

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

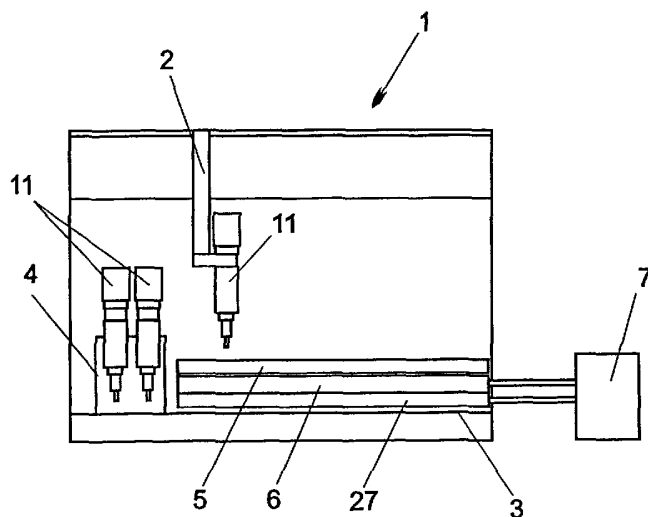
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000403 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 19/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/01556
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. April 2002 (25.04.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 31 088.9 25. Juni 2001 (25.06.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PEPTIDES & ELEPHANTS GMBH [DE/DE]; Arthur-Scheunert-Allee 114-116, 14558 Bergholz-Rehbrücke (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUZER, Oliver, Johannes [DE/DE]; Bülowstrasse 66, 10783 Berlin (DE). HESSENIUS, Carsten [DE/DE]; Hermannstrasse 198, 12049 Berlin (DE). GRÖTZINGER, Carsten [DE/DE]; Koppenplatz 14, 10115 Berlin (DE). JOHANNSON, Volker [DE/DE]; Goldbeckweg 9, 22303 Hamburg (DE). ROEDER, Ralph-Th. [DE/DE]; Kiefernring 47, 14478 Potsdam (DE).
- (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, 14129 Berlin (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR SIMULTANEOUS MULTIPLE AND HIGH PARALLEL SYNTHESIS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR GLEICHZEITIGEN MULTIPLLEN UND HOCHPARALLELEN SYNTHESE



(57) Abstract: The invention relates to a device for simultaneous multiple and high parallel synthesis of compounds based on solid phase synthesis, especially for peptide synthesis. In order to avoid multiple, time-consuming and costly rinsing processes which were previously necessary for solid phase synthesis after the distribution and replacement of reagents, an improved device is provided for fully automated synthesis and subsequent decomposition of the synthesized compounds, wherein respectively separate synthesis pins (11) are provided for the synthesis building blocks and provided with a reagent reservoir (20;21) and individual dosing. The synthesis pins (11) are disposed in a separate holder (4) and are taken from said holder (4) by a gripping arm (2) of the synthesis machine (1). The reaction chambers (9) of the synthesis plates (5) are sealed (covered) on the open sides thereof by a permeable material (25) to ensure that the synthesis pins (11) are placed and that the reagents are dosed in a contamination-free manner on the solid or liquid phase. A sample plate (27) is arranged underneath the valve block (6) in order to receive the samples which are released after the decomposition reaction.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/000403 A2



MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur gleichzeitigen multiplen und hochparallelen Synthese von Verbindungen auf der Basis der Festphasensynthese, insbesondere für die Peptidsynthese. Um die mehrfachen, zeit- und kostenintensiven Spülvorgänge, die bisher bei der Festphasensynthese nach der Reagenzienverteilung und einem Wechsel der Reagenzien notwendig waren, zu vermeiden, wird eine verbesserte Vorrichtung für eine voll automatisierte Synthese und abschliessende Abspaltung der synthetisierten Verbindungen vorgeschlagen, die für die Synthesebausteine jeweils separate Synthesestifte 11 mit einem Reagenzienreservoir 20; 21 und individueller Dosierung vorsieht. Die Synthesestifte 11 werden in einer gesonderten Halterung 4 bereitgestellt und aus dieser Halterung 4 von Greifarm 2 des Syntheseautomaten 1 aufgenommen. Für das kontaminationsfreie Aufsetzen der Synthesestifte 11 und Zudosieren der Reagenzien auf die Fest- oder Flüssigphase sind die Reaktionskammern 9 der Synthesepplatten 5 öffnungsseitig durch ein permeables Material 25 verschlossen (abgedeckt). Ferner ist unterhalb des Ventilblockes 6 eine Probenplatte 27 für die Aufnahme der nach Abspaltreaktion gelösten Proben angeordnet.

