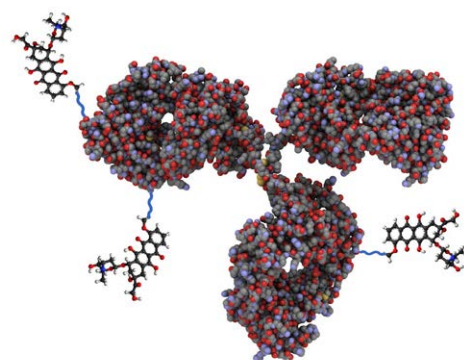


# Migliorare la qualità dei coniugati farmaco-anticorpo mediante metodi analitici ortogonali

## Coniugati farmaco-anticorpo

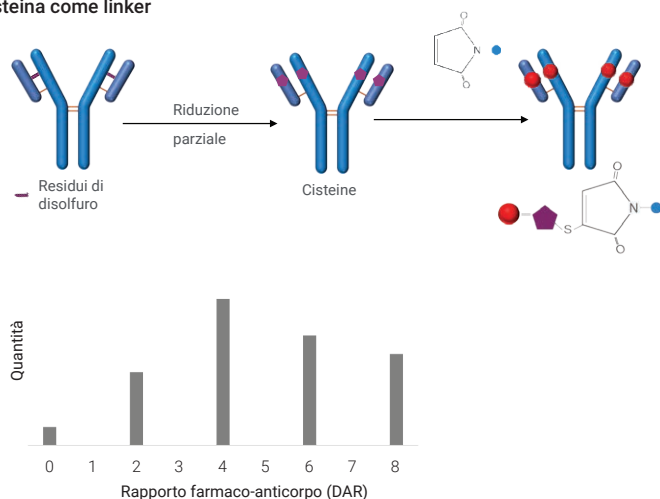
I coniugati farmaco-anticorpo (ADC, antibody-drug conjugate) rappresentano una nuova generazione di prodotti bioterapeutici mirati che costituiscono un settore in rapida crescita nella filiera dello sviluppo dei farmaci. Essi vengono creati utilizzando un linker per fissare potenti farmaci citotossici ad anticorpi monoclonali (mAb) che hanno come target cellule specifiche. Gli ADC approvati dalla FDA degli Stati Uniti nel 2019/2020 sono basati sulla coniugazione in corrispondenza di cisteina e lisina, con una predominanza della cisteina come linker.



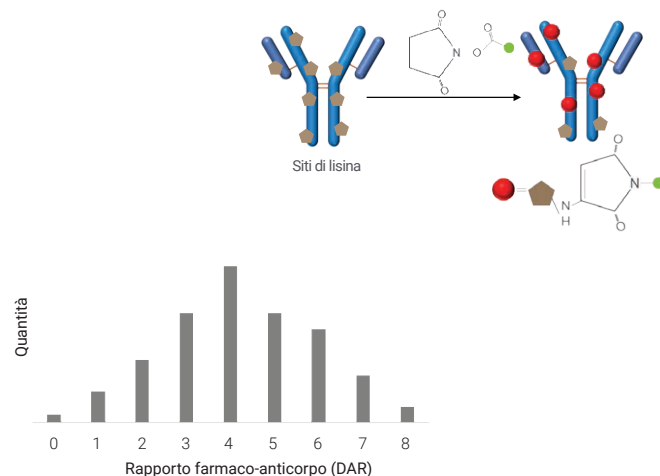
**Tabella 1.** ADC approvati tra il 2019 e il 2020.

Nome	Isotipo di IgG	Target	Sito linker	Carico
Gemtuzumab ozogamicin	IgG4	CD33	Lisina	Calicheamicina
Brentuximab vedotin	IgG1	CD30	Cisteina	Auristatina (MMAE)
Trastuzumab emtansine	IgG1	HER2	Lisina	Maitansina (DM1)
Inotuzumab ozogamicin	IgG4	CD22	Lisina	Calicheamicina
Polatuzumab vedotin	IgG1	CD79b	Cisteina	Auristatina (MMAE)
Enfortumab vedotin	IgG1	Nectina 4	Cisteina	Auristatina (MMAE)
Trastuzumab deruxtecan	IgG1	HER2	Cisteina	Inibitore della topoisomerasi I
Sacituzumab govitecan	IgG1	TROP-2	Cisteina	Metabolita attivo dell'irinotecan (SN-38)
Belantamab mafodotin	IgG1 afucosilato	BCMA	Cisteina	Auristatina (MMAF)

