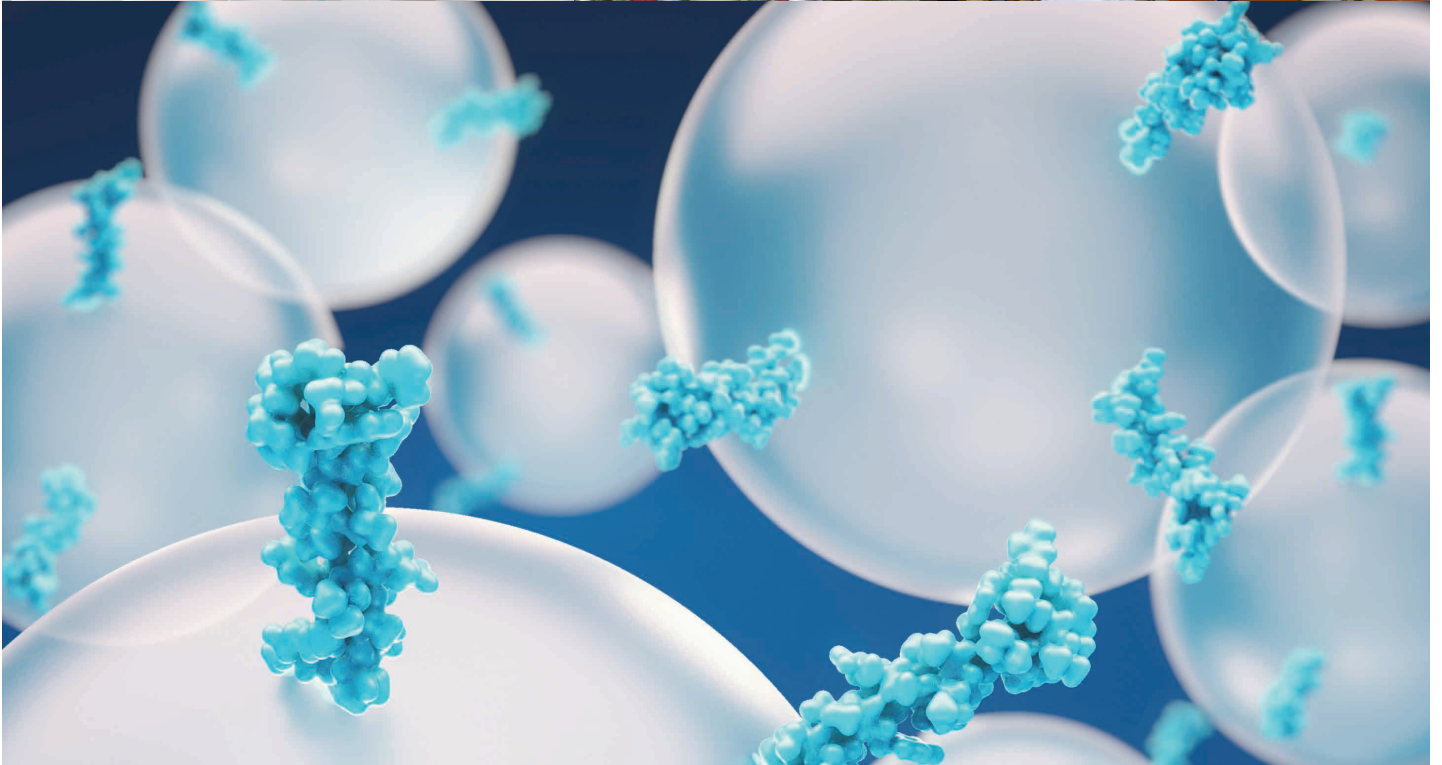


# 生産規模のペプチド合成

Agilent StratoSpheres 合成担体樹脂を用いた合成



# ペプチド合成用の StratoSpheres 樹脂の利点

StratoSpheres 製品ラインは、ペプチド医薬品有効成分（API）の開発および大規模な製造向けの幅広いポリマー樹脂担体を網羅しています。

この中には、Boc および Fmoc ケミストリ向けの樹脂、およびクロロメチルスチレン（CMS）、アミノメチルスチレン（AMS）、Rink、Wang、AmphiSpheres（PEG 修飾ポリスチレン）が含まれています。StratoSpheres は高性能で高品質の樹脂であり、非常に高い品質の API を生成できます。また、市場投入までの期間を短縮し、製造プロセスを高速化します。