Beschreibung

5 Vorrichtung zur gleichzeitigen multiplen und hochparallelen Synthese

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur gleichzeitigen multiplen und hochparallelen Synthese von Verbindungen auf der Basis der Festphasensynthese, insbesondere für die Peptidsynthese.

Für die organische Festphasensynthese von Peptiden, bei der gegenüber den klassischen Syntheseverfahren an einen funktionalen Träger viele verschiedene Synthesebausteine (Aminosäuren) in einem Prozessschritt aneinander gekuppelt werden, sind bereits zahlreiche Vorrichtungen bekannt, die eine automatisierte gleichzeitige und parallele Synthese von über 100 unterschiedlichen Peptiden ermöglichen - WO 98/35753; DE 196 02 464 A1.

Diese bekannten Vorrichtungen sind nach dem Prinzip von Pipettierrobotern aufgebaut, wobei die Reagenzien und Lösemittel aus entsprechenden Vorratsgefäßen über eine oder mehrere Kanülen, die an einen in x-, y - und z-Achse bewegbaren Arm der Synthesevorrichtung befestigt sind, zu den Reaktionskammern transportiert und dem in den Reaktionskammern befindlichen Trägermaterial für die durchzuführende Synthese zudosiert werden.

Zur Herstellung von Biomolekülen schlägt WO 98/35753 eine Vorrichtung für die automatisierte chemische Synthese vor, bei der die Verteilung der Reagenzien mit einer Mehrfachkanüle erfolgt. Diese Mehrfachkanüle muß nach Verteilung jedes Synthesebausteines gespült werden, um Kontaminationen zwischen den Reagenzien sicher auszuschließen. Für eine Synthese mit 48

verschiedenen Peptiden und einer Kettenlänge von 10
Synthesebausteinen beträgt die reine Spülzeit 8h, wobei für
einen Spülvorgang eine Spülzeit von 1 min. in Ansatz gebracht
werden muß. Für 96 Peptide beträgt die Spülzeit beispielsweise
5 16h, für 384 Peptiden 64h und für 1536 Peptide sogar 256h.
Eine hohe Parallelisierung der Synthese ist somit nicht
erreichbar.

Die Verwendung von Synthesepplatten, die von Mikrotiterplatten
10 mit einem 96er oder 384er Lochraster abgeleitet sind, ist
ebenfalls beschrieben. Sie sind auf einen Ventilblock
aufgesetzt, über den die unverbrauchten Reagenzien, die
Spülflüssigkeiten und die Abspatlösungen für die temporären
Schutzgruppen mittels einer Vakuumpumpe abgesaugt werden.
15 Hierzu sind die Reaktionskammer, wie beispielsweise aus DE 197
44 549 A1 ersichtlich, bodenseitig durch eine poröse Membran
verschlossen, damit die Reaktionsflüssigkeiten und
verbrauchten Reagenzien abgesaugt werden können.

20 Trotz der wesentlichen Vorteile, die mit diesen Einrichtungen
für eine automatisierte, zeitgleiche, multiple und parallele
Synthese verbunden sind, besteht ein entscheidender Nachteil
darin, dass die verschiedenen Reagenzien durch gleiche
Schlauchsysteme und Kanülen geleitet werden und die Gefahr von
25 Kreuzkontaminationen besteht. Um Kontaminationen
auszuschließen, wird bei den bekannten Geräten das gesamte
System mit großen Volumina an Spülmitteln gespült. Neben den
Materialkosten für das Spülmittel verzögert sich durch die
notwendigen Spülvorgänge die Synthesezeit erheblich. Ein
30 weiterer Nachteil besteht darin, dass die bekannten
Einrichtungen aufgrund der offenen Systeme der
Pipettierautomaten eine Schutzgasatmosphäre für voraktivierte
Reagenzien nicht zulassen. Daraus resultieren eine erhöhte
Instabilität und damit ein erhöhter Reagenzienverbrauch und
35 die Notwendigkeit zum manuellen Reagenzienaustausch.

