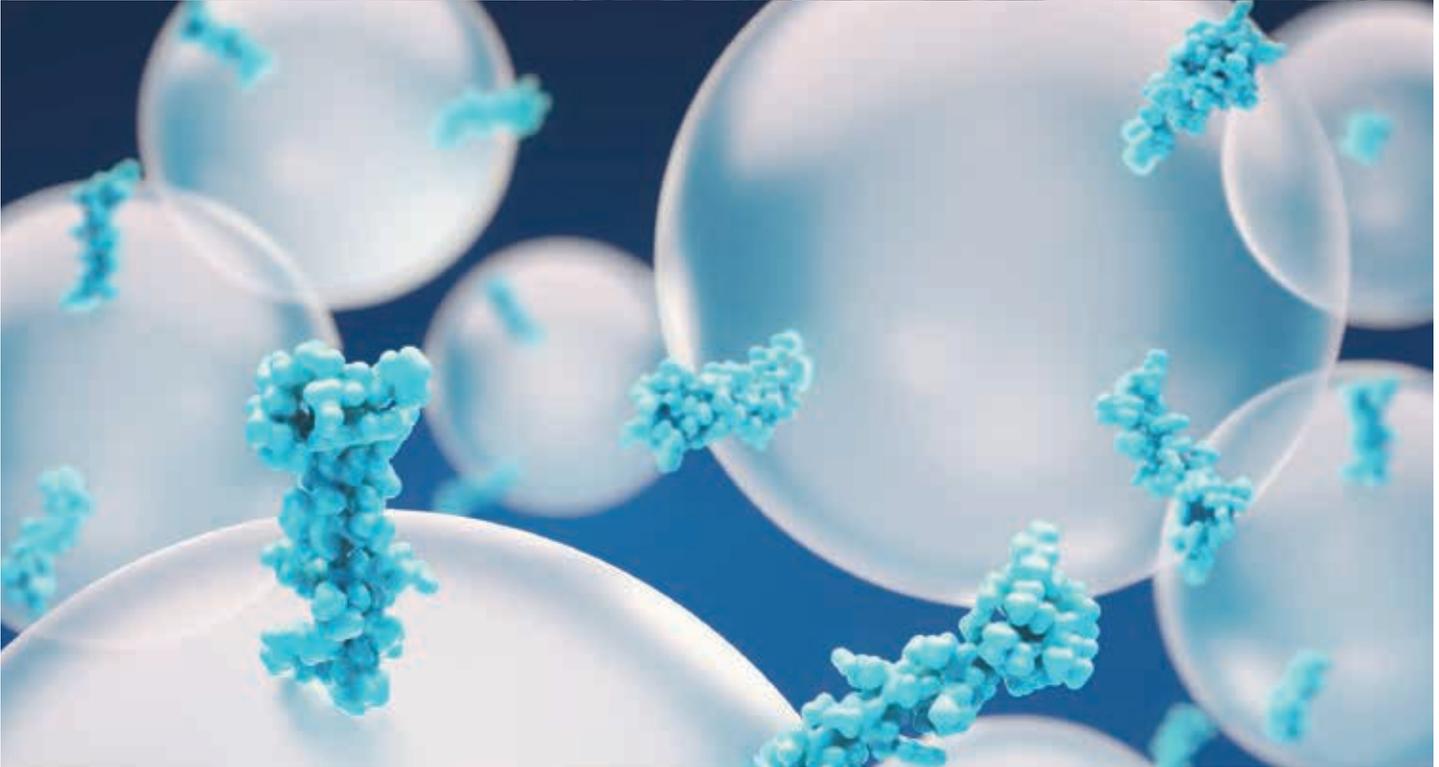


Peptidsynthese im Produktionsmaßstab

Unter Verwendung von Agilent StratoSpheres,
den Synthese-Trägerharzen von Agilent



Die Vorteile der StratoSpheres Harze für die Peptidsynthese

Die Produktlinie der StratoSpheres umfasst eine große Bandbreite an Polymer-Trägerharzen für die Entwicklung von pharmazeutischen Peptidwirkstoffen (API) und deren Produktion im großen Maßstab.

Die Produktlinie enthält Harze für Boc- und Fmoc-Strategien und umfasst Chlormethylstyrol (CMS), Aminomethylstyrol (AMS), Rink- und Wang-Harze sowie AmphiSpheres (PEG-modifiziertes Polystyrol). Die StratoSpheres sind qualitativ hochwertige Harze mit hoher Leistungsfähigkeit, mit denen Sie Wirkstoffe höchster Qualität herstellen können. Sie verkürzen damit die Zeit bis zur Markteinführung und beschleunigen das Produktionsverfahren.

