rigonfiamento in DMF, a temperatura elevata (per esempio 50 °C) durante le ore notturne. Il cleavage richiede in genere il trattamento con un acido molto forte quale HF o TFMSA.

Altre tecniche utili per il cleavage includono la saponificazione o idrolisi per creare acidi liberi, la trans-esterificazione per creare metilesteri o l'amminolisi per formare carbossammidi.

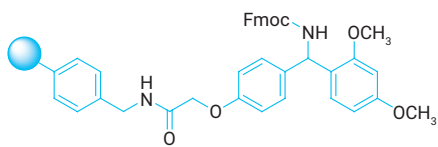
La resina PL-CMS può essere impiegata per produrre vari altri supporti tramite l'aggancio di opportuni linker, in particolare mediante la sintesi di Williamson degli eteri.

Nota: per eseguire in sicurezza il cleavage con HF sono necessarie apparecchiature e formazione specialistiche.



Informazioni per gli ordini

Resina PL-CMS (1% DVB)	1 kg
0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g e 1,0 mmol/g di carichi delle resine PL-CMS sono disponibili su richiesta	



Resina PL-Rink

Le resine Rink ammidi sono spesso il supporto preferito per la sintesi in fase solida di peptidil-ammidi tramite chimica Fmoc.

Prima dell'uso, la resina PL-Rink richiede la rimozione del gruppo protettivo Fmoc, operazione che può essere realizzata tramite protocolli di deprotezione standard, per esempio: piperidina al 20% in DMF per 30 min e successivo lavaggio accurato prima dell'uso. Questa resina è molto versatile in quanto il primo aminoacido può essere fissato con una qualsiasi reazione chimica convenzionale che forma un legame ammidico (anidridi simmetriche, esteri attivi e così via). Questa reazione di accoppiamento inoltre può essere monitorata mediante test colorimetrici quali il test di Kaiser.

Descrizione:

Resina Fmoc Rink ammidi AMS

Applicazione:

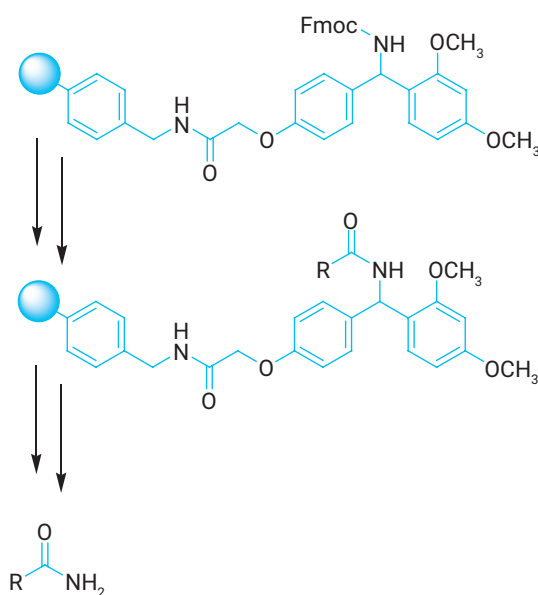
Sintesi di peptidi in fase solida,
sintesi di ammidi

Informazioni aggiuntive:

Agilent produce in quantità multi-chilogrammo. Inviare una richiesta per maggiori informazioni.

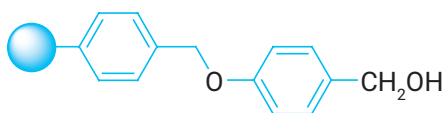
www.agilent.com/chem/stratospheres

In seguito alla sintesi della sequenza peptidica protetta, viene rimossa la protezione Fmoc N-terminale. Allo stesso tempo, viene rimossa qualsiasi protezione a catena laterale a base di *tert*-butile mediante il cleavage della peptidil-ammidi dalla resina con una soluzione di TFA al 95%.