Eine weitere Synthesevorrichtung ist aus DE 198 18 999 A1 bekannt. Das Trägermaterial für die Synthese ist auf einer rotierenden Trommel oder eine rotierende Scheibe aufgetragen, wobei im Trägermaterial sogenannte Spots zur Aufnahme der Reagenzien ausgebildet sind. Über einen linear zur Trommelachse oder radial zur Scheibenachse verstellbaren Dosierkopfhalter, in den mehrere Dosierköpfe in Form von Pipetten angeordnet sind, werden die Reagenzien, die durch Schläuche aus einem Vorrat entnommen werden, dem jeweiligen Spot dosiert zugeführt. Auch diese Einrichtung ist im wesentlichen mit den gleichen Nachteilen, wie vorstehend dargelegt, behaftet. Außerdem erschweren die notwendigen Schlauchverbindungen eine leichte und einfache Handhabung. Bei dieser Lösung entfallen zwar die Spülschritte für die Verteilung der Synthesebausteine, die Synthese wird jedoch nicht in Reaktionskammern durchgeführt, sondern finden auf einem durchgehenden planaren Träger, beispielsweise Folie, Papier, Glas etc. statt. Synthesen in einem größeren Maßstab sind nicht möglich, wobei für die Synthese keine flexiblen Trägersysteme eingesetzt werden können, sondern nur Träger die planar einsetzbar sind.

Zum Stand der Technik gehören ferner Tuscheschreiber für Zeichengeräte und sogenannte Markierungsstifte, mit denen eine im Körper des Tuscheschreibers oder des Markierungsstiftes bevorratete Flüssigkeit nach Aufsetzen auf eine Unterlage dosiert ausgebracht werden kann. In Bereichen der Labortechnik bzw. für die organische Festphasen- und Flüssigphasensynthese und andere chemische/biochemische Untersuchungs- und Analyseverfahren sind derartige Ausrüstungen nicht bekannt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Vorrichtung für eine automatisierte Synthese von Verbindungen zu entwickeln, die die bisher notwendigen Spülvorgänge nach

der Reagenzienverteilung und einem Wechsel der Reagenzien
vermeidet und die Zuführung, Dosierung und
Reagenzienbevorratung für jeden einzelnen Synthesebaustein in
einem Vorrichtungselement zusammenfasst. Außerdem sollen die
5 Synthese, das Abspalten der Verbindungen vom Syntheseharz und
das Entschützen der Seitenketten, was bisher nur in getrennten
Vorrichtungen vorgenommen werden konnte, mit einer einzigen,
voll automatisierten Vorrichtung realisierbar sein.

10 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine Vorrichtung nach
den im Anspruch 1 angegebenen Merkmalen gelöst. Vorteilhafte
Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen
der Unteransprüche 2 bis 8.

15 Durch die Erfindung wird eine Vorrichtung vorgeschlagen, die
gänzlich ohne Dilutoren und Schlauchsysteme für die Zuführung
und dosierte Abgabe der Synthesebausteine arbeitet. Für die
einzelnen Synthesebausteine sind jeweils separate
Synthesestifte vorgesehen, die in einer Halterung der
20 Synthesevorrichtung für die Synthese bereitgestellt sind und
aus dieser Halterung vom Greifarm der Vorrichtung erfasst und
aufgenommen werden, um eine dosierte Menge des Bausteines auf
das in einer Reaktionskammer einer Syntheseplatte befindliche
Trägermaterial abzugeben. Reagenzienreservoir und
25 Dosiervorrichtung bilden somit eine in sich geschlossene
Einheit. Dadurch entfallen sämtliche Spülvorgänge und die
damit verbundenen Nachteile, die bisher bei einem Wechsel der
Synthesebausteine und der Reagenzienverteilung notwendig
waren.

30 Die Syntheseplatte ist modular aufgebaut und besteht aus zehn
einzelnen Platten, die die Reaktionskammern beinhalten. Diese
sind im 96, 384 oder 1536 Lochraster analog zu den
Mikrotiterplatten unterteilt. Nach den weiteren Merkmalen der
35 Erfindung sind die Reaktionskammern der Syntheseplatten

öffnungsseitig mit einem permeablen Material, beispielsweise mit einer Fritte verschlossen. Unterhalb des Ventilblockes sind Probenplatten für die Aufnahme der nach Abspaltreaktion gelösten Proben angeordnet, die mit einer Absauganlage verbunden sind. Mit der vorgeschlagenen Vorrichtung für die Festphasensynthese ist sowohl die Synthese als auch die Abspaltung der gewonnenen Verbindungen vom Trägermaterial, dem Synthescharz, ohne manuelles Eingreifen möglich.

