(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-508203
(P2020-508203A)
(43)公表日　令和2年3月19日(2020.3.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
B01J 8/02	(2006.01)	B01J	8/02	E	4F074
C07K 1/04	(2006.01)	C07K	1/04		4G070
B01J 19/00	(2006.01)	B01J	19/00	321	4G075
C08J 9/00	(2006.01)	C08J	9/00	CEW	4H045
B01J 8/06	(2006.01)	C08J	9/00	CEZ	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-527163 (P2019-527163)
(86)(22)出願日　平成29年11月20日 (2017.11.20)
(85)翻訳文提出日　令和1年7月5日 (2019.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/GB2017/053480
(87)国際公開番号　WO2018/096321
(87)国際公開日　平成30年5月31日 (2018.5.31)
(31)優先権主張番号　1619713.9
(32)優先日　平成28年11月22日 (2016.11.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国 (GB)

(71)出願人　518248240
スウェディッシュ　バイオミメティクス　３ＯＯＯ　リミテッド
ＳＷＥＤＩＳＨ　ＢＩＯＭＩＭＥＴＩＣＳ　３ＯＯＯ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス　ＮＲ１４　８ＦＢ　ノーフォーク，　ノリッジ，　ヘセル，　チャップマン　ウェイ，　ヘセル　エンジニアリング　センター
(74)代理人　100099634
弁理士　平井　安雄
(72)発明者　アンドリュー，　プレワー
イギリス　ＮＲ１４　７ＨＱ，　ノーフォーク，　ノリッジ，　セントメアリー，　ロックランド，　１１６　ザ　ストリート
最終頁に続く

(54)【発明の名称】細長い固相体

(57)【要約】
本発明は、固相合成を実施するのに好適な細長い固相体に関する。固相体は、化学的に不活性なメッシュを含む材料で形成された複数のエンクロージャと、各エンクロージャ内に複数の固相ビーズとを含む。
【選択図】　図１

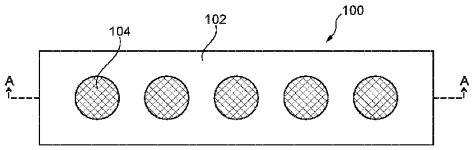


Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
固相合成用の細長い固相体であって、
細長い本体部分と、前記細長い本体部分の長さに沿って分布している複数のエンクロージャであって、化学的に不活性なメッシュを含む材料で形成されている、前記エンクロージャと、
各エンクロージャ内に、複数の固相ビーズ、とを含み、
前記メッシュ内の孔のサイズおよび前記固相ビーズの粒度分布は、前記ビーズが前記メッシュを通過しないように選択される、前記細長い固相体。
【請求項２】
前記細長い固相体が、前記細長い本体部分および前記複数のエンクロージャを形成するように互いに接続された２つの細長い前記材料のストリップを含む、請求項１に記載の細長い固相体。
【請求項３】
前記２つの材料ストリップが、前記ストリップの長手方向の両側面に沿って連続的に接続され、前記細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に接続されて、前記エンクロージャを形成している、請求項２に記載の細長い固相体。
【請求項４】
前記２つの材料ストリップが、前記細長い本体の第１の長手方向側面に沿って折り曲げられている同じ材料片の一部を形成している、請求項３に記載の細長い固相体。
【請求項５】
前記２つの材料ストリップが、管状の同じ材料片の一部を形成している、請求項３に記載の細長い固相体。
【請求項６】
前記メッシュがポリマーメッシュである、請求項１から５のいずれか一項に記載の細長い固相体。
【請求項７】
前記ポリマーがポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）である、請求項６に記載の細長い固相体。
【請求項８】
前記ポリマーがフッ素化ポリマーまたはコポリマーである、請求項６に記載の細長い固相体。
【請求項９】
前記ポリマーがエチレンテトラフルオロエチレンコポリマー（ＥＴＦＥ）である、請求項８に記載の細長い固相体。
【請求項１０】
前記固相ビーズがポリマービーズである、請求項１から９のいずれか一項に記載の細長い固相体。
【請求項１１】
前記固相ビーズがポリエチレングリコール－ポリスチレンハイブリッド樹脂である、請求項１０に記載の細長い固相体。
【請求項１２】
前記固相ビーズがポリスチレンジビニルベンゼンハイブリッド樹脂である、請求項１１に記載の細長い固相体。
【請求項１３】
前記固相ビーズが、それらに結合したリンカー基前駆体を有する、請求項１から１２のいずれか一項に記載の細長い固相体。
【請求項１４】
前記細長い固相が識別マーカーを含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の細長い固相体。