## 製造

アジレントの大規模な樹脂製造施設では、市場投入の成功に向けての臨床試験を通して、初期開発段階からお客様のニーズに対応すると同時に、長期間にわたる供給を保証しています。

- 卓越した合成性能、高い品質、高純度のペプチドを実現する共重合
- 粒子サイズ分布が狭い高品質の樹脂、およびバッチ間の高い再現性を実現する ISO 9001 製造プロセス
- 規模の経済性を保証するためのスケールアップ、品質契約と監査への対応、世界中での納期どおりの納品

## 製品情報

| 製品名                    | 説明と構造  | ロード   | 部品番号<br>100 g              | 部品番号<br>1 kg  |
|------------------------|--|---|----------------------------|---|
|                        | Fmoc Rink Amide (RAM) PEG ポリスチレン             |   |                            |   |
| AmphiSpheres<br>40 RAM |  | 0.4 mmol/g  | PL3867-4764                | PL3867-6764   |
| AmphiSpheres<br>20 RAM |  | 0.7 mmol/g  | PL3867-4762                | PL3867-6762   |
|                        | ヒドロキシメチルフェノキシ (HMP または Wang リンカー) PEG ポリスチレン |   |                            |   |
| AmphiSpheres<br>20 HMP |  | 0.7 mmol/g  | PL3863-4762                | PL3863-6762   |
|                        | アミノメチルポリスチレン (AMS)                           |   |                            |   |
| PL-AMS                 |  | 0.4 mmol/g<br>0.6 mmol/g<br>1.0 mmol/g<br>2.0 mmol/g                          |                            | PL1464-6749<br>PL1464-6769<br>PL1464-6799<br>PL1464-6789                      |
|                        | クロロメチルポリスチレン (CMS) またはポリ(スチレン-co-クロロメチルスチレン) |   |                            |   |
| PL-CMS                 |  | 0.4 mmol/g、0.6 mmol/g、1.0 mmol/g の PL-CMS 樹脂の製品はご要望に応じて提供可能です。詳しくはお問い合わせください。 |                            |   |
|                        | Fmoc Rink Amide AMS 樹脂                       |   |                            |   |
| PL-Rink                |  | 0.3 mmol/g<br>0.7 mmol/g  | PL1467-4749<br>PL1467-4799 | PL1467-6749<br>PL1467-6799  |
|                        | 4-ヒドロキシメチルフェノキシメチルポリスチレン                     |   |                            |   |
| PL-Wang                |  | 0.4 mmol/g<br>0.6 mmol/g<br>0.9 mmol/g<br>1.1 mmol/g                          |                            | PL1463-6749<br>PL1463-6769<br>PL1463-6799<br>PL-Wang 樹脂のロードをご希望の場合はお問い合わせください |

# 粒子製造のためのテクノロジー

## 製品情報



### 品質

アジレントの製造手法、特に共重合を使用して、非常に高い品質の担体を提供しています。アジレントは ISO 9001:2015 認証取得済みであり、定期的に顧客の監査や品質検査を受けています。

### 性能

アジレントは、英国に専用の製造施設を置いています。

粒子は、数キログラムの単位で共重合により生成されていますが、通常最大 100 kg のバッチに対応しています。化学修飾（適切なハンドル、リンカー、および官能基の付加）は、キロラボ設備（20 L ガラスベッセル）で 100 g ~ 2 kg の間で実行されます。

大規模の生産バッチは、50 L、200 L、または 500 L のガラスライニングまたは Hastelloy ベッセルにおいて 3 ~ 80 kg のバッチで製造されます。現在年間のキャパシティは ~ 2 トンです。