Die Probenplatten sind mit einzelnen Aufnahmekammern ausgestattet, die in Ihrer Anordnung und Ausbildung mit dem Raster der Reaktionskammern in der Syntheseplatte korrespondieren. Auf diese Weise ist eine fehlerfreie und leichte Zuordnung der jeweiligen Verbindung nach ihrer Abspaltung vom Trägermaterial bzw. vom Synthescharz gewährleistet. Eine direkte Übertragung der Reaktionsprodukte auf Hochdurchsatzscreening - Straßen wird so einfach möglich.

Der Synthesestift besitzt einen hohlzylinderförmigen Grundkörper, der durch einen Schraubverschluss verschließbar ist und ein fußseitiges Mundstück, das an die freie Öffnung der Reaktionskammern in der Syntheseplatte angepasst und mit einer Auslauföffnung ausgestattet ist. Die Auslauföffnung wird durch eine Ventalnadel mit einem Sperrventil verschlossen, die durch eine Kolbenstange und einen Kolben im Grundkörper geführt und durch eine auf den Kolben wirkende Druckfeder in ihrer Schließstellung lösbar fixiert sind. Der Zylinderraum unterhalb des Kolbens dient zur Aufnahme eines einzigen Synthesebausteines und eines Schutzgases, wobei die dosierte Abgabe des Reagenz durch einfaches Aufsetzen des Mundstückes auf dem permeablen Material, mit dem die Öffnungsseite der Reaktionskammer abgedeckt ist, erfolgt. Hierbei wird durch Eindrücken der Ventalnadel gleichzeitig das Sperrventil vom Ventilsitz gelöst und die Auslauföffnung freigegeben. Die Menge des abgegebenen Reagenz wird von der Zeitdauer bestimmt,

in der das Mündstück auf dem permeablen Material aufgesetzt ist. Mit dem Abheben des Mundstückes wird die Auslauföffnung selbsttätig wieder verschlossen.

- 5 Die geschlossene Bauweise des Synthesestiftes mit einem geschlossenen Reagenzienreservoir gewährleistet eine hohe Reagenzienstabilität. Durch den Einsatz separater Synthesestifte für jeden Synthesebaustein und die
- 10 öffnungsseitige Abdeckung der Reaktionskammer in den Syntheseplatten werden das Kontaminationsrisiko wesentlich gesenkt und Kreuzkontaminationen praktisch ausgeschlossen. Eine Verschleppung von Synthesebausteinen, wie sie häufig bei
- 15 nicht ausreichenden Spülvorgängen auftraten, ist nicht mehr möglich. Mit dem Fortfall der Spülvorgänge wird nicht nur der Verbrauch an organischen Lösungsmitteln erheblich gesenkt, sondern auch eine vielfach beschleunigte Synthese erreicht.

20 Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden. In den dazugehörigen Zeichnungen zeigen:

Fig.: 1 eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung für die Synthese von Verbindungen,

25

Fig.: 2 die Draufsicht auf die Arbeitsfläche der Vorrichtung nach Fig. 1,

Fig.: 3 eine schematische Darstellung des Synthesestiftes für die separate Zuführung, Dosierung und Reagenzienbevorratung,

30

Fig.: 4 einen Längsschnitt durch den Synthesestift nach Fig. 3,

35

Fig.: 5 den Schnitt A - A aus Fig. 2 durch eine
Syntheseplatte mit den nach der Erfindung ausgebildeten
Reaktionskammern.

5 Die in Fig. 1 schematisch dargestellte Synthesevorrichtung 1
ist auf der Basis eines Laborpipettierroboters aufgebaut und
besitzt einen in der x-, y- und z-Achse bewegbaren Greifarm 2.
Auf der Arbeitsfläche 3 befinden sich Syntheseplatten 5, die
bezüglich des Rasters und der Anordnung der Reaktionskammern 9
10 von an sich bekannten Mikrotiterplatten abgeleitet sind und
ein 96er, 384er oder 1536er Raster der Reaktionskammern 9
besitzen, wodurch eine hohe Parallelisierung der Synthese
erreicht wird. Die Syntheseplatten 5 sind auf einen
Ventilblock 6 aufgesetzt und besitzen bodenseitig eine Membran
15 28 aus einem porösen Material, um die verbrauchten Reagenzien
und Spülflüssigkeiten aus den Reaktionskammern 9 mit Hilfe des
Ventilblockes 6, der an eine Absaugpumpe angeschlossen ist, in
einen Abfall abzusaugen.