【請求項１５】
前記細長い固相が、その長さに沿って規則的な間隔で配置されている、複数のマーカーを含む、請求項１から１４のいずれか一項に記載の細長い固相体。
【請求項１６】
固相合成を実施する方法であって、
請求項１から１５のいずれか一項に記載の細長い固相体を、前記固相ビーズ上に提供された物質と共に、反応ゾーンまたは洗浄ゾーンに通過させることと、
前記細長い固相を流体と接触させることにより、前記ゾーン内で前記物質を反応させることまたは前記ゾーン内で前記固相体を洗浄することと
を含む、方法。
【請求項１７】
前記ポリマーがタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ポリマーがポリヌクレオチドである、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記反応ゾーンまたは前記洗浄ゾーンが導管を含み、前記方法が、前記導管内で前記細長い固相体を液体と接触させることを含む、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記方法が、前記細長い固相体を複数の反応ゾーンおよび／または複数の洗浄ゾーンに通過させることを含む、請求項１６から１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記細長い固相体は、前記ゾーンを通過する際に、超音波をかける、請求項１６から２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
請求項３または請求項３に従属する請求項４から１５のいずれか一項に記載の細長い固相体を製造する方法であって、
第１の細長い前記材料のストリップに沿って周期的に固相ビーズの複数の所定の部分を堆積させることと、
第２の細長い前記材料のストリップを前記第１の材料ストリップの上に置くことと、
前記２つの細長い材料ストリップを、前記２つの細長い材料ストリップが前記細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続されるように接続し、前記固相ビーズのそれぞれの部分の間の位置で、前記細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、前記２つの細長い材料ストリップを接続して前記エンクロージャを形成すること、とを含む、前記方法。
【請求項２３】
前記細長い固相体が、請求項４または請求項４に従属する請求項６から１５のいずれか一項に記載の細長い固相体であり、前記第２の細長いストリップを前記第１の細長いストリップの上に置くことは、前記材料片を折り曲げて前記細長い本体の前記長手方向側面のうちの第１の側面に沿って接続された前記２つの細長い材料ストリップを提供することを含み、前記２つの細長い材料ストリップを、前記細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続されるように接続することは、前記２つの細長い材料ストリップを、前記細長い本体の第２の長手方向側面に沿って連続的に接続することを含む、請求項２２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、固相合成を実施するのに好適な細長い固相体に関する。

【背景技術】
【０００２】
固相合成は、有用な分子の調製に、特にペプチドおよびオリゴヌクレオチドなどの有用なバイオポリマーの調製において広い用途を見出してきた。典型的には、固相合成は、固体基材に結合しているリンカー基を必要とする。次いで、合成の出発物質をリンカー基に結合させ、固体基材出発物質結合体を、溶液としての適切な反応物質で処理することにより、出発物質に対して合成を形成する種々の反応工程を実施する。各工程の生成物は固体基材に結合したままであるので、適切な溶媒で洗浄することにより、残留反応物質および反応副生成物は各反応工程の生成物から容易に分離される。合成が完了したら、リンカー基を切断して所望の生成物を遊離させることができ、次いで、これを回収して処理することができる。
【０００３】
ＷＯ２００９／００４３３４およびＷＯ２０１０／０７９３４９は、細長い固相を、それぞれ導管の形態である一連の反応ゾーンまたは洗浄ゾーンに通過させることによって固相合成を行うための方法およびシステムを記載している。これらの開示に記載されている細長い固相は、所望の細長い形態に織ることができ、固相合成用のリンカー基が結合している官能基も含む単一の材料で作製された連続リボンまたはコードである。例としては、綿などのセルロース系材料が挙げられる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本発明の第一の態様では、固相合成用の細長い固相体を提供し、細長い固相体は、
細長い本体部分であって、細長い本体部分の長さに沿って分布している複数のエンクロージャを含み、前記エンクロージャは化学的に不活性なメッシュを含む材料で形成されている、細長い本体部分と、
各エンクロージャ内に、複数の固相ビーズ、とを含み、
メッシュ内の孔のサイズおよび固相ビーズの粒度分布は、ビーズがメッシュを通過しないように選択される。
【０００５】
化学的に不活性という用語は、固相合成の反応条件において化学的に非反応性および／または不溶性であるポリマーを意味するために、本明細書中で使用する。
【０００６】
メッシュはポリマーメッシュ、すなわち化学的に不活性なポリマーで形成されたものであり得る。反応条件がかなり穏やかである場合（例えば強酸または強塩基の使用を伴わない）、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、ポリアミド（例えばアラミド）などのポリマーおよび絹が好適であろう。
【０００７】
特定の固相合成は、固相樹脂からのタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドの切断を含む。これは、典型的には有機溶媒中のトリフルオロ酢酸の使用を含む。したがって、化学的に不活性なポリマーは、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中のトリフルオロ酢酸の存在下では非反応性であり得る。ポリマーは、フッ素化ポリマーまたはコポリマーであり得る。ポリマーは、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）またはエチレンテトラフルオロエチレンコポリマー（ＥＴＦＥ）であり得る。ポリマーは、ＥＴＦＥであり得る。ポリマーは、アラミドであり得る。ポリマーは、ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）であり得る。
【０００８】
あるいは、メッシュは、ガラス繊維、チタン、ステンレス鋼、炭素繊維、グラフェンから選択される材料で形成されていてもよい。
【０００９】
材料はメッシュ、例えばポリマーメッシュで形成されていてもよい。

【００１０】
メッシュの細孔は、典型的には、液体および試薬が妨げられることなくまたは実質的に妨げられることなく多孔質バッグまたはチューブを通過して内部のビーズに到達することができるのに十分な大きさである。多孔質材料の孔径は、１５０μｍ未満、１００μｍ未満、５０μｍ未満、または２５μｍ未満であり得る。ある種の実施形態では、孔径は３０～８０μｍの範囲、例えば、４５～６５μｍの範囲である。
【００１１】
細長い本体とエンクロージャとが同じ材料で形成されていてもよい。細長い固相体は、細長い本体部分および複数のエンクロージャを形成するように互いに接続された２つの細長い材料のストリップを含んでもよい。２つの材料ストリップは、細長い本体の長手方向の両側面に沿って互いに連続的に接続され、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に接続されて、エンクロージャを形成してもよい。２つの材料ストリップは、細長い本体の第１の長手方向側面に沿って折り曲げられている同じ材料片の一部を形成してもよい。２つの材料ストリップは、管状の、例えば環状織機で形成されるものである同じ材料片の一部を形成してもよい。
【００１２】
材料がポリマーメッシュである場合、この材料を、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に溶接し、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に溶接して、エンクロージャを形成してもよい。細長い材料の２つのストリップが、細長い本体の第１の長手方向側面に沿って折り曲げられている同じ材料片の一部を形成する場合、この材料を、細長い本体の第２の長手方向側面に沿って連続的に溶接し、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に溶接して、エンクロージャを形成してもよい。
【００１３】
あるいは、材料を、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に縫い付けるか、ステープル留めするか、または接着させ、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に縫い付けるか、ステープル留めするか、または接着させて、エンクロージャを形成してもよい。細長い材料の２つのストリップが、細長い本体の第１の長手方向側面に沿って折り曲げられている同じ材料片の一部を形成する場合、この材料を、細長い本体の第２の長手方向側面に沿って連続的に縫い付けるか、ステープル留めするか、または接着させ、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に縫い付けるか、または接着させて、エンクロージャを形成してもよい。
【００１４】
細長い材料の２つのストリップが、管状の同じ材料片の一部を形成する場合、この材料を、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、縫い付けるか、ステープル留めするか、または接着させて、エンクロージャを形成してもよい。
【００１５】
細長い本体の長手方向の側面に沿った継ぎ目または接合部は、ローラを購入し、このローラが細長い材料を案内および／または駆動するのに好適であり得る。したがって、細長い本体の長手方向の側面に沿った継ぎ目または接合部は、スプロケット穴、または隆起もしくは陥没した塊もしくは突起部を含み得る。
【００１６】
継ぎ目または接合部は、２ｍｍ～１０ｍｍの範囲の幅、例えば、３ｍｍ～５ｍｍの範囲の幅を有していてもよい。
【００１７】
固相ビーズは、固相合成に好適である。したがって、物質をビーズに結合させることができ、固相合成をその物質上で行うことができる。
【００１８】
固相ビーズは、球形であってもよい。固相ビーズは、不規則な形状であってもよい。
【００１９】
固相ビーズは、ポリマービーズであってもよい。固相ビーズは、ポリスチレン、例えば

ポリスチレンジビニルベンゼンハイブリッド樹脂であってもよい。ポリスチレンジビニルベンゼンハイブリッド樹脂の例示的な例としては、１～２％ジビニルベンゼンで架橋されたポリスチレン（「メリフィールド樹脂」）またはワング（Ｗａｎｇ）樹脂（ただしワングリンカー基を有する）またはＲＩＮＫ樹脂が挙げられる。固相ビーズは、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコールコポリマー系樹脂であってもよい。例えば、固相ビーズは、ポリスチレン／ポリエチレングリコールハイブリッド樹脂、例えば、ＴｅｎｔａＧｅｌ（商標）ビーズであってもよい。あるいは、固相ビーズは、多孔性制御ガラスビーズ、ポリアミドビーズおよびポリエーテルビーズから選択してもよい。

【００２０】

固相ビーズは、それらに結合したリンカー基前駆体を有していてもよい。

【００２１】

固相ビーズは、４５～１８０μｍ、例えば６０～１８０、または６０～１００μｍ、または１５０～１８０μｍの直径を有していてもよい。

【００２２】

細長い本体は、５００ｍｍを超える長さを有していてもよい。細長い本体は、１０００ｍｍを超える長さを有していてもよい。細長い本体の幅は、典型的には５ｍｍ～１００ｍｍの範囲、例えば、５～３０ｍｍにある。細長い本体の幅は、１５ｍｍ～２５ｍｍの範囲にあってもよい。

【００２３】

細長い本体は連続的であってもよく、すなわちそれはループの形態であってもよい。

【００２４】

固相ビーズは、典型的には自由運動が可能であるような方法で充填する。このことは、超音波を使用して流体相とビーズとの混合を促進する場合に有益である。したがって、エンクロージャは、それぞれ固相ビーズで部分的にしか充填されていなくてもよい。エンクロージャは、エンクロージャが保持することができるであろう最大量のビーズのうちの９０％未満（例えば、８０％未満または７０％未満）を含有していてもよい。

【００２５】

エンクロージャは、細長い本体と実質的に同じ横方向幅（細長い本体に対して横方向におけるエンクロージャの寸法）を有していてもよい。細長い本体の長手方向縁部に沿って延びる少なくとも１つの継ぎ目および／または接合部が典型的に存在し、前記継ぎ目または接合部はエンクロージャを形成するであろう。この場合の「実質的に」という用語は、細長い本体の横方向幅が、エンクロージャの横方向幅に前記継ぎ目および／または接合部の幅の合計を加えたものになることを意味する。

【００２６】

エンクロージャは、５～５０ｍｍの間の長手方向の長さ（細長い本体に対して長手方向におけるエンクロージャの寸法）を有していてもよい。エンクロージャは、１５～２５ｍｍの間の長手方向の長さ（細長い本体に対して長手方向におけるエンクロージャの寸法）を有していてもよい。

【００２７】

エンクロージャは全て同じサイズであってもよい。あるいは、一部のエンクロージャは、他のエンクロージャよりも小さくてもよい。これは、例えば、操作中に細長い膜に沿った種々の位置で固相ビーズのサンプルを得るために有用であろう。２つの群のエンクロージャがあってもよく、各群のエンクロージャがその群において他の群のエンクロージャと同じサイズであってもよい。第１の群のエンクロージャが、第２の群のエンクロージャよりも小さくてもよい。エンクロージャの総数の２０％未満が第１の群に属していてもよい。エンクロージャの１０％未満が第１の群に属していてもよい。第１の群のエンクロージャは、細長い固相体に沿って周期的に配置されていてもよい。

【００２８】

本発明の第２の態様では、固相合成を実施する方法を提供する、すなわち、この方法は、第１の態様の細長い固相体を、固相ビーズ上に提供された物質と共に、反応ゾーンまた

は洗浄ゾーンに通過させることと、前記ゾーン内で前記物質を反応させること、または前記ゾーン内で前記固相体を洗浄することとを含む。前記物質を反応させること、または前記固相体を洗浄することは、細長い固相を流体、例えば、液体と接触させることによって達成される。

【００２９】

固相合成は、ポリマーの合成であってもよい。ポリマーは、ペプチド、タンパク質またはポリペプチドであり得る。ポリマーは、ポリヌクレオチドであり得る。ポリマーは、多糖類であり得る。固相合成は、低分子薬の合成、またはペプチド、タンパク質、ポリペプチド、多糖類、ポリヌクレオチドもしくは低分子のハイブリッドの合成であってもよい。

【００３０】

本方法は、典型的には、細長い固相体を複数の反応ゾーンおよび／または複数の洗浄ゾーンに通過させることを含む。各反応ゾーンまたは洗浄ゾーンは固相合成の工程を実施する。

【００３１】

本方法は、ＷＯ２００９／００４３３４またはＷＯ２０１０／０７９３４９（いずれもその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような固相合成を行う方法であってもよく、本方法では、これらの開示に記載された細長い固相の代わりに、第１の態様の細長い固相体を使用する。したがって、典型的には、反応ゾーンまたは洗浄ゾーンは導管を含み、本方法は、導管内で細長い固相体を液体と接触させることを含む。この方法は、細長い固相体を、導管に通過させて第１の固相ポートから第２の固相ポートへ到達させることと、液体が、第１の入力ポートを通って反応モジュールの導管に入り、導管を通って流れ、第２の流体出力ポートを通って出るようにすることとを含み得る。ゾーンが反応ゾーンである場合、液体は試薬を含む。ゾーンが洗浄ゾーンである場合、液体は典型的には試薬を含まない。

【００３２】

したがって、各工程の間、固相体は移動するかまたは移動することが可能であり、例えば、固相体の移動は、実用目的のために連続的であると考えられるであろう移動であり得る（実際には高周波ステップで回転するステッピングモータによって駆動する連続移動を含む）。いくつかの実施形態では、固相体は、工程の実施中は静止しており、次いで別の工程にかけるために別の装置に移動する。他の実施形態では、固相体は、段階の実行中に断続的に移動する。流体相は少なくとも工程の一部の間に流れ、連続的に流れてもよい。このように、本発明は、固相体が、工程の一部または全部の間に、流体の流れと接触し、例えば、流体の流れに囲まれる実施形態を含む。流体は工程中に連続的に流れてもよいが、いくつかの実施形態では、流体の流れは不連続である。多くの実施形態では、固相体と流体相の両方が、工程の開始と終了との間で連続的に移動する。

【００３３】

液体は、固相体とは反対方向に流れてもよい。

【００３４】

固相合成の工程は、種固相ビーズ（ｓｐｅｃｉｅｓ　ｓｏｌｉｄ　ｐｈａｓｅ　ｂｅａｄ）にモノマー単位を付加することを含み得る。典型的には、ビーズはリンカー基前駆体基、例えばＲＩＮＫリンカー基前駆体を有し、したがって、その工程は、共有結合形成によって、リンカー前駆体基に第１のモノマー単位を付加し、リンカー基を介してビーズに結合したモノマー単位を形成することであり得る。この場合、リンカー基前駆体は固相ビーズに結合した種であり、試薬はモノマー単位、またはその活性化形態である。典型的には、その第１のモノマー単位は、１つの遊離官能基（例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボン酸基）、および保護基（例えば、アミンに対するフルオレニルメチルオキシカルボニル（ＦＭＯＣ）またはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）基）で保護されたさらなる官能基を有するであろう。このことにより、所望の官能基（遊離官能基）がリンカー基前駆体と共有結合を形成することが確実になる。

【００３５】

固相合成の工程は、固相ビーズ上の種に、第２のモノマー単位または後続のモノマー単位を付加することを含み得る。この場合、固相ビーズに、典型的にはリンカー基を介して結合した種は、典型的にはモノマー、オリゴマーまたはポリマーの中間体であり、試薬はモノマー単位、またはその活性化形態である。また、典型的には、第２のモノマー単位または後続のモノマー単位は、１つの遊離官能基（例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボン酸基）、および保護基（例えばＦＭＯＣ基）で保護されたさらなる官能基を有するであろう。

【００３６】

固相合成の工程は、モノマー、オリゴマーまたはポリマーの中間体から保護基を除去することを含み得る。このことは、後続のモノマー単位との反応のために、オリゴマーまたはポリマーの中間体上の官能基（例えばアミン）を遊離させるよう作用する。この場合、保護されたモノマー、オリゴマーまたはポリマーの中間体は、固相ビーズに結合した種であり、試薬は適切な脱保護剤である。保護基がＦＭＯＣ基である場合、試薬はピペリジンであり得る。保護基がＢｏｃである場合、脱保護剤はフッ化水素またはトリフルオロ酢酸であり得る。

【００３７】

固相合成の工程は、モノマー、オリゴマーまたはポリマーの中間体上の官能基の活性化を含み得る。これにより、官能基、例えば脱保護されたばかりの官能基の後続のモノマー単位に対する反応性を高めることができる。例としては、カルボン酸の酸塩化物または混合無水物への転換が挙げられる。この場合、保護されたモノマー、オリゴマーまたはポリマーの中間体は、典型的にはリンカー基を介して固相ビーズに結合した種であり、試薬は適切な活性化剤である。

【００３８】

細長い固相体は、前記ゾーンを通過する際に、超音波をかけてもよい。これにより、固相ビーズと流体との間の混合を改善することができる

【００３９】

本発明の第３の態様では、第１の態様の細長い固相体を製造する方法を提供し、この方法は、

第１の細長い材料のストリップに沿って周期的に固相ビーズの複数の所定の部分を堆積させることと、

第２の細長い材料のストリップを第１の細長い材料ストリップの上に置くことと、

２つの細長い材料ストリップを、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続されるように接続し、固相ビーズのそれぞれの部分の間の位置で、細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、２つの細長い材料ストリップを接続してエンクロージャを形成すること、とを含む。

【００４０】

２つの細長いストリップは、別個のストリップであってもよく、２つの細長い材料ストリップを、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続されるように接続することは、２つの細長い材料ストリップを、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続することを含み得る。２つの細長いストリップは、単一片の細長い材料であってもよい。この実施形態では、第２の細長いストリップを第１の細長いストリップの上に置くことは、材料片を折り曲げて細長い本体の長手方向側面のうちの第１の側面に沿って接続された２つの細長い材料ストリップを提供することを含み、２つの細長い材料ストリップを、細長い本体の長手方向の両側面に沿って連続的に接続されるように接続することは、２つの細長い材料ストリップを、細長い本体の第２の長手方向側面に沿って連続的に接続することを含む。

【００４１】

材料がポリマーである場合、材料ストリップは溶接によって、例えば、超音波溶接機を使用するかまたは連続熱溶接機を使用することによって接続してもよい。

【００４２】

あるいは、材料ストリップは、縫い付け、ステープル留めまたは接着によって接続してもよい。

【００４３】

細長い本体の長手方向縁部に沿った継ぎ目または接合部は、ローラを購入するような方法で提供することができる。

【００４４】

細長い固相体は、一旦形成されると、スプール上に巻くことができる。

【００４５】

第１の細長い材料のストリップは、スプールから供給してもよい。第２の細長い材料のストリップは、スプールから供給してもよい。細長い材料の両方のストリップを含む単一の材料片は、スプールから供給してもよい。

【００４６】

本発明の第１の態様について上述した実施形態のいずれも、本発明の第２および第３の態様に等しく適用される。

【図面の簡単な説明】

【００４７】

本発明の実施形態は、添付の図面を参照して以下にさらに説明し、図面には

【図１】細長い本体の上面図を示す。

【図２】Ａ－Ａ線に沿った図１の細長い本体の破断図を示す。

【図３】図１および図２の細長い本体の斜視図を示す。

【図４】エンクロージャの側面図を示す。

【図５ａ】別の細長い本体を示す図である。

【図５ｂ】図５ａの細長い本体を形成するために使用される２つの材料ストリップを示す。図面において、類似の参照番号は類似の部分を指す。

【発明を実施するための形態】

【００４８】

「固相ビーズ」という用語は、本明細書では、それに化学種を共有結合させた、または共有結合させることができる任意の粒子を意味するために使用する。ビーズは球形であってもよいが、楕円形、円筒形、立方体形または他の規則的なもしくは不規則な形状であってもよい。ビーズが球形ではない場合、「ビーズの直径」。「ビーズの直径」は、本明細書では、断面の長さが最も短い方向におけるビーズの断面の長さを意味するために使用する。複数のビーズの平均直径は、例えば、公知の数のビーズの質量を決定すること、公知のビーズ材料密度から総体積を決定すること、平均ビーズの体積を決定すること、次いでその平均体積を持つ球の直径を平均直径とみなすことによって決定することができる。

【００４９】

種は、典型的には固相ビーズに結合した化学種である。種は、所望のポリマーの合成におけるリンカー基、第１のモノマー単位、またはオリゴマーもしくはポリマーの中間体であり得る。

【００５０】

リンカー基前駆体は、固相ビーズに結合し、化学物質と反応してこの物質がリンカー基を介して固相ビーズに結合することができる官能基を有する化学物質基である。

【００５１】

本明細書を通じて、「結合している」という用語は、「共有結合を介して結合している」ことを意味するために本明細書中で使用する。典型的には、「結合している」とは、「共有結合を介して切断可能に結合している」ことを意味するであろう。「切断可能に結合している」とは、適切な条件に、例えば適切な反応物質にさらされることによって切断されるような方法で物質が結合していることを意味する。

【００５２】

「複数」という用語は、少なくとも２つを意味する。本発明の細長い本体は少なくとも２つのエンクロージャを有することができ、その各々はその中に少なくとも２つの固相ビ

ーズを有する。細長い本体は、少なくとも１０個のエンクロージャを含んでいてもよい。細長い本体は、少なくとも２０個のエンクロージャを含んでいてもよい。細長い本体は、少なくとも５０個のエンクロージャを含んでいてもよい。

【００５３】

「細長い」という用語は、本体の長さがその幅より実質的に長いことを意味する。本体の長さ対幅比は少なくとも２０：１であり得る。本体の長さ対幅比は少なくとも５０：１であり得る。

固相合成

【００５４】

固相合成法は、多種多様な化合物の調製において広く使用されてきた。

【００５５】

セルロース結合ペプチドアレイの調製に関する有用な総説は、Ｈｉｌｐｅｒｔ Ｋら、Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ｂｏｕｎｄ ｐｅｐｔｉｄｅ ａｒｒａｙｓ： Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ. Ｇｅｎｅｔ. Ｅｎｇｉｎｅｅｒ. Ｒｅｖ. ２００７、２４：３１～１０６ページである。Ｈｉｌｐｅｒｔらは、セルロースが遊離ヒドロキシ基を有する多糖類であること、またこれらのヒドロキシ基はアミノ基よりも反応性が低いため、アミノ酸の直接結合は、多くの場合低収率をもたらすことを教示している。セルロースをペプチドの合成に好適なものにするため、セルロース表面を修飾して、官能化をヒドロキシ基からアミノ基に変える。さらに、セルロースの修飾には、多くの場合、セルロース上のアミノ基にアクセスしやすくするスペーサー分子の挿入を伴うことが教示されている。官能化後、アミノ酸は、活性エステル（例えば、ペンタフルオロフェニルエステル）溶液として、またはインサイチュ活性化混合物として結合することが教示されている。インサイチュ活性化は、主に、結合の直前に、ＤＩＣ（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド）およびＨＯＢｔ（Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール）を用いて行われるものと説明されている。Ｈｉｌｐｅｒｔらの３４～４２ページは、ここでは、特に、セルロースおよびペプチド合成の前処理について説明しているものとして参照する。ペプチドアレイをスクリーニングする技術については、同文献において後述されている。Ｈｉｌｐｅｒｔらは、非セルロース系物質（３３ページ）、および非ペプチド系化合物の合成（４３ページ）についても言及している。

【００５６】

Ｍｕｔｕｌｉｓ Ｆら、Ｊ. Ｃｏｍｂ. Ｃｈｅｍ. ２００３、５：１～７ページには、綿ディスクを使用して非ランダムペプチドライブラリーを製造する方法が記載されている。（綿のヒドロキシ基をプロトン化するために）、ディスクを（ＤＣＭ中２５ｖ／ｖ％の）ＴＦＡ中で活性化させた。ペプチド合成を可能にするため、ハンドルを綿に取り付けて試薬分子にアクセスできるようにし、次いでリンカーをハンドルに取り付けて、Ｆｍｏｃ固相合成のための反応部位を設けた。ハンドルは、６－アミノカプロン酸（$H_2N-(CH_2)_5-COOH$）であり、リンカーは、Ｆｍｏｃ Ｒｉｎｋリンカーである４－［（２，４－ジメトキシフェニル）（Ｆｍｏｃ－アミノ）メチル］－フェノキシ酢酸であった。次いで、異なるアミノ酸配列を有するペプチドを、異なるディスク上で合成した。

【００５７】

セルロース上でのオリゴヌクレオチドアレイの合成が、Ｆｒａｎｋ Ｗら、Ｎｕｃｌ. Ａｃｉｄｓ. Ｒｅｓ. １９８３、１１：４３６５～４３７７ページによって説明されている。保護されたヌクレオシド－３’－サクシネートを、ＭＳＮＴ（１－（メシチレン－スルホニル）－３－ニトロ－１，２，４，－トリアゾール）の存在下で、それらのカルボキシル官能基をセルロースのヒドロキシ基で縮合させて、ディスクにカップリングさせることによって、ペーパーディスクを前処理した。脱保護後、ジメトキシトリチル化塩基保護ホスホジエステルを前処理済みのペーパーディスクにカップリングし、さらに、ジメトキシトリチル化