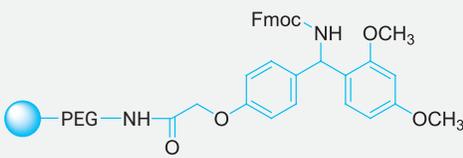
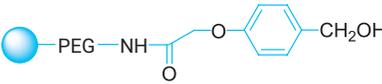
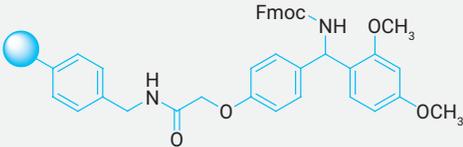
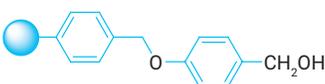


Fertigung

Mit unserer Großanlage für die Produktion von Trägerharzen können wir Ihren Bedarf von der frühen Entwicklung über klinische Studien bis hin zur erfolgreichen Markteinführung abdecken und langfristige Liefersicherheit bieten.

- Die Copolymerisation liefert eine überragende Syntheseleistung, bessere Qualität und Peptide mit höherer Reinheit.
- Die Produktionsverfahren nach ISO 9001 stellen qualitativ hochwertige Harze mit enger Partikelgrößenverteilung und hoher Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge her.
- Durch Aufskalierung können die Vorteile der Massenproduktion sichergestellt und Unterstützung für Qualitätsvereinbarungen und Audits sowie eine termingerechte Lieferung weltweit angeboten werden.

Bestelleitfaden

Produktbezeichnung	Beschreibung und Struktur	Beladung	Bestellnummer 100 g	Bestellnummer 1 kg
AmphiSpheres 40 RAM AmphiSpheres 20 RAM	Fmoc-Rink-Amid(RAM)-PEG-Polystyrol 	0,4 mmol/g 0,7 mmol/g	PL3867-4764 PL3867-4762	PL3867-6764 PL3867-6762
AmphiSpheres 20 HMP	Hydroxymethylphenoxy(HMP oder Wang)-PEG-Polystyrol 	0,7 mmol/g	PL3863-4762	PL3863-6762
PL-AMS	Aminomethylpolystyrol (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	Chlormethylpolystyrol (CMS) oder Styrol-Chlormethylstyrol-Copolymer 			PL-CMS-Harzbeladungen von 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g und 1,0 mmol/g sind auf Anfrage erhältlich
PL-Rink	Fmoc-Rink-Amid-AMS-Harz 	0,3 mmol/g 0,7 mmol/g	PL1467-4749 PL1467-4799	PL1467-6749 PL1467-6799
PL-Wang	4-Hydroxymethylphenoxy-methyl-Polystyrol 	0,4 mmol/g 0,6 mmol/g 0,9 mmol/g		PL1463-6749 PL1463-6769 PL1463-6799 PL-Wang-Harzbeladungen von 1,1 mmol/g sind auf Anfrage erhältlich

Partikel-Technologien

Produkttypen



Qualität

Unsere Produktionstechnologien, insbesondere die Verwendung der Copolymerisation, liefern Trägerharze höchster Qualität. Agilent ist nach ISO 9001:2015 akkreditiert und wir führen regelmäßig Kundenaudits und Qualitätsprüfungen durch.

Produktionskapazitäten

Agilent hat eine eigens hierfür errichtete Produktionsstätte in Großbritannien.

Die Partikel werden mittels Copolymerisation in Mengen von mehreren Kilogramm als Chargen von bis zu 100 kg produziert. Die chemische Modifizierung (Verknüpfung mit geeigneten Anker- und funktionellen Gruppen) wird in unseren Labors für den Kilogramm-Maßstab in Glasgefäßen mit einem Fassungsvermögen von 20 l in Chargen von 100 g bis 2 kg durchgeführt.

Größere Produktionschargen werden in emaillierten oder Hastelloy-Gefäßen von 50 l, 200 l oder 500 l in Chargen von 3 kg bis 80 kg hergestellt. Unsere jährliche Produktionskapazität beträgt derzeit etwa 2 Tonnen.

Was sind StratoSpheres?

Diese Produkte sind speziell für den Einsatz in der organischen Chemie, insbesondere für Hochdurchsatzsynthesen und die Arzneimittelforschung und -entwicklung konzipiert worden. Die Produktlinie der StratoSpheres steht für Qualität zu einem erschwinglichen Preis.

Warum Polymer-Beads verwenden?