### StratoSpheres とは

ハイスループット有機合成用に開発されたポリマー担体で、ペプチド合成に最適です。StratoSpheres シリーズは、経済的な価格で高品質な製品を実現しています。

### ポリマービーズを使用する理由

1963 年の Bruce Merrifield 博士による固相合成の実施以来、ポリマー性粒子のろ過は、液液抽出、再結晶、クロマトグラフィーのような従来の多数のワークアップ手順よりもはるかに効率的であることが実証されています。

### 微孔質粒子（1 % DVB）

微孔質は、ごくわずかに架橋結合されているポリスチレンビーズについて説明する際に使用する用語です。乾燥している場合、ビーズは硬質で球形ですが、大部分の官能基は粒子の内部に置かれています。内部の官能基を利用するには、ビーズを膨張させる必要があります。実際にポリマー鎖を溶解しようとしても、わずかな架橋結合により、材料が確実にゲルフォームの状態に保たれます。膨張すると、試薬は簡単にビーズの内部に拡散できるようになり、過剰な試薬や副生成物を洗い流すことができます。

1 % DVB（ジビニルベンゼン）は、ポリスチレン粒子をわずかに架橋結合させるのに十分です。粒子は溶媒内で膨張すると、直径がほぼ 2 倍になります（容量は 6 ~ 8 倍に増大します）。貧溶媒を使用すると、膨張したビーズが収縮して拡散が抑制されます。つまり、多くの場合、洗浄手順にはビーズを膨張させてから収縮させるための溶媒の選択が含まれているということです。ビーズを乾燥させる必要がある場合は、溶媒中で洗浄する必要がありますが、これによりサイズが縮小してしまいます。