### Cisteina come linker



### Lisina come linker



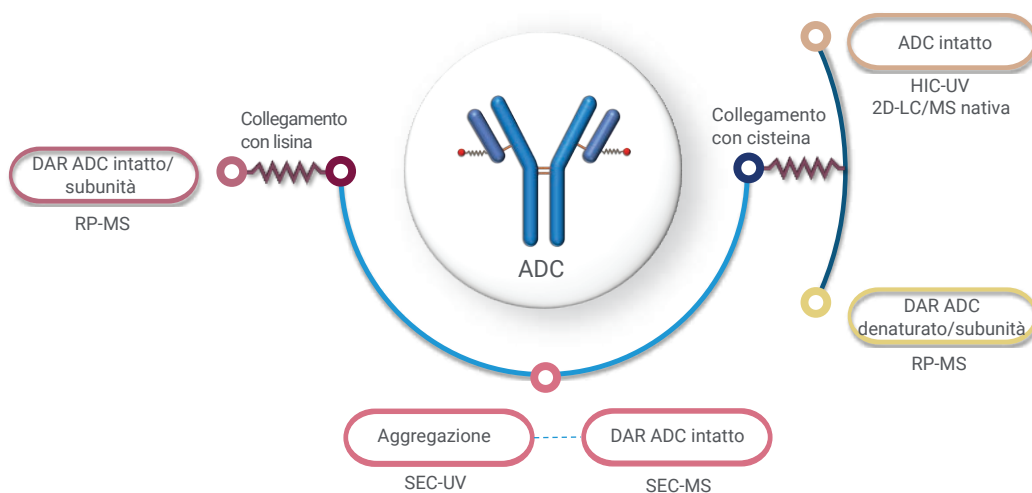
**Figura 1.** Tipi di coniugazioni degli ADC.

Per la coniugazione con la cisteina, la riduzione dei legami disolfuro intercatena in corrispondenza della regione cerniera consente di fissare fino a otto farmaci in multipli di due. L'uso della lisina come linker dà spesso come risultato un maggiore grado di eterogeneità. Trastuzumab emtansine, per esempio, presenta 90 residui di lisina (Lys) in tutta la molecola di trastuzumab e ogni molecola può contenere fino a otto coniugati DM1.

Alla luce della strategia “fail fast, fail cheap” (sbagliare subito per ridurre i costi) adottata dall'industria per aumentare le probabilità di approvazione del prodotto finale, è essenziale comprendere a fondo, in modo rapido e precoce, la relazione tra struttura e funzione degli ADC. Ciò può avvenire solamente impiegando un'ampia gamma di tecniche analitiche ortogonali per caratterizzare ogni aspetto della struttura e della funzione della molecola.

Le piccole molecole che vengono coniugate agli anticorpi per produrre ADC sono generalmente idrofobiche. Nel caso di ADC con cisteina come linker, l'idrofobicità aumenta al crescere del relativo valore del DAR (drug-antibody ratio, rapporto farmaco-anticorpo), il che rende la cromatografia a interazione idrofobica (HIC, hydrophobic interaction chromatography) lo strumento perfetto per il monitoraggio del valore del DAR. Al contrario, gli ADC con lisina come linker presentano molti residui Lys e sono costituiti da una miscela di isomeri posizionali. La tecnologia HIC non è il metodo suggerito per gli ADC con lisina come linker<sup>7,8</sup>. In tal caso si sceglie il metodo RP-MS, ovvero cromatografia a fase inversa (RP, reversed phase) con rivelazione mediante spettrometria di massa (MS, mass spectrometry). La tecnica RP offre selettività per mAb sia intatti che in frammenti, mentre la tecnica MS fornisce sensibilità e informazioni sulla massa, che sono entrambe informazioni fondamentali per l'identificazione dei picchi. Ciò è essenziale per lo studio degli ADC con lisina come linker poiché i frammenti contengono anche catene leggere e pesanti non coniugate o coniugate in modo variabile, oltre a quelle con il solo linker<sup>7</sup>.

Anche la formazione dell'ADC mediante attacco del carico idrofobico favorisce l'aggregazione dovuta all'idrofobicità<sup>9</sup>. Anche se sono presenti in basse concentrazioni, aggregati e prodotti di degradazione hanno un grande impatto sulla qualità dei farmaci biologici, provocando perdita di attività, minore solubilità e maggiore immunogenicità. La cromatografia ad esclusione dimensionale (SEC, size exclusion chromatography) è il metodo standard utilizzato per caratterizzare l'aggregazione delle proteine.