Seit der Einführung der Festphasensynthese durch Bruce Merrifield im Jahr 1963 ist die Filtration von Polymerpartikeln sehr viel effizienter als viele herkömmliche Aufarbeitungsschritte wie Ausschütteln (Flüssig-Flüssig-Extraktion), Umkristallisieren oder Chromatographieren.

Mikroporöse Partikel (1 % DVB)

Mikroporös ist die Bezeichnung für sehr schwach vernetzte Polystyrol-Beads. In trockenem Zustand sind die Beads hart und rund und der größte Teil der Funktionalität liegt im Inneren der Partikel. Um Zugang zu den funktionellen Gruppen im Inneren zu erhalten, müssen die Beads aufquellen. Dabei versuchen die Polymerketten in einen gelösten Zustand zu gelangen. Die schwache Vernetzung stellt dabei sicher, dass das Material in einem gelförmigen Zustand bleibt. In gequollenem Zustand können Reagenzien leicht in das Innere der Beads diffundieren und überschüssige Reagenzien und Nebenprodukte können ausgewaschen werden.

1 % Divinylbenzol (DVB) reicht für eine schwache Vernetzung der Polystyrolpartikel aus. Beim Aufquellen der Partikel im Lösungsmittel wird ihr Durchmesser nahezu doppelt so groß, was zu einer Vergrößerung des Volumens um einen Faktor von sechs bis acht führt. Durch Verwendung eines schwachen Lösemittels wird das Schrumpfen gequollener Beads verursacht und die Diffusion verhindert. Waschverfahren beinhalten daher häufig mehrere Lösungsmittel, die die Beads aufquellen und dann wieder schrumpfen lassen. Sollen die Beads getrocknet werden, sollten sie zuvor mit einem Lösungsmittel gewaschen werden, welches ihre Größe reduziert.

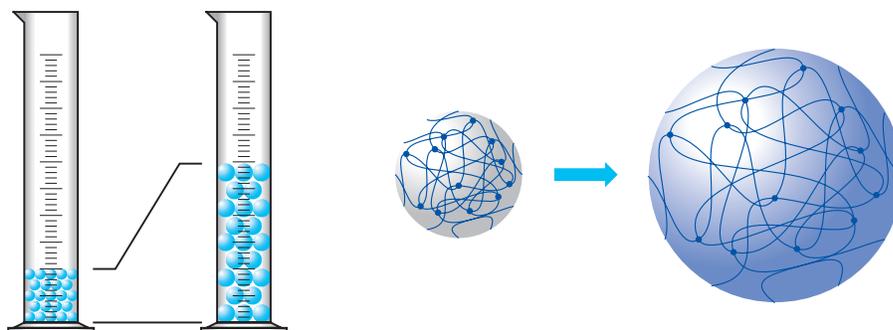


Abbildung 1: Solvatisierung mikroporöser Partikel

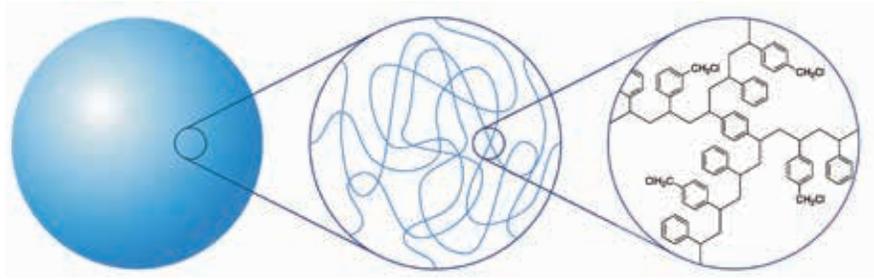


Abbildung 2: Aufbau eines mikroporösen Partikels

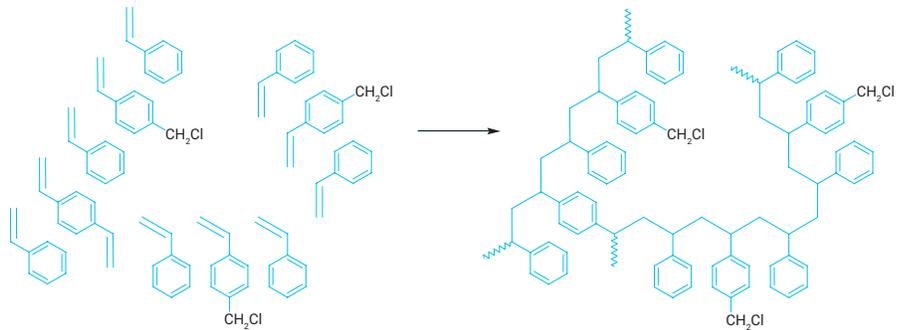


Abbildung 3: Aufbau eines mikroporösen Partikels

Beladung des Harzes

Durch die Verwendung proprietärer Methoden zur Copolymerisation kann der Anteil an funktionellen Gruppen in einem Polymer einfach gesteuert werden, ohne dass Probleme, die andere Funktionalisierungsmethoden mit sich bringen, entstehen. Die durch Copolymerisation erhaltenen Materialien zeigen eine erheblich größere Reproduzierbarkeit und enthalten keine Nebenprodukte aufgrund von Nebenreaktionen.