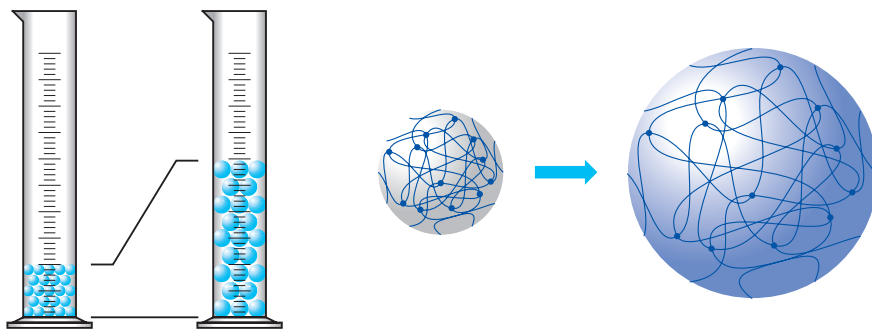


図 1. 微孔質粒子の溶媒和

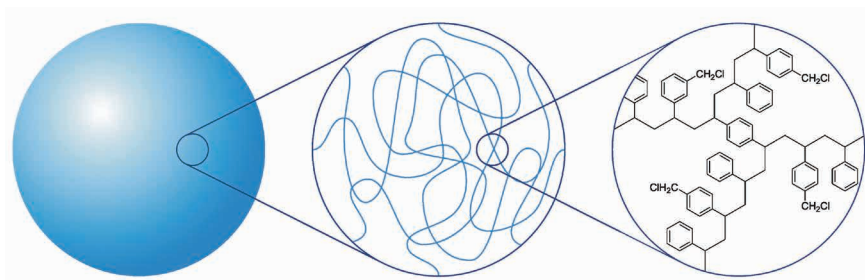


図 2. 微孔質粒子の組成

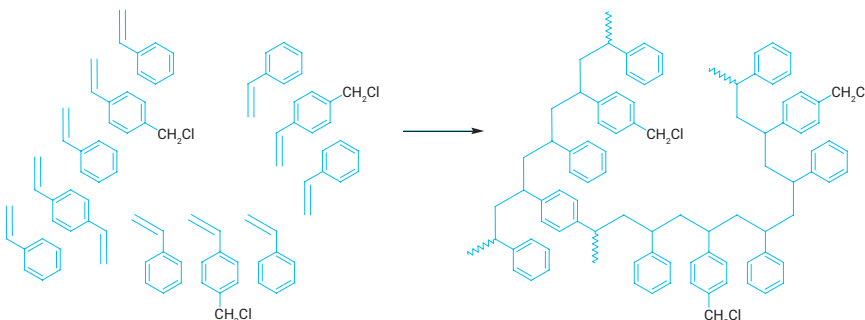


図 3. 微孔質粒子の組成

### 樹脂のロード

独自の共重合手法を使用した場合、官能基化の他のメソッドで発生する可能性のある問題を発生させずに、ポリマー中の官能基の濃度を簡単に制御できます。共重合により得られた材料は非常に高い再現性を示し、副反応から生成される副生成物は存在しません。

樹脂のロード（およびその膨張）により、活性点の濃度が決定されます。樹脂を 1.0 mmol/g だけロードして標準的なペプチドを生成すると、約 8 ~ 10 個のアミノ酸が結合した後、樹脂 1 g あたり 1 g のペプチドが残されます。ペプチド-樹脂のアセンブリは、ポリスチレンよりもペプチドと同じように挙動し始めます。分子量の大きなペプチド（20 ~ 30 個のアミノ酸）を生成する場合は、ほぼ確実に樹脂のロードを低くして始める必要があります。このためアジレントでは、ペプチド合成に適したさまざまな樹脂のロードを提供しています。

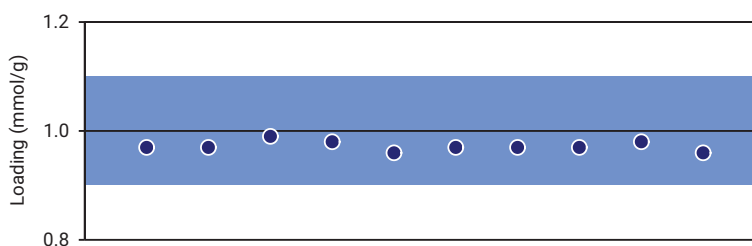


図 4. このプロットは、10 年間を超える期間にわたって製造されている PL-CMS 1.0 mmol/g、75 ~ 150  $\mu\text{m}$  の 10 バッチのロードの優れた再現性を示しています。