**Figura 2.** Metodi ortogonali per caratterizzare gli ADC.

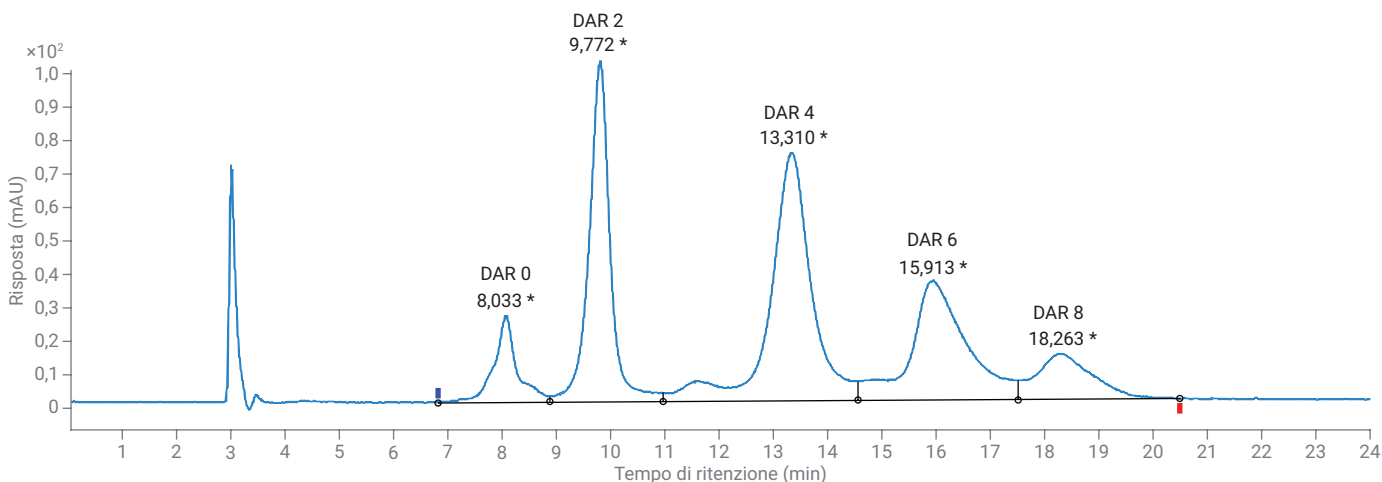
## Suggerimenti per l'ottimizzazione delle separazioni

### Preparazione del campione

- I campioni di ADC tendono a essere idrofobici, quindi è fondamentale garantire la solubilità nell'eluente. Idealmente i campioni dovrebbero essere disciolti nella fase mobile iniziale.
- Per proteggere la colonna da possibili danni causati da aggregati e impurezze, raccomandiamo di filtrare i campioni utilizzando i filtri per siringa in PES Captiva premium (si veda il paragrafo Informazioni per scegliere e ordinare facilmente) prima dell'analisi mediante HPLC.
- Quando si lavora con campioni complessi o "impuri", si consiglia di utilizzare precolonne (si veda il paragrafo Informazioni per scegliere e ordinare facilmente) per prolungare la durata delle colonne.

## Colonne Agilent AdvanceBio HIC:

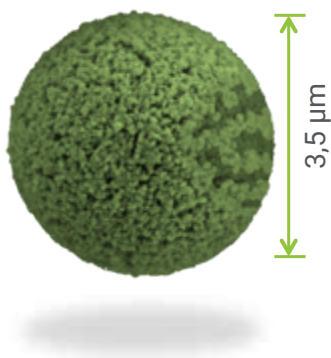
Il valore del DAR viene monitorato nella forma nativa degli ADC



**Figura 3.** Separazione di brentuximab vedotin mediante colonna Agilent AdvanceBio HIC. ([5994-Q149EN](#))

## Cromatografia a interazione idrofobica (HIC)

La tecnica HIC utilizza fasi mobili contenenti alti livelli salini che riducono la solubilità delle biomolecole. Ciò favorisce l'adsorbimento nella fase stazionaria di HIC. L'eluizione mediante gradiente salino permette alle molecole di eluire in ordine di idrofobicità crescente. Per via delle elevate concentrazioni saline usate nella tecnica HIC, si consiglia l'impiego di un sistema LC inerte. È comunque importante evitare di lasciare il sistema LC o la colonna in una soluzione salina concentrata per un tempo prolungato. Per questo motivo, l'uso di un sistema LC quaternario permette di sfruttare canali differenti per modificatori organici e acqua o altri solventi di lavaggio. Il propan-2-olo è necessario per garantire una determinazione accurata dei valori del DAR di ordine superiore e per prolungare la durata della colonna<sup>1</sup>.