20 Die Synthesevorrichtung 1 ist ferner mit mehreren Spülkammern 8
ausgestattet, die über den Spülmittelzuführungen 10 mit dem
entsprechenden Spülmittelreservoir verbunden sind. Um die in
den Reaktionskammern 9 befindlichen Proben, an denen ein
Synthesebaustein angekuppelt worden ist, nach Ablauf der
25 Reaktionszeit und Absaugen der verbrauchten Reaktionslösung zu
spülen, wird der Spülkammern 8 mit dem benötigten Spülmittel vom
Greifarm 2 aufgenommen und zur dosierten Abgabe der
Spülflüssigkeit über die Reaktionskammern 9 der
Syntheseplatten 5 verfahren. Nach dem Spülen wird mit einem
30 weiteren Spülkammern 8 die zur Abspaltung der temporären
Schutzgruppe des angekoppelten Synthesebausteins notwendige
Lösung, wie vorstehend beschrieben, zugeführt. Nach Ablauf
einer Inkubationszeit wird die Abspalllösung über den
Ventilblock 6 mit Hilfe der Absaugpumpe 7 abgezogen und die
35 Probe gewaschen. Nach dem Waschen startet ein neuer

Syntheszyklus, mit dem ein weiterer Synthesebaustein angekuppelt wird.

Nach der vorliegenden Erfindung sind für jeden
5 Synthesebaustein separate Synthesestifte 11 vorgesehen, in denen die Reagenzien 20 in einem geschlossenen Raum vorgelegt werden und mit einem Schutzgas 21 überschichtet werden können. Die einzelnen Synthesestifte 11 mit dem jeweiligen
10 Synthesebaustein werden in einer Halterung 4 der Synthesevorrichtung 1 bereitgestellt und mit dem Greifarm 2, der die Synthesestifte 11 an der Greifarmaufnahme 30 erfasst, zur dosierten Abgabe der Reagenzien zu den Reaktionskammer 9 der Syntheseplatten 5 gebracht.

15 Der erfindungsgemäß verwendete Synthesestift 11 besteht aus einem hohlzylinderförmigen Grundkörper 12 mit einem fußseitigen Mundstück 14 und einem Schraubverschluss 13, der den Zylinderraum dicht verschließt. Im Mundstück 14 befindet sich eine Auslauföffnung, die durch eine Ventilnadel 15 und
20 ein Sperrventil 16, das in Schließposition auf einer Dichtung 29 aufliegt, verschlossen ist. Ventilnadel 15 und Sperrventil 16 werden über eine Kolbenstange 17 durch einen Kolben 18 geführt. Der erforderliche Schließdruck für das Sperrventil 16 wird durch eine Druckfeder 19 erzeugt, die auf dem Kolben 18
25 aufliegt und sich gegen die innere Stirnfläche des Schraubverschlusses 13 abstützt. Der freie Raum unterhalb des Kolbens 18 dient für die Vorlage des jeweiligen Synthesebausteines 20, der vorteilhafterweise mit einem Schutzgas 21 überschichtet wird. So können hochreaktive
30 Reagenzien unter einer Schutzgasatmosphäre über lange Zeiträume stabil gehalten werden, was die Qualität der Syntheseprodukte deutlich verbessert.

Um Kreuzkontaminationen bei einem direkten Kontakt des
35 Mundstückes 14 mit der Probe sicher auszuschließen, sind

erfindungsgemäß die Reaktionskammern 9, in denen sich die Proben resp. die Festphase 26, beispielweise ein Syntheseharz befinden, öffnungsseitig mit einem permeablen Material 25, beispielweise einer Fritte, abgedeckt. Zum Ankoppeln eines
5 Synthesebausteines an die Probe resp. an das Syntheseharz wird das Mundstück 14 des Synthesestiftes 11 auf das die Reaktionskammer abschließende permeable Material 25 aufgesetzt, wodurch sich die Ventalnadel 15 entgegen dem Schließdruck der Druckfeder 19 nach innen verschiebt und das
10 Sperrventil 16 freigegeben wird. Hiernach kann die Reagenzienlösung frei ausfließen, wobei die Dosierung der ausfließenden Lösung von der Zeitdauer bestimmt wird, in der das Mundstück 14 auf das Material 25 aufgesetzt ist.