Die Beladung des Harzes und die Quellung bestimmen die Konzentration an reaktiven Stellen. Bei einer Harzbeladung von 1,0 mmol/g Harz für die Synthese eines typischen Peptids liegt nach der Kupplung von 8-10 Aminosäuren ungefähr 1 g Peptid pro Gramm Harz vor. Die Harz-Peptid-Einheit beginnt dann sich eher wie ein Peptid zu verhalten und nicht mehr wie Polystyrol. Wollen Sie ein großes Peptid herstellen (20-30 Aminosäuren), ist es höchstwahrscheinlich erforderlich, mit einem Harz mit einer geringeren Beladung zu starten. Agilent bietet daher eine große Auswahl an Harzbeladungen an, die für die Peptidsynthese geeignet sind.

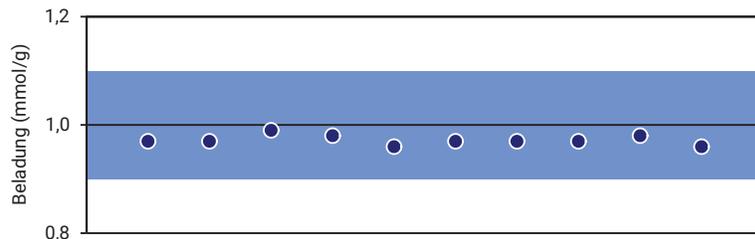


Abbildung 4: Diese grafische Darstellung zeigt die außergewöhnliche Reproduzierbarkeit der Beladung von zehn Chargen PL-CMS (1,0 mmol/g, 75–150 µm), die in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren produziert wurden.