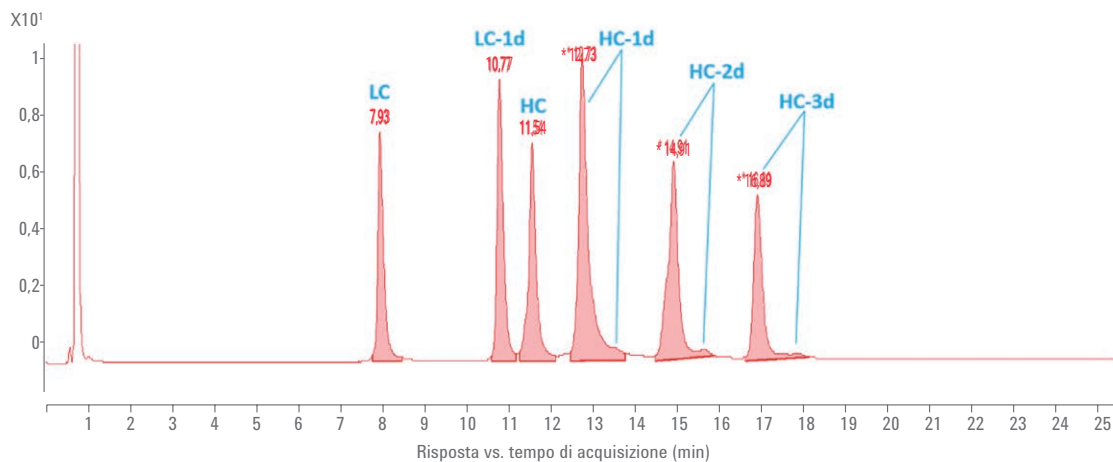


**Figura 4.** AdvanceBio HIC (dimensione dei pori 450 Å).

- Il solfato di ammonio è il sale comunemente usato per la tecnica HIC per via della sua capacità di indurre l'interazione idrofobica delle proteine sulla colonna, ma d'altra parte aumenta la probabilità di precipitazione. Il modo migliore per evitare la precipitazione è diluire il campione con solfato di ammonio concentrato facendo sì che la matrice del campione approssimi il più possibile la fase mobile iniziale<sup>2</sup>. Ecco i vantaggi:
  - Avere forme dei picchi e sensibilità migliori.
  - Determinare in anticipo se il campione precipiterà prima dell'iniezione ed evitare la precipitazione del campione sulla testa della colonna.
- Al termine del gradiente, si consiglia di utilizzare un gradiente inverso relativamente lento per svariati minuti. Ri-equilibrare con 2-3 volumi della colonna. ([Guida per l'utilizzatore](#))
- La drastica modificazione della viscosità per via della variazione della concentrazione salina impone un ritorno graduale alla fase mobile iniziale per evitare il danneggiamento della colonna.
- L'uso di alte temperature è un approccio usuale per analisi con fasi mobili ad alta viscosità, tuttavia non è raccomandato in caso di HIC per via della degradazione della forma dei picchi delle proteine.
- Solfato di ammonio 2 M è una quantità considerevole. Se si utilizza un sale meno puro, la linea di base del cromatogramma può subire una deriva.
  - È possibile applicare la [sottrazione del bianco di OpenLab CDS](#) per rimuovere la deriva della linea di base<sup>3</sup>.

## Colonne PLRP-S Agilent:

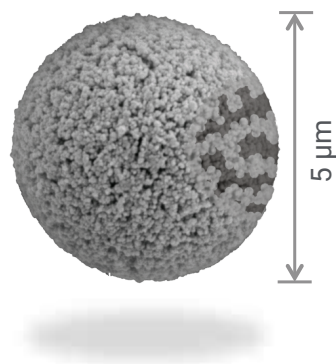
monitoraggio del DAR di ADC intatti e subunità



**Figura 5.** Lo spettro di assorbimento UV alla lunghezza d'onda di 280 nm per brentuximab vedotin ridotto separato mediante cromatografia a fase inversa e le identità dei picchi sono stati determinati mediante spettrometria di massa. ([5991-6559EN](#))