15 Mit der Abspaltung der letzten temporären Schutzgruppe und Waschen der Proben erfolgt die Abspaltung der an die Festphase 26 angekoppelten Synthesebausteine. Hierzu wird mittels Spülkamm 8 eine Abspalllösung zu den Proben gegeben und eine Abspallreaktion eingeleitet. Nach Ablauf der Inkubationszeit
20 wird der Ventilblock 6 so geschaltet, dass die in der Abspalllösung gelösten Verbindungen in die Aufnahmekammern einer Probenplatte 27 geleitet werden, die gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung unter dem Ventilblock 6 angeordnet und mit einer Absauganlage verbunden ist. Die
25 Probenplatten 27 entsprechen hinsichtlich ihres konstruktiven Aufbaus und ihrer Ausbildung den Synthesepplatten 5. Mit der Überführung der von der Festphase 26 gelösten Verbindungen in die Probenplatte 27 ist die Synthese abgeschlossen.

Bezugszeichenliste

	1	Synthesevorrichtung
5	2	Greifarm
	3	Arbeitsfläche
	4	Halterung
	5	Syntheseplatte
	6	Ventilblock
10	7	Absaugpumpe
	8	Spülkamm
	9	Reaktionskammern
	10	Spülmittelzuführung
	11	Synthesestift
15	12	Grundkörper
	13	Schraubverschluss
	14	Mundstück
	15	Ventilnadel
	16	Sperrventil
20	17	Kolbenstange
	18	Kolben
	19	Druckfeder
	20	Synthesebaustein
	21	Schutzgas
25	22	-
	23	Auslauföffnung
	24	-
	25	permeables Material/Fritte
	26	Festphase
30	27	Probenplatte
	28	Membran
	29	Dichtung
	30	Greifarmaufnahme

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur gleichzeitigen multiplen und
5 hochparallelen Synthese von Peptiden und anderen
Molekülen auf der Basis der Festphasensynthese unter
Verwendung eines Standardsyntheseautomaten, der einen in
der x-, y- und z-Achse bewegbaren Greifarm, einen
Ventilblock zur Aufnahme und Ableitung der
10 Spülmittellösungen und mindestens einen über die auf der
Arbeitsfläche des Automaten befindlichen Syntheseplatten
verfahrbaren Spülkamm aufweist, der mit einem
Lösungsmittelvorrat verbunden ist, dadurch
gekennzeichnet, dass für die Synthesebausteine jeweils
15 separate Synthesestifte (11) mit einem
Reagenzienreservoir (20; 21) vorgesehen sind, die in
einer gesonderten Halterung (4) für die Synthese
bereitgestellt und aus dieser Halterung vom Greifarm (2)
des Automaten (1) aufgenommen werden, während die
20 Reaktionskammern (9) der Syntheseplatten (5)
öffnungsseitig mit einem permeablen Material (25)
verschlossen sind und unterhalb des Ventilblockes (6)
eine Probenplatte (27) für die Aufnahme der nach
Abspaltreaktion gelösten Proben angeordnet ist.
- 25 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass der Synthesestift (11) aus einem
hohlzylinderförmigen Grundkörper (12) mit einem
Schraubverschluss (13) und einem fußseitigen Mundstück
30 (14) besteht und im Mundstück (14) eine Auslauföffnung
(23) vorgesehen ist, die durch eine Ventalnadel (15) mit
einem Sperrventil (16) verschlossen wird, welche über
eine Kolbenstange (17) und einen Kolben (18) geführt und
durch eine auf den Kolben (18) wirkende Druckfeder (19)
35 in ihrer Schließstellung lösbar fixiert sind, wobei der

Zylinderraum unterhalb des Kolbens (18) zur Aufnahme eines Synthesebausteines (20) und eines Schutzgases (21) vorgesehen ist.