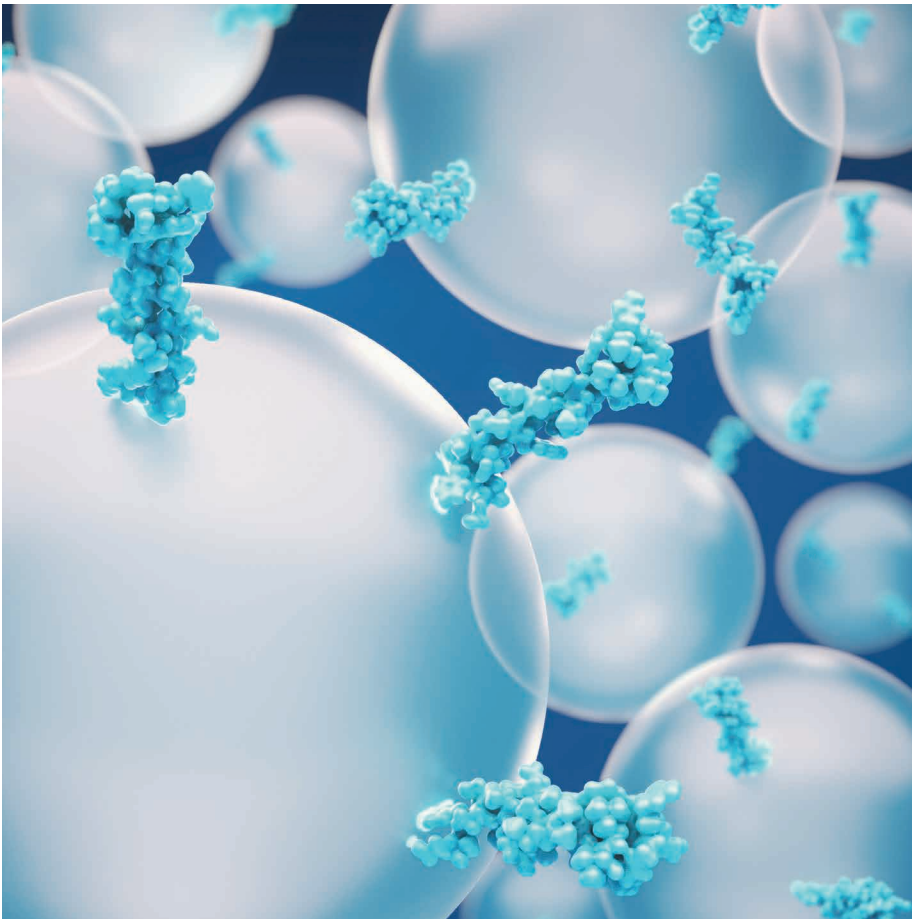
## 粒子径

懸濁重合手法を使用することにより、さまざまな粒子サイズを生成できます。固相ペプチド合成アプリケーションにおいて、最も一般的なサイズは 75 ~ 150  $\mu\text{m}$  (アメリカ式メッシュ番 #100 ~ #200) です。

これらのビーズはいくらか取り扱いが簡単であり、ハイスループット合成で一般的に使用されている手動、半自動、または自動手法により簡単に分注できます。ビーズのサイズは、固相ペプチド合成で使用される膨張-収縮の反復サイクルに適しています。

## 疎水性

ポリスチレンは、樹脂と担体で最も一般的に使用されている材料です。乾燥時にはガラス状のビーズを形成しているため特に取り扱いが簡単であり、適切な溶媒中で即座に膨張します。ポリスチレンの主鎖は疎水性であるため、微孔質ポリスチレンを膨張させるための溶媒の選択は多少限定されます。そのため、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、およびその他の非極性溶媒を使用する必要があります。使用される場合がある極性溶媒として、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、および N-メチルピロリドンがあります。



### 非常に高いレベルの再現性

独自の共重合手法を使用することにより、StratoSpheres 粒子は非常に高いレベルの再現性および優れた品質を実現しています。

### 信頼性

StratoSpheres 粒子の高い再現性と信頼性は、ポリマーを使用した合成に不可欠です。

## 概要:

PEG 修飾ポリスチレン

## アプリケーション:

固相ペプチド合成

## 追加情報

アジレントでは、数 kg の単位で製造しています。詳細については、お問い合わせください。

## AmphiSpheres

AmphiSpheres 両親媒性樹脂は、固相ペプチド合成専用に設計された、StratoSpheres ファミリの主要な製品です。

Amphi (両方) という名前からわかるように、このタイプの材料には、疎水性 (ポリスチレン、PS) および親水性 (ポリエチレングリコール、PEG) の両方の成分が含まれています。これにより材料の膨張特性が微妙に変化するため、幅広い溶媒が使用できます。同時に、PEG 鎖の端に反応性の促進を支援する活性官能基が配置されています。

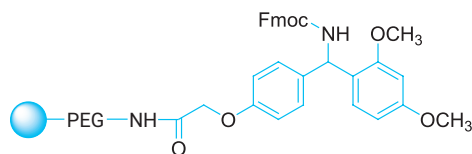
### PEG 含有量により、次の 2 つのタイプが使用できます。

- AmphiSpheres 20 は、PEG 含有量 20 % w/w で、ロード 0.7 mmol/g です。
- AmphiSpheres 40 は、PEG 含有量 40 % w/w で、ロード 0.4 mmol/g です。