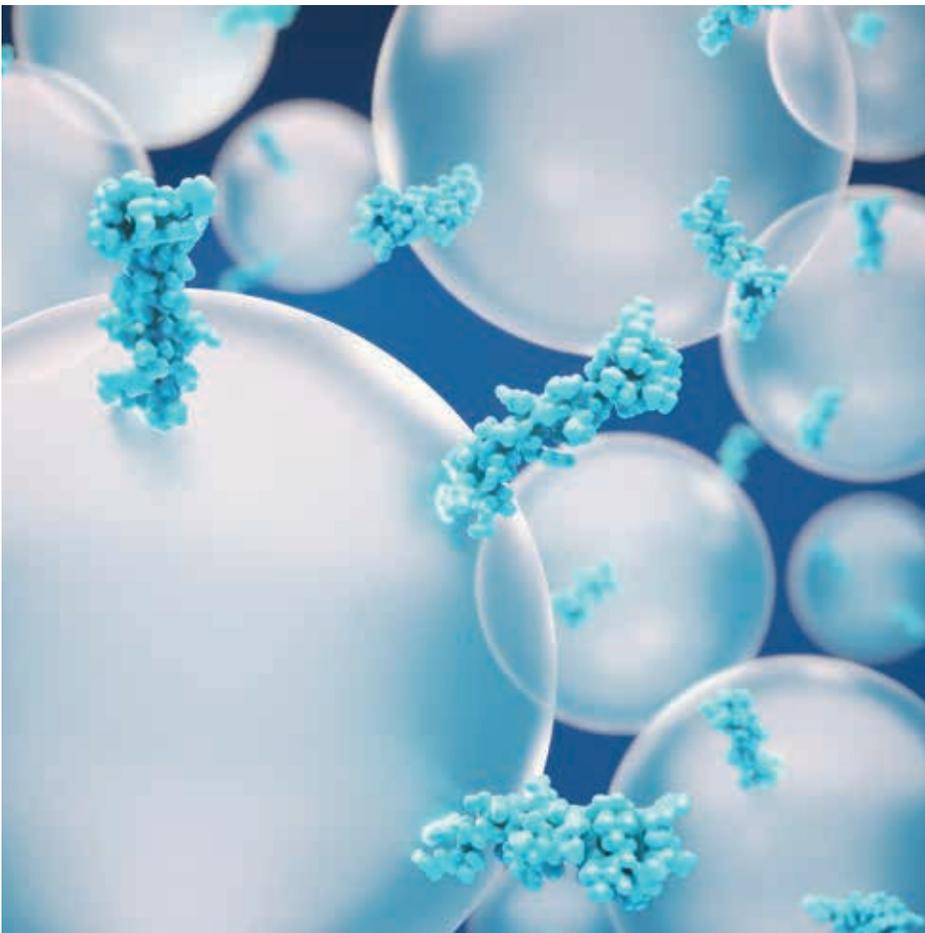
Partikelgröße

Durch Suspensionspolymerisation lässt sich eine große Bandbreite an Partikelgrößen herstellen. Die gebräuchlichste Größe für die Festphasen-Peptidsynthese ist 75-150 µm (100-200 mesh).

Diese Beads lassen sich einfacher handhaben als andere Partikelgrößen und können einfach mit manuellen, halbautomatisierten oder automatisierten Methoden, wie sie in der Regel bei Hochdurchsatzsynthesen verwendet werden, dosiert werden. Die Größen der Beads eignen sich für wiederholte Quell-Schrumpf-Zyklen, die in der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt werden.

Hydrophobie

Polystyrol ist das am häufigsten verwendete Material für Trägerharze. Es ist besonders einfach in der Handhabung, da es in trockenem Zustand glasige Kügelchen bildet und in geeigneten Lösemitteln einfach aufquillt. Die Auswahl an Lösungsmitteln für den Vorgang des Aufquellens von mikroporösem Polystyrol ist begrenzt: das Polystyrol-Grundgerüst ist hydrophob und erfordert daher die Verwendung von Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Toluol und anderen unpolaren Lösungsmitteln. Polarere Lösungsmittel, die unter Umständen verwendet werden können, sind beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon.



Höchste Reproduzierbarkeit

Die Verwendung proprietärer Methoden zur Copolymerisation verleiht den StratoSpheres Partikeln ein höchstes Maß an Reproduzierbarkeit und eine herausragende Qualität.

Zuverlässigkeit

Die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der StratoSpheres Partikel sind unerlässlich für eine polymergestützte Synthese.

Beschreibung:

PEG-modifiziertes Polystyrol

Applikation:

Festphasenpeptidsynthese

Weitere Informationen:

Agilent produziert dieses Produkt -im multi-kg-Maßstab. Bitte erkundigen Sie sich nach weiterführenden Details.

www.agilent.com/chem/stratospheres

AmphiSpheres

Das amphipathische Harz der AmphiSpheres, das speziell für die Festphasenpeptidsynthese entwickelt wurde, ist ein Schlüsselprodukt in der Produktfamilie der StratoSpheres.

Wie der Name andeutet, enthält dieses Material sowohl hydrophobe (Polystyrol, PS) als auch hydrophile (Polyethylenglykol, PEG) Komponenten. Dies ändert die Quelleigenschaften des Materials ein wenig und ermöglicht die Verwendung einer größeren Bandbreite an Lösungsmitteln. Gleichzeitig befindet sich die aktive funktionelle Gruppe am Ende der PEG-Kette. Dies fördert deren Reaktivität.

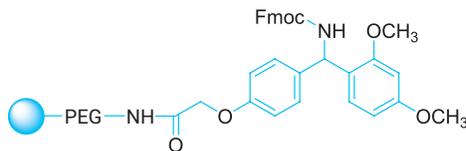
Es stehen zwei Versionen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt zur Verfügung:

- AmphiSpheres 20 hat einen PEG-Gehalt von 20 Gewichtsprozent und eine Beladung von 0,7 mmol/g.
- AmphiSpheres 40 hat einen PEG-Gehalt von 40 Gewichtsprozent und eine Beladung von 0,4 mmol/g.

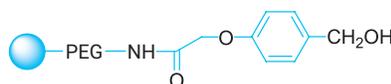
AmphiSpheres 20 enthält 20 Gewichtsprozent Polyethylenglykol und hat daher auch noch eine hohe Beladung pro Gramm sowie Eigenschaften bei der Handhabung, die denen von „glasigem“ Polystyrol ähneln. Dies bedeutet, dass die Produktausbeute nicht in gleichem Maße beeinträchtigt ist wie bei längeren PEG-Ketten.

AmphiSpheres 40 enthält 40 Gewichtsprozent Polyethylenglykol, wobei eine längere PEG-Kette als bei AmphiSpheres 20 verwendet wird. Der PEG-Gehalt macht sich dadurch bemerkbar, dass das Material weniger leicht schrumpft, ohne dabei zu verkleben. Die längere PEG-Kette kann jedoch zu erheblich besseren Ergebnissen bei der Synthese von „schwierigen“ Peptidsequenzen führen.