## PLRP-S

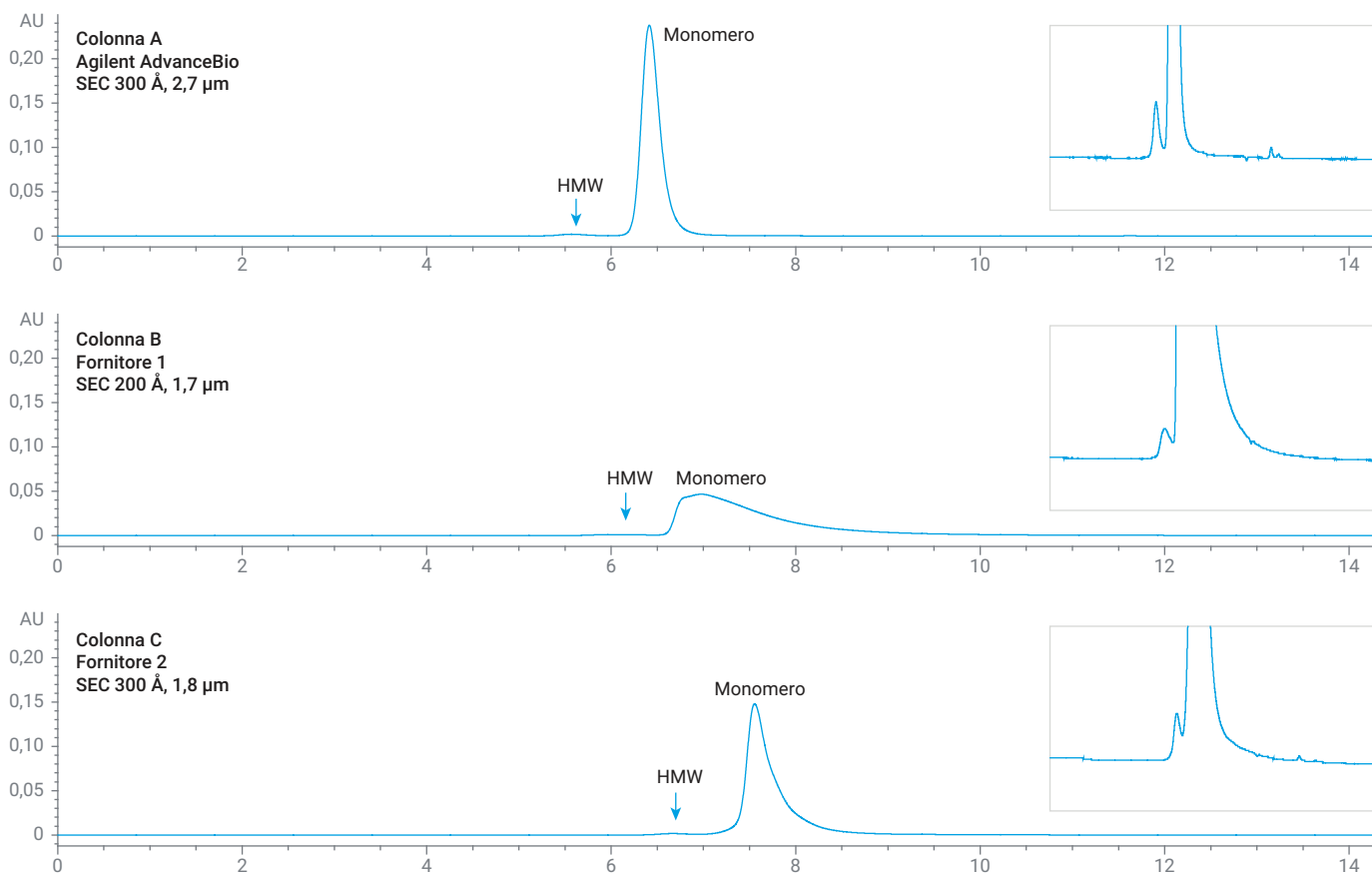
- L'inversione del flusso normalmente non danneggia la colonna ma andrebbe evitata, a eccezione di quando si tenta di sbloccare un frit ostruito (si veda "[cura della colonna](#)").
- Avviare il flusso a una velocità ridotta e aumentarla delicatamente fino al valore di flusso operativo desiderato per evitare la sovrappressione.
- Per la preparazione della fase mobile, utilizzare sempre reagenti di purezza elevata e solventi per cromatografia. Prima dell'utilizzo, procedere a degasaggio e filtrazione di tutta la fase mobile.
- Utilizzare un filtro in linea per proteggere la colonna e prolungarne la durata.
- Evitare l'uso di eluenti acquosi al 100% con le colonne PLRP-S, in quanto questi riducono in misura significativa la durata della colonna e potrebbero comportare un rapido deterioramento della larghezza e della simmetria dei picchi.



**Figura 6.** PLRP-S (dimensione dei pori 1000 Å).

### Colonne LC AdvanceBio SEC Agilent:

monitoraggio di monomeri, dimeri, aggregati e prodotti di degradazione



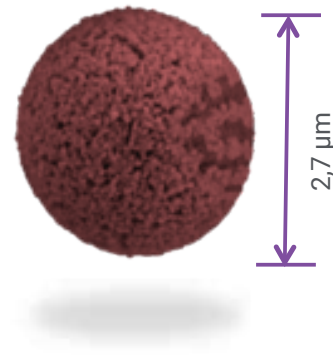
**Figura 7.** AdvanceBio SEC 300 Å, 2,7 µm per analisi di trastuzumab emtansine con Lys come linker. La colonna B presenta un incremento delle interazioni secondarie, come mostrato da una perdita di risoluzione dei picchi. La colonna C presenta una forma dei picchi leggermente più stretta, ma la risoluzione anche in questo caso è inferiore a quella della colonna AdvanceBio. ([5994-3276EN](#))

### Cromatografia ad esclusione dimensionale (SEC)

L'analisi degli aggregati è un altro attributo critico per la qualità nella caratterizzazione degli ADC. Questa analisi è complessa per via della presenza dei farmaci citotossici attaccati all'anticorpo, che possono indurre aggregazione e creare profili di impurezze più complessi. La tecnica SEC è efficace, ma comunque difficoltosa, per la quantificazione di aggregati e frammenti. Gli ADC sono spesso più idrofobici dei soli mAb e pertanto più suscettibili a interazioni non specifiche. È importante selezionare una fase stazionaria che offra un riempimento con superficie di legame idrofila inerte per ridurre al minimo le interazioni secondarie senza bisogno di un modificatore organico che potrebbe influenzare lo stato di aggregazione.