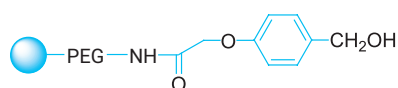
AmphiSpheres 20 には 20 % w/w のポリエチレングリコールが含まれているため、グラムあたりのロードが高く維持されており、「ガラス状」のポリスチレンに近い処理特性を持っています。つまり、生成物の産出は、分子量の大きな PEG 鎖と同じ程度までは損なわれないということです。

AmphiSpheres 40 には 40 % w/w のポリエチレングリコールが含まれており、AmphiSpheres 20 よりも長い PEG 鎖を使用しています。材料の粘着性が高くなり収縮するのが非常に困難であるという点において、PEG の量は注目に値します。ただし、「分析困難な」ペプチド配列の合成において、PEG 鎖を長くすると分析結果を大幅に向上できます。

適切なリンカーまたはハンドルを付加することにより、ペプチド酸およびペプチドアミドの合成で材料を使用できるようになります。



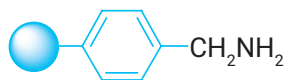
ペプチドアミドの AmphiSpheres RAM



ペプチド酸の AmphiSpheres HMP

## 製品情報

| AmphiSpheres 樹脂                            | 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 |



### 概要:

アミノメチルポリスチレン

### アプリケーション:

合成担体

### 追加情報

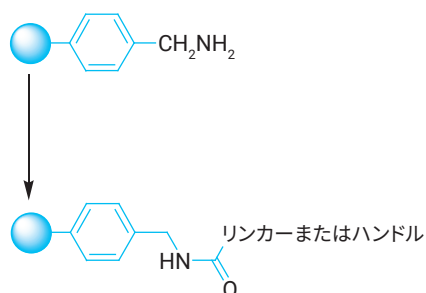
アジレントでは、数 kg の単位で製造しています。詳細については、お問い合わせください。

## PL-AMS 樹脂

アミノメチルスチレン樹脂は、特にさまざまなスパーサ、ハンドル、およびリンカー（固相合成で使用）の付加に適した汎用的な材料です。

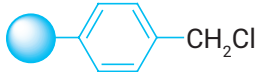
アミノメチルスチレン精製のメソッドは多数存在しますが、通常はポリスチレンを直接アミノメチル化するか、またはクロロメチル官能基化粒子を変換します。これにより共重合 PL-CMS を原材料として使用できるようになるため、PL-AMS は後者の手法で精製します。これで、幅広いロードと粒子サイズの組み合わせを、指定したアプリケーションに適合するように精製することが可能になります。

リンカーまたはハンドルの付加に推奨するメソッドは、アミド結合を使用するものです。PL-Rink などの多数の製品をこの方法で精製しています。



## 製品情報

| PL-AMS 樹脂 (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 |



### 概要:

クロロメチルポリスチレン、  
ポリ(スチレン-co-クロロメチルスチレン)

### アプリケーション:

酸に不安定、酸の合成

### 追加情報

アジレントでは、数 kg の単位で製造しています。詳細については、お問い合わせください。

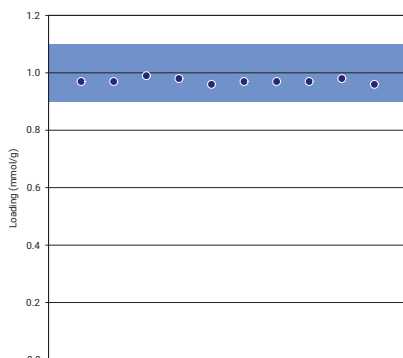


図 4. このプロットは、10 年を超える期間にわたって製造されている PL-CMS 1.0 mmol/g、75 ~ 150 μm の 10 バッチのロードの優れた再現性を示しています。