Die Verknüpfung mit einer geeigneten Ankergruppe ermöglicht, dass das Material für die Synthese von Peptidsäuren und Peptidamiden verwendet werden kann.



AmphiSpheres RAM für Peptidamide



AmphiSpheres HMP für Peptidsäuren

Bestellinformationen

AmphiSpheres Harz	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



Beschreibung:

Aminomethyl-polystyrol

Applikation:

Trägermaterial für Synthesen

Weitere Informationen:

Agilent produziert dieses Produkt -im multi-kg-Maßstab. Bitte erkundigen Sie sich nach weiterführenden Details.

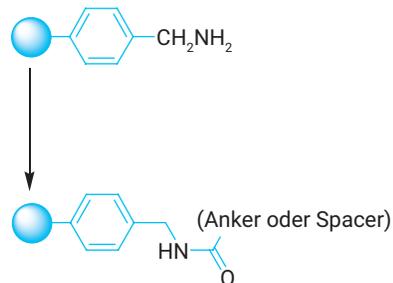
www.agilent.com/chem/stratospheres

PL-AMS-Harz

Aminomethylstyrol-Harz ist ein besonders vielseitig einsetzbares Material, das für die Verknüpfung mit einer Reihe von Spacern und Ankergruppen (zur Verwendung in der Festphasensynthese) geeignet ist.

Für die Herstellung von Aminomethylstyrol gibt es eine Reihe von Methoden, in der Regel die direkte Aminomethylierung von Polystyrol oder die Umwandlung von chlormethylierten Partikeln. PL-AMS wird mit der zuletzt genannten Methode hergestellt, da hierbei das copolymerisierte PL-CMS als Edukt verwendet werden kann. Hierdurch ist es möglich, ein großes Sortiment an Kombinationen von unterschiedlichen Beladungen und Partikelgrößen herzustellen, die jeweils für bestimmte Applikationen geeignet sind.

Die bevorzugte Verknüpfungsmethode für die Ankergruppe ist die Bildung einer Amidbindung. Auf diese Weise stellen wir eine Reihe von Produkten her, einschließlich PL-Rink-Harz.



Bestellinformationen

PL-AMS-Harz (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



Beschreibung:

Chlormethylpolystyrol;
Styrol-Chlormethylstyrol-Copolymer

Applikation:

Säurelabil, Synthese von Säuren

Weitere Informationen:

Agilent produziert dieses Produkt -im multi-kg-Maßstab. Bitte erkundigen Sie sich nach weiterführenden Details.

www.agilent.com/chem/stratospheres

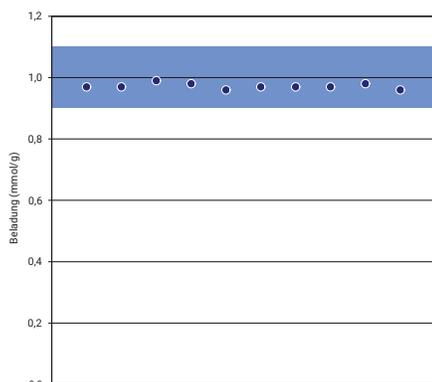


Abbildung 4: Diese grafische Darstellung zeigt die außergewöhnliche Reproduzierbarkeit der Beladung von zehn Chargen PL-CMS (1,0 mmol/g, 75–150 µm), die in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren produziert wurden.

PL-CMS-Harz

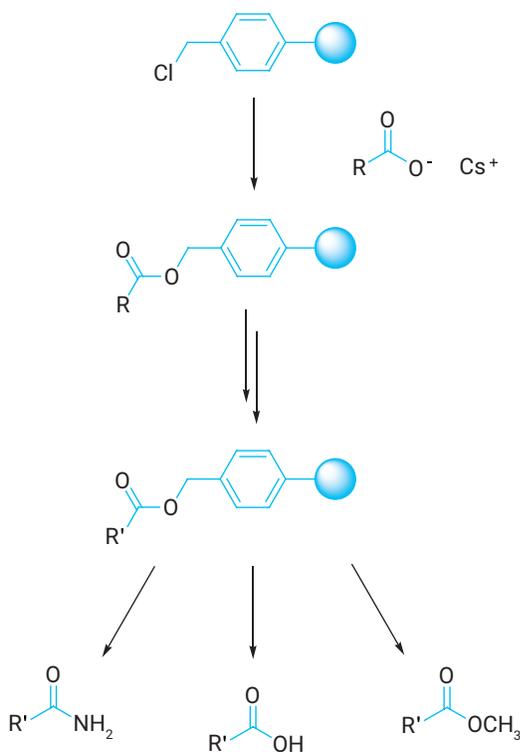
PL-CMS ist ein Copolymerträger, bekannt als Merrifield-Harz, der für die Festphasensynthese von Peptiden mit der Boc-Strategie entwickelt wurde.