I metodi LC/MS Native consentono anche la determinazione del DAR di ADC con cisteina come linker e con lisina come linker. Agilent ha sviluppato un metodo di 2D-LC/MS<sup>10</sup> per la caratterizzazione di valori DAR di ADC intatti con cisteina come linker in condizioni di LC/MS native. Il flusso di lavoro utilizza la colonna Agilent AdvanceBio HIC, la colonna LC AdvanceBio SEC Agilent e un metodo in MS ad alta sensibilità per determinare in modo accurato la massa intatta per tutti gli ADC con vari valori di DAR. In modo simile, Agilent ha sviluppato un metodo LC/MS Native<sup>11</sup> che impiega una colonna Agilent AdvanceBio SEC 200 Å, 1,9 µm e un sistema LC/Q-TOF 6545XT AdvanceBio dotato di sorgente Agilent Jet Stream. Questo metodo riduce al minimo le interferenze dovute a solventi organici e acidi nella fase mobile ed è l'ideale per ADC con lisina come linker.

- Colonne più lunghe danno come risultato una maggiore risoluzione, ideale per la separazione di aggregati di ordine superiore dai monomeri.
- Le [colonne AdvanceBio SEC 300 Å, 2,7 µm](#) sono disponibili in un'ampia scelta di lunghezze e diametri per fornire una quantificazione rapida e accurata di aggregati e monomeri di ADC ([Guida per l'utilizzatore](#)).
- La fase mobile acquosa PBS con pH 7,4 offre la migliore risoluzione per ADC sia con cisteina che con lisina come linker<sup>6</sup>.
- Una maggiore concentrazione salina non migliora la risoluzione dei picchi degli ADC<sup>6</sup>.



**Figura 8.** AdvanceBio SEC (dimensione dei pori 300 Å).

## Informazioni per scegliere e ordinare facilmente

Per ordinare su Agilent Online Store gli articoli elencati nelle tabelle seguenti, puoi aggiungerli al tuo elenco di Prodotti preferiti facendo clic sui collegamenti del tipo "Il mio elenco di..." presenti nelle intestazioni delle tabelle. Dopodiché potrai immettere le quantità dei prodotti necessari, aggiungere i prodotti al carrello e procedere al pagamento. L'elenco rimarrà tra i Prodotti preferiti in modo che tu possa disporne per gli ordini futuri.

Se questa è la prima volta che usi i Prodotti preferiti, ti verrà chiesto di inserire il tuo indirizzo e-mail per la verifica dell'account. Se sei titolare di un account Agilent esistente, potrai eseguire l'accesso. Tuttavia, se ancora non disponi di un account Agilent registrato, dovrai registrarne uno. Questa funzione è disponibile soltanto nelle regioni in cui è abilitato l'e-commerce. Tutti gli articoli possono essere ordinati anche tramite i normali canali di vendita e distribuzione.

Descrizione	Codice
-------------	--------

### Il mio elenco di prodotti di consumo per la preparazione del campione

Siringa monouso Captiva, 5 mL, 100/conf.	<a href="#">9301-6476</a>
Filtro per siringa Captiva Premium, PES, 15 mm, 0,2 µm, 100/conf.	<a href="#">5190-5096</a>

### Il mio elenco di standard

Agilent-NISTmAb, 25 µL	<a href="#">5191-5744</a>
Agilent NISTmAb, 4 x 25 µL	<a href="#">5191-5745</a>
Standard di calibrazione AdvanceBio SEC 300 Å	<a href="#">5190-9417</a>

### Il mio elenco di colonne AdvanceBio HIC

AdvanceBio HIC, 4,6 x 100 mm, 3,5 µm	<a href="#">685975-908</a>
AdvanceBio HIC, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm	<a href="#">681975-908</a>

### Il mio elenco di colonne AdvanceBio PLRP-S

PLRP-S 1000 Å, 1,0 x 50 mm, 5 µm	<a href="#">PL1312-1502</a>
PLRP-S 1000 Å, 2,1 x 50 mm, 5 µm	<a href="#">PL1912-1502</a>
PLRP-S 1000 Å, 4,6 x 50 mm, 5 µm	<a href="#">PL1512-1502</a>
PLRP-S 1000 Å, 2,1 x 50 mm, 5 µm, rivestimento in PEEK	<a href="#">PL1912-1502PK</a>
PLRP-S 1000 Å, 5 µm, 2,1 x 100 mm, rivestimento in PEEK	<a href="#">PL1912-2502PK</a>