## PL-CMS 樹脂

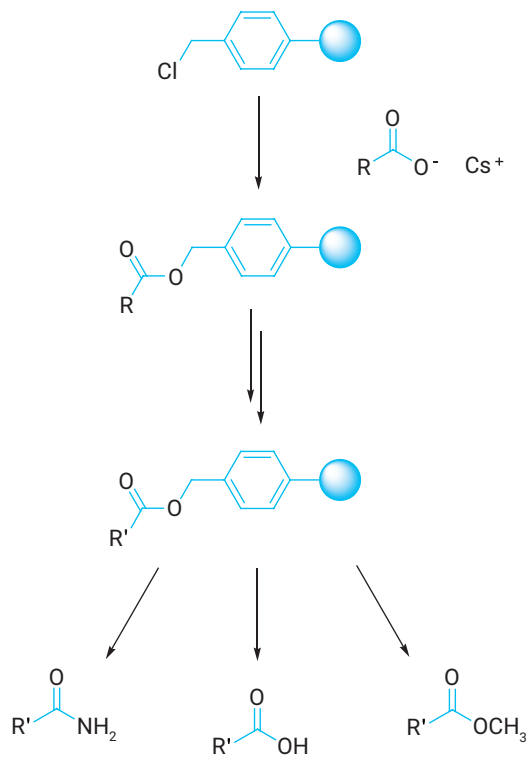
PL-CMS は一般的に Merrifield 樹脂として知られており、Boc ケミストリを使用したペプチドの固相合成用に設計された共重合体担体です。

通常 Boc-アミノ酸はセシウム塩として樹脂に付加されていますが、その他の手法でも使用されています。酸が多少過剰になった場合は、蒸発により分離した炭酸セシウムおよび活性酸で中和します。DMF 中の活性酸溶液を、一晚高温（例えば、50 °C）で DMF 膨張させた PL-CMS と反応させる必要があります。通常、開裂は、HF や TFMSA のような非常に強い酸で処理する必要があります。

開裂に有用なその他の手法として、けん化または加水分解による遊離酸の生成、エステル交換によるメチルエステルの生成、またはアミノ分解によるカルボキサミドの形成があります。

PL-CMS を使用して、適切なリンカーの付加、特にウィリアムソンエーテル合成を実施することにより、その他のさまざまな担体を生成できます。

**注：HF 開裂操作を安全に実行するためには、専門の装置とトレーニングが必要です。**

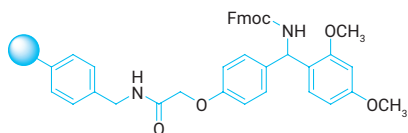


### 製品情報

PL-CMS 樹脂 (1 % DVB)

1 kg

0.4 mmol/g、0.6 mmol/g、1.0 mmol/g の PL-CMS 樹脂の製品はご要望に応じて提供可能です。詳しくはお問い合わせください。



## 概要:

Fmoc Rink Amide AMS 樹脂

## アプリケーション:

固相ペプチド合成、  
アミドの合成

## 追加情報

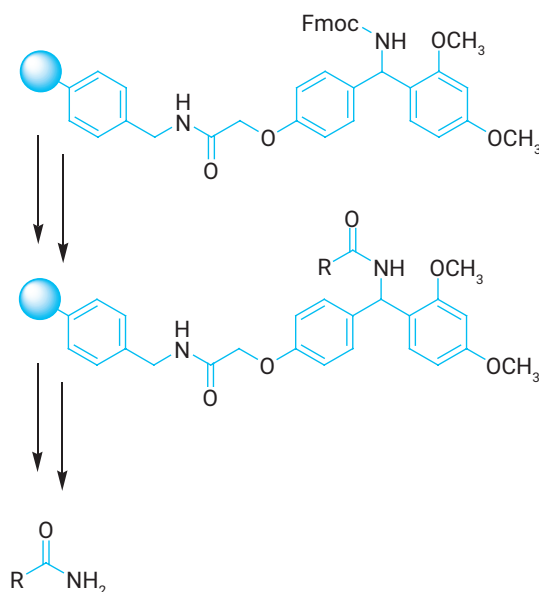
アジレントでは、数 kg の単位で製造しています。詳細については、お問い合わせください。