Informazioni per gli ordini

Resina PL-Rink (1% 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



Descrizione:

4-iodometilfenossimetil polistirene

Applicazione:

Sintesi di peptidi in fase solida,
sintesi di acidi carbossilici

Informazioni aggiuntive:

Agilent produce in quantità multi-chilogrammo. Inviare una richiesta per maggiori informazioni.

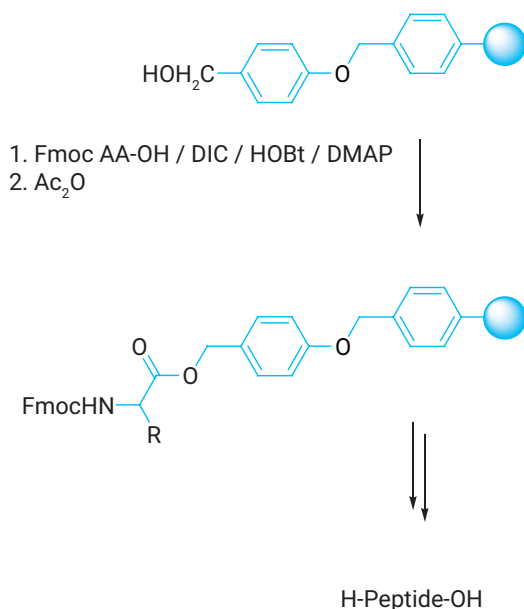
www.agilent.com/chem/stratospheres

Resina PL-Wang

La resina PL-Wang è un polistirene funzionalizzato con 4-alcossibenzilalcol preparata a partire da PL-CMS copolimerizzato. Questo supporto era stato originariamente concepito per la sintesi di peptidi in fase solida con strategie di protezione Fmoc e viene sottoposto a cleavage con TFA ~ 95%. Inoltre, è particolarmente indicato per la sintesi in fase solida di piccole molecole che possiedono come gruppo funzionale un acido carbossilico. L'esterificazione è il metodo impiegato per fissare a questa resina aminoacidi e acidi carbossilici. Durante la procedura di attivazione è necessaria cautela allo scopo di ridurre al minimo il rischio di racemizzazione.

Alla resina PL-Wang è possibile fissare anche alcoli acidi, in particolare fenoli.

Le resine Wang sono state anche convertite in materiali funzionalizzati con carbammati allo scopo di preparare ammine sostituite.



Informazioni per gli ordini

Resina PL-Wang (1% 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
Il caricamento della resina PL-Wang di 1,1 mmol/g è disponibile su richiesta	

Chimiche Agilent: garanzia di affidabilità e controllo

Agilent vanta l'accreditamento ISO 9001:2015 e le tecnologie Agilent sono ampiamente utilizzate nei campi della cromatografia, delle bioscienze e della chimica farmaceutica:

- Particelle affidabili di qualità superiore per saggi basati su bead, mezzi per cromatografia, supporti per sintesi di peptidi.
- Scrupoloso monitoraggio end-to-end della produzione mirato a garantire i massimi livelli di uniformità e prestazioni.
- Oltre 45 anni di esperienza nella produzione di resine polimeriche, a partire dal 1976 nello Shropshire, Regno Unito.
- Impegno costante allo sviluppo di innovazioni tecnologiche per rimanere all'avanguardia.
- Sostegno ad accordi sulla qualità e audit e rispetto dei tempi di consegna in tutto il mondo.

Maggiori informazioni:

www.agilent.com/chem/stratospheres

Per acquistare online:

www.agilent.com/chem/store

Ottieni risposte alle tue domande di natura tecnica e accedi alle risorse nell'Agilent Community:

community.agilent.com

Italia

numero verde 800 012 575

customercare_italy@agilent.com

Europa

info_agilent@agilent.com

Asia Pacifico

inquiry_lsca@agilent.com

DE32078406

Le informazioni fornite potrebbero variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2023
Stampato negli Stati Uniti, 27 luglio 2023
5991-1485ITE