Descrizione	Codice
-------------	--------

### Il mio elenco di colonne LC AdvanceBio SEC

Colonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 4,6 x 150 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1580-3301</a>
Colonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 4,6 x 300 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1580-5301</a>
Colonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 7,8 x 150 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1180-3301</a>
Colonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 7,8 x 300 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1180-5301</a>
Precolonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 4,6 x 50 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1580-1301</a>
Precolonna per LC AdvanceBio SEC 300 Å, 7,8 x 50 mm, 2,7 µm	<a href="#">PL1180-1301</a>
Colonna per LC AdvanceBio SEC 200 Å, 4,6 x 150 mm, 1,9 µm	<a href="#">PL1580-3201</a>
Precolonna per LC AdvanceBio SEC 200 Å, 4,6 x 30 mm, 1,9 µm	<a href="#">PL1580-1201</a>
Colonna per LC AdvanceBio SEC 200 Å, 4,6 x 300 mm, 1,9 µm	<a href="#">PL1580-5201</a>
AdvanceBio SEC 200 Å, 2,1 x 150 mm, 1,9 µm, rivestimento in PEEK	<a href="#">PL1980-3201PK</a>
AdvanceBio SEC 200 Å, 2,1 x 50 mm, 1,9 µm, rivestimento in PEEK	<a href="#">PL1980-1201PK</a>

### Il mio elenco di prodotti di consumo per HPLC

Kit a dispersione ultra-bassa, Bio, per uso con il sistema LC Bio 1290 Infinity II	<a href="#">5004-0007</a>
Kit a dispersione ultra-bassa per sistema LC 1290 Infinity Agilent	<a href="#">5067-5189</a>

### Il mio elenco di solventi e reagenti

Acetonitrile per LC/MS ultra puro InfinityLab, 1 L	<a href="#">5191-4496</a>
Standard per LC/MS ultra puro InfinityLab, acqua, 1 L	<a href="#">5191-4498</a>
Acido formico, purezza 99,5%	<a href="#">G2453-85060</a>



Descrizione	Codice
<a href="#">Il mio elenco di raccordi e connettori per colonne</a>	
Raccordo ad attacco rapido InfinityLab Quick Connect Agilent (per il collegamento sull'iniettore della colonna)	<a href="#">5067-5965</a>
Capillare Quick Connect Agilent InfinityLab MP35N 0,12 x 105 mm (per raccordo Quick Connect)	<a href="#">5500-1578</a>
Raccordo Quick Turn InfinityLab Agilent (per il collegamento sull'uscita della colonna)	<a href="#">5067-5966</a>
Capillare Quick Turn MP35N 0,12 x 280 mm (per raccordo Quick Turn)	<a href="#">5500-1596</a>
Utensile di montaggio per raccordi Quick Turn	<a href="#">5043-0915</a>
Capillare MP35N, 0,17 x 100 mm, SL/SL, prefissato/prefissato (per il collegamento di precolonna e colonna SEC)	<a href="#">5500-1278</a>
Capillare MP35N, 0,12 x 90 mm, SL/SL, non prefissato/non prefissato (per il collegamento di precolonna e colonna PLRP-S)	<a href="#">5004-0018</a>
<a href="#">Il mio elenco di prodotti di consumo per la manipolazione dei solventi</a>	
Kit di avvio tappo Stay Safe InfinityLab	<a href="#">5043-1222</a>
Bottiglia di solvente InfinityLab, trasparente, 1 L	<a href="#">9301-6524</a>
Bottiglia di solvente InfinityLab, ambrata, 1 L	<a href="#">9301-6526</a>
Bottiglia di solvente, trasparente, 2 L	<a href="#">9301-6342</a>
Bottiglia di solvente, ambrata, 2 L	<a href="#">9301-6341</a>
Bottiglia di spurgo Stay Safe InfinityLab, 1 L	<a href="#">5043-1339</a>
Contenitore di scarico InfinityLab, GL45, 6 L, con tappo Stay Safe (filtro al carbone 5043-1193 non incluso)	<a href="#">5043-1221</a>
Filtro al carbone InfinityLab con striscia time strip, 58 g (per uso con articolo 5043-1221)	<a href="#">5043-1193</a>
<a href="#">Il mio elenco di prodotti di consumo per la filtrazione del solvente</a>	
Gruppo di filtrazione del solvente InfinityLab	<a href="#">5191-6776</a>
Matraccio di filtrazione del solvente InfinityLab, vetro, 2 L	<a href="#">5191-6781</a>
Membrana del filtro, nylon, 47 mm, dimensione dei pori 0,2 µm, 100/conf.	<a href="#">5191-4341</a>
Membrana del filtro, cellulosa rigenerata, 47 mm, dimensione dei pori 0,2 µm, 100/conf.	<a href="#">5191-4340</a>
Filtro in vetro per bottiglie di solvente, ingresso solvente, 20 µm	<a href="#">5041-2168</a>
<a href="#">Il mio elenco di contenitori per campioni</a>	
Vial con tappo a vite A-Line, 2 mL, ambrato, con etichetta, 100/conf.	<a href="#">5190-9590</a>
Tappo a vite, legato, blu, setti in PTFE/silicone, 100/conf.	<a href="#">5190-7021</a>
Vial, chiusura a vite, trasparente, elevato recupero, 5 mL, per LC, 30/conf.	<a href="#">5188-5369</a>
Setti, preforati, PTFE/silicone, 16 mm, 100/conf.	<a href="#">5188-2758</a>
Tappo, a vite, per vial da 6 mL, 100/conf.	<a href="#">9301-1379</a>
Piastra a 96 pozzetti InfinityLab, 2,0 mL, pozzetti circolari, forma a U, polipropilene, 45 mm, 30/conf.	<a href="#">5043-9302</a>
Piastra a 96 pozzetti InfinityLab, 2,2 mL, pozzetti quadrati, forma a U, polipropilene, 41 mm, 30/conf.	<a href="#">5043-9300</a>