Boc-Aminosäuren werden in der Regel in der Form ihrer Cäsiumsalze mit dem Harz verknüpft, jedoch wurden auch schon andere Methoden verwendet. Ein geringer Überschuss an Säure wird durch Cäsiumcarbonat neutralisiert und die aktivierte Säure wird durch Verdampfung isoliert. Eine Lösung der aktivierten Säure in DMF lässt man dann mit PL-CMS, das in DMF aufgequollen ist, bei einer erhöhten Temperatur (z. B. 50 °C) über Nacht reagieren. Die Abspaltung erfordert üblicherweise die Behandlung mit einer sehr starken Säure wie HF oder TFMSS.

Andere mögliche Methoden zur Abspaltung umfassen die Verseifung oder Hydrolyse zur Bildung der freien Säuren, die Umesterung zur Bildung von Methylestern oder die Aminolyse zur Bildung von Carboxamiden.

PL-CMS kann auch durch die Verknüpfung mit geeigneten Ankergruppen, insbesondere durch die Estersynthese nach Williamson, dazu verwendet werden, eine Reihe anderer Träger herzustellen.

Hinweis: Für die sichere Durchführung der Abspaltungsschritte mit HF ist eine besondere Ausrüstung und spezielle Schulung erforderlich.

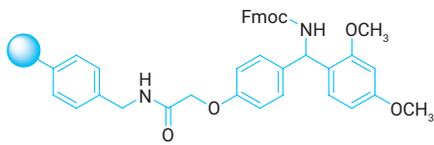


Bestellinformationen

PL-CMS-Harz (1 % DVB)

1 kg

PL-CMS-Harzbeladungen von 0,4 mmol/g, 0,6 mmol/g und 1,0 mmol/g sind auf Anfrage erhältlich



Beschreibung:

Fmoc-Rink-Amid-AMS-Harz

Applikation:

Festphasenpeptidsynthese,
Synthese von Amidin

Weitere Informationen:

Agilent produziert dieses Produkt -im multi-kg-Maßstab. Bitte erkundigen Sie sich nach weiterführenden Details.

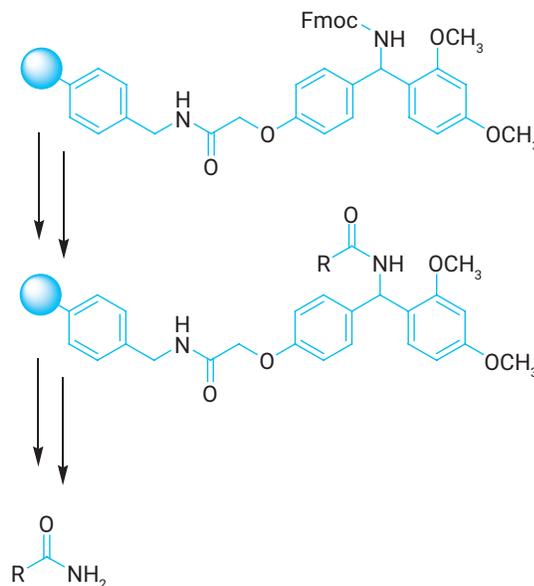
www.agilent.com/chem/stratospheres

PL-Rink-Harz

Das PL-Rink-Amid-Harz ist häufig der Träger der Wahl für Festphasensynthesen von Peptidamiden nach der Fmoc-Strategie.

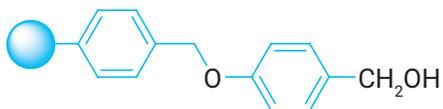
Vor dem Gebrauch muss am PL-Rink-Harz die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten werden, was mit einem Standardprotokoll für die Abspaltung der Schutzgruppe erreicht werden kann. Beispielsweise: 20 % Piperidin in DMF für 30 min, gefolgt von einem Waschschrift vor dem Einsatz. Dieses Harz ist sehr vielseitig, da die erste Aminosäure mit Hilfe herkömmlicher Methoden zur Bildung einer Amidbindung (symmetrische Anhydride, aktive Ester usw.) mit dem Träger verknüpft werden kann. Diese Kopplungsreaktion kann mit Hilfe kolorimetrischer Tests wie beispielsweise dem Kaiser-Test überwacht werden.