- 5 3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die Synthesestifte (11) durch Nanodispenser mit
einem Vorratsbehälter ersetzt sind.
- 10 4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass als Syntheseplatte (5) Platten mit im 96er, 384er
oder 1536er Raster angeordneten Reaktionskammern (9)
vorgesehen sind und die Probenplatte (27) mit
Aufnahmekammern ausgestattet ist, die in ihrer Anordnung
und Ausbildung mit dem Raster der Reaktionskammern (9)
15 in der Syntheseplatte (5) korrespondieren.
- 20 5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die Probenplatten (27) an eine Absauganlage (7)
angeschlossen sind.
- 25 6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das permeable Material (25) aus einem gegenüber dem
Synthesebaustein und der Spülmittellösung resistenten
Material, beispielsweise Fritte, besteht.
- 30 7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass als Trägermaterial für die Synthese ein planares
Material vorgesehen ist.
- 30 8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
Greifarm (2) und Synthesestift (11) manuell steuerbar
sind und der Synthesestift (11) separat einsetzbar ist.

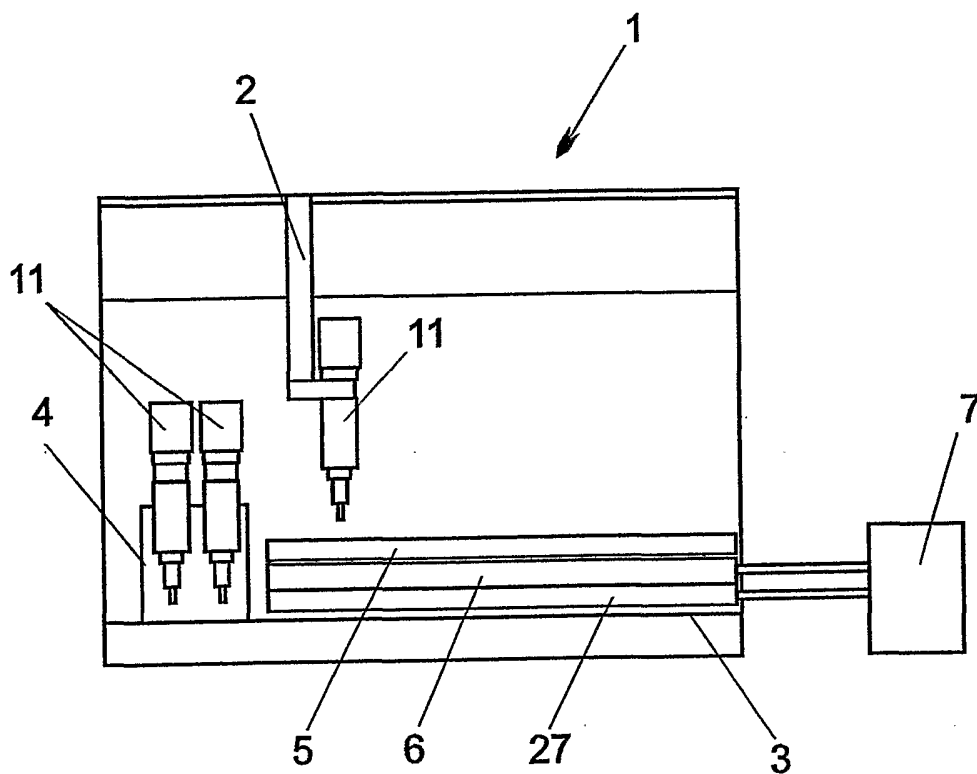


Fig. 1

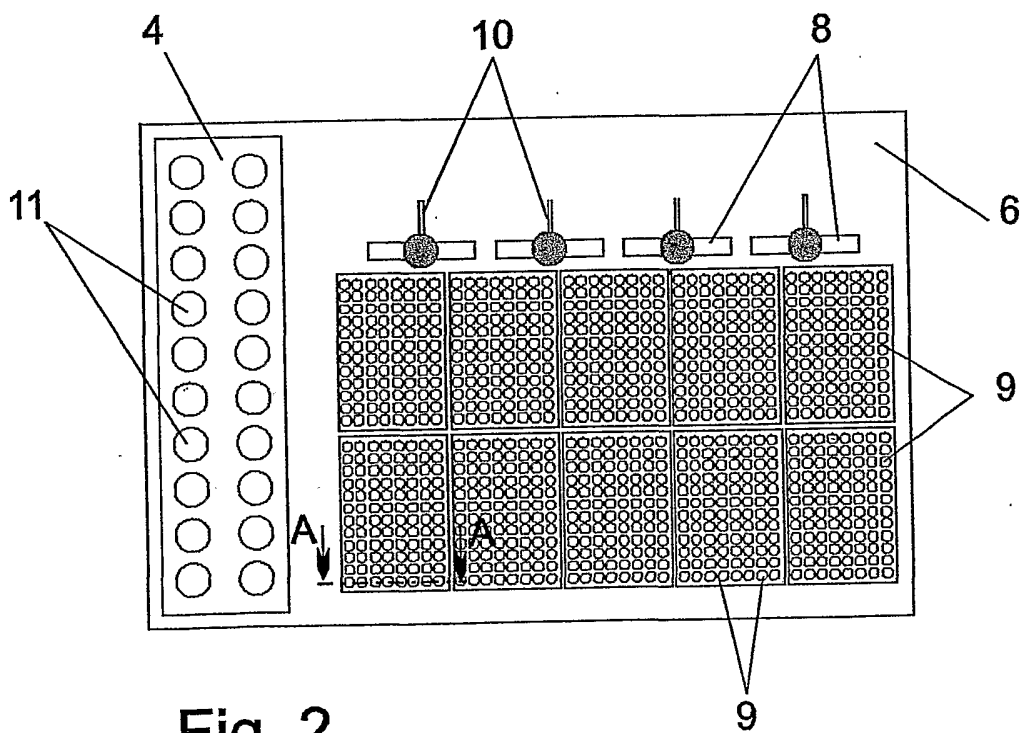


Fig. 2

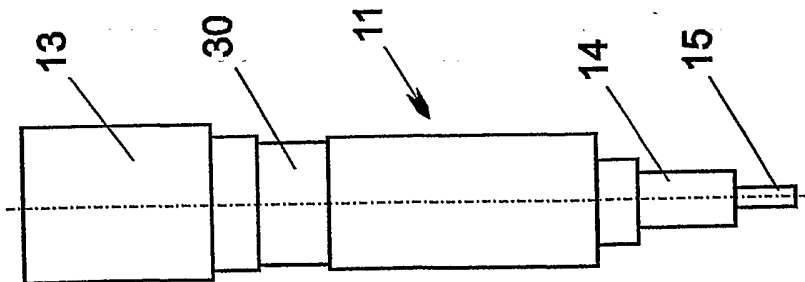


Fig. 3

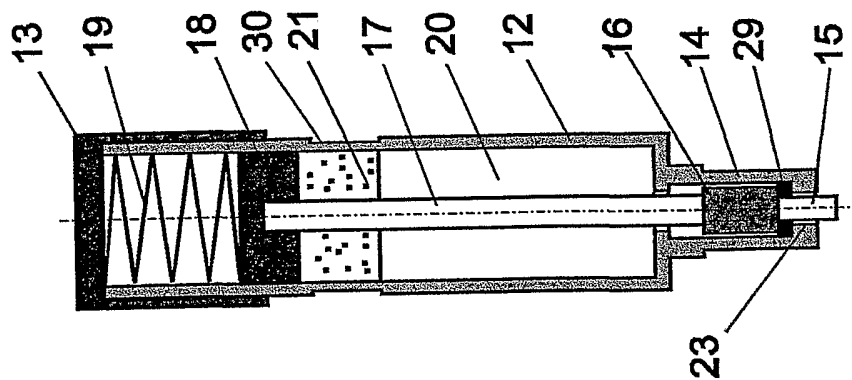


Fig. 4

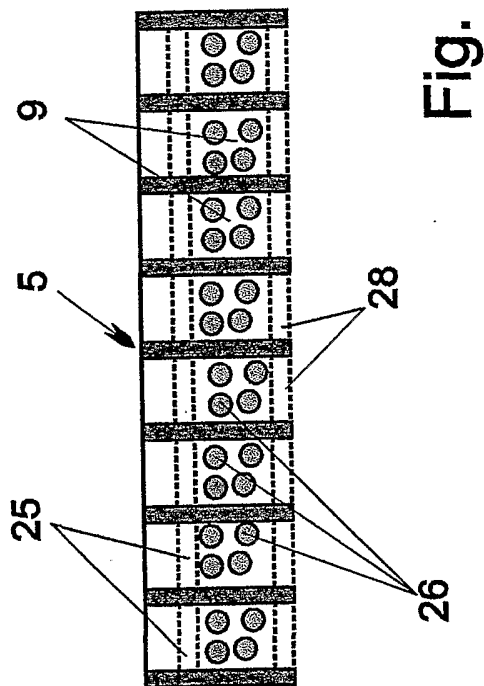


Fig. 5