## PL-Rink 樹脂

多くの場合、Rink Amide 樹脂は、Fmoc ケミストリを使用したペプチドアミドの固相合成で使用される担体です。

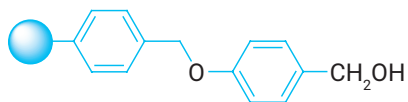
PL-Rink を使用する前に、Fmoc 保護基を除去する必要があります。これは、標準の脱保護プロトコル、例えば、DMF 中の 20 % ピペリジンに 30 分間浸した後、使用する前に完全に洗浄することにより実行します。この樹脂は非常に汎用的です。これは、初期のアミノ酸は、従来のアミド結合形成ケミストリ（対称無水物、活性エステルなど）を使用して付加できるためです。この連結反応は、カイザーテストなどの比色分析法でもモニタリングできます。

保護ペプチド配列のアセンブリに従って、N 末端 Fmoc 保護を除去します。同時に、95 % TFA 溶液を使用して樹脂からペプチドアミドを開裂することにより、tert-ブチルを基にした側鎖保護を除去します。



## 製品情報

| PL-Rink 樹脂 (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 |



### 概要:

4-ヒドロキシメチルフェノキシメチルポリスチレン

### アプリケーション:

固相ペプチド合成、  
カルボン酸の合成

### 追加情報

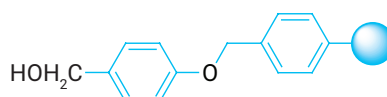
アジレントでは、数 kg の単位で製造しています。詳細については、お問い合わせください。

## PL-Wang 樹脂

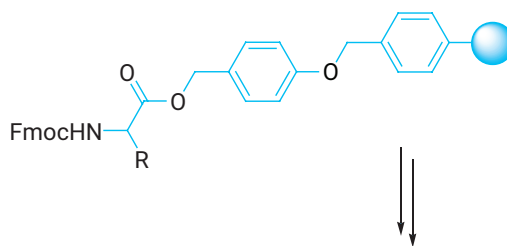
PL-Wang は 4-アルコキシベンジルアルコール官能基化ポリスチレンであり、共重合 PL-CMS から精製します。この担体は元来、Fmoc 保護手法を使用した固相ペプチド合成用に設計されており、～95% TFA を使用して開裂します。また特に、カルボン酸官能基を持つ低分子の固相合成にも有用です。アミノ酸およびカルボン酸を、エステル化によりこの樹脂に付加します。ラセミ化の危険性を最小限に抑えるために、活性化の手順時に注意する必要があります。

酸性アルコール、特にフェノールも PL-Wang に付加する必要があります。

置換されたアミンを精製するために、Wang 樹脂もカルバメート官能基化材料に変換されています。



1. Fmoc AA-OH / DIC / HOBt / DMAP
2. Ac<sub>2</sub>O



H-Peptide-OH

## 製品情報

| PL-Wang 樹脂 (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                      |
| 1.1 mmol/g              | PL-Wang 樹脂のロードをご希望の場合はお問い合わせください |

## アジレントのケミストリ：高い信頼性と制御を実現

アジレントは ISO 9001:2015 認証取得済みであり、その技術はクロマトグラフィー、ライフサイエンス、および医薬品ケミストリで広く使用されています。

- 卓越した品質、ピーズベースの分析向けの信頼性の高い粒子、クロマトグラフィー培地、ペプチド合成向けの担体
- 非常に高い一貫性と性能を保證するための製造の綿密で包括的なモニタリング
- 1976年に英国シュロップシャー州で開始されたポリマー樹脂製造での45年を超える経験
- 時代を先取りする技術の継続的な開発への取り組み
- 品質契約と監査、および世界中での納期どおりの納品への対応

ホームページ

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

カスタムコンタクトセンタ

**0120-477-111**

**[email\\_japan@agilent.com](mailto:email_japan@agilent.com)**

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

DE32078406

アジレント・テクノロジー株式会社  
© Agilent Technologies, Inc. 2023  
Printed in Japan, July 27, 2023  
5991-1485JAJP