Nach dem Aufbau der geschützten Peptidsequenz wird die N-terminale Fmoc-Schutzgruppe abgespalten. Gleichzeitig werden alle tert. Butyl-Schutzgruppen an Seitenketten durch die Abspaltung des Peptidamids vom Harz mit einer 95%igen TFA-Lösung ebenfalls abgespalten.



Bestellinformationen

PL-Rink-Harz (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



Beschreibung:

4-Hydroxymethylphenoxymethyl-Polystyrol

Applikation:

Festphasenpeptidsynthese, Synthese von Carbonsäuren

Weitere Informationen:

Agilent produziert dieses Produkt -im multi-kg-Maßstab. Bitte erkundigen Sie sich nach weiterführenden Details.

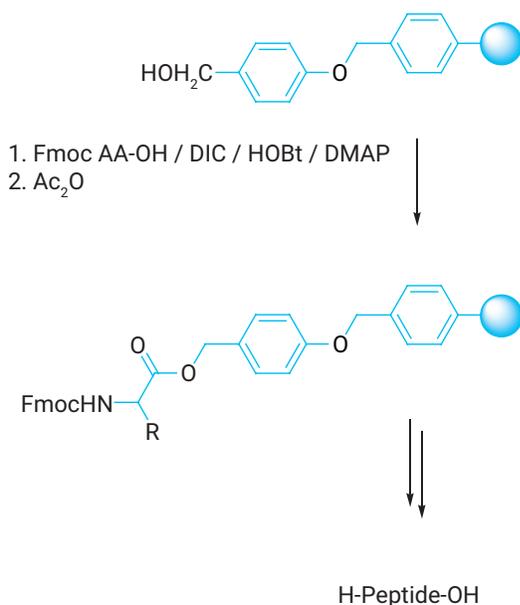
www.agilent.com/chem/stratospheres

PL-Wang-Harz

PL-Wang-Harz ist ein mit der 4-Alkoxybenzylalkohol-Gruppe funktionalisiertes Polystyrol, das aus copolymerisiertem PL-CMS hergestellt wird. Dieser Träger wurde ursprünglich für Festphasenpeptidsynthesen mit der Fmoc-Strategie entwickelt. Die Abspaltung erfolgt mit ~ 95%iger TFA. Das PL-Wang-Harz ist außerdem besonders gut geeignet für Festphasensynthesen niedermolekularer Verbindungen, die als funktionelle Gruppe eine Carbonsäuregruppe enthalten. Aminosäuren und Carbonsäuren werden durch Veresterung mit diesem Harz verknüpft. Bei den Schritten zur Aktivierung muss darauf geachtet werden, das Risiko zur Racemisierung zu minimieren.

Saure Alkohole, insbesondere Phenole, können auch mit dem PL-Wang-Harz verknüpft werden.

Wang-Harze wurden auch bereits in mit der Carbamatgruppe funktionalisierte Materialien umgewandelt, um substituierte Amine herzustellen.



Bestellinformationen

PL-Wang-Harz (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
PL-Wang-Harzbeladungen von 1,1 mmol/g sind auf Anfrage erhältlich	

Agilent Harze bieten Zuverlässigkeit und Kontrolle

Agilent ist nach ISO 9001:2015 akkreditiert und unsere Technologien kommen häufig in der Chromatographie, in Biowissenschaften und in der pharmazeutischen Chemie zum Einsatz:

- Zuverlässige Partikel mit hervorragender Qualität für Bead-basierte Assays, Chromatographiemedien und Träger für die Peptidsynthese.
- Akribische End-to-End-Überwachung der Produktion, um höchste Konsistenz und Leistungsfähigkeit zu gewährleisten.
- Mehr als 45 Jahre Erfahrung bei der Herstellung von Polymerharzen, die 1976 in Shropshire in Großbritannien begann.
- Einer kontinuierlichen, wegweisenden Weiterentwicklung der Technologien verpflichtet.
- Unterstützung für Qualitätsvereinbarungen und Audits sowie eine termingerechte Lieferung weltweit.

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.agilent.com/chem/stratospheres

Online-Store:

www.agilent.com/chem/store

Antworten auf technische Fragen und Zugriff auf Ressourcen finden Sie in der Agilent Community:

community.agilent.com

Deutschland

0800-603 1000

CustomerCare_Germany@agilent.com

Europa

info_agilent@agilent.com

Asien und Pazifik

inquiry_lsca@agilent.com

DE32078406

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2023
Gedruckt in den USA, 27. Juli 2023
5991-1485DEE