*Nota:* è disponibile l'aggiornamento ADC DAR Calculator (calcolatore di DAR per ADC, codice G4994AA) per il software MassHunter DAR Calculator, progettato per indagare i rapporti DAR di dati di campioni LC/MS deconvoluti acquisiti da ADC. Contattare il rappresentante locale Agilent per ottenere informazioni su come ordinare.

## Bibliografia

1. An AdvanceBio HIC Column for Drug-to-Antibody Ratio (DAR) Analysis of Antibody Drug Conjugates (ADCs) [5994-0149EN](#)
2. A Trio of Techniques on the Road to Complete CQA Characterization: Glycosylation, Aggregation, and DAR [5994-2097EN](#)
3. High Salt—High Reproducibility [5994-2691EN](#)
4. PLRP-S Polymeric Reversed-Phase Column for LC/MS Separation of mAbs and ADC [5991-7163EN](#)
5. Measuring Drug-to-Antibody Ratio (DAR) for Antibody-Drug Conjugates (ADCs) with UHPLC/Q-TOF [5991-6559EN](#)
6. Evaluation of SEC Columns for Analysis of ADC Aggregates and Fragments [5994-3276EN](#)
7. Analysis of Antibody-Drug Conjugates Using Size Exclusion Chromatography and Mass Spectrometry [5991-6439EN](#)
8. Analysis of Monoclonal Antibodies [5991-6376EN](#)
9. Jakob W. Buecheler, Matthias Winzer, Jason Tonillo, Christian Weber e Henning Gieseler Molecular Pharmaceutics 2018 15 (7), 2656-2664 DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.8b00177](#)
10. Characterization of Antibody-Drug Conjugates Using 2D-LC and Native MS [5994-4328EN](#)
11. Sensitive Native Mass Spectrometry of Macromolecules Using Standard Flow LC/MS [5994-1739EN](#)

## Servizi di assistenza Agilent CrossLab

Agilent CrossLab integra servizi e prodotti di consumo per favorire l'efficacia del flusso di lavoro e il conseguimento di risultati importanti quali l'incremento della produttività e l'efficienza operativa. Attraverso CrossLab, Agilent cerca di fornire informazioni in ogni interazione per aiutarti a raggiungere i tuoi obiettivi. CrossLab offre ottimizzazione dei metodi, piani di assistenza flessibili e formazione per tutti i livelli di competenze. Disponiamo di molti altri prodotti e servizi che ti permettono di ottenere prestazioni ottimali attraverso la gestione degli strumenti e del laboratorio.

Maggiori informazioni su Agilent CrossLab, oltre ad esempi pratici che si traducono in ottimi risultati, sono disponibili alla pagina:  
[www.agilent.com/crosslab](http://www.agilent.com/crosslab).

Maggiori informazioni:

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

Per acquistare online:

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

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

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

Italia

**numero verde 800 012 575**

**[customercare\\_italy@agilent.com](mailto:customercare_italy@agilent.com)**

Europa

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

**[www.agilent.com/chem/ordering-guides](http://www.agilent.com/chem/ordering-guides)**

DE73791623

Le informazioni fornite potrebbero variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2022  
Stampato negli Stati Uniti, 17 novembre 2022  
5994-5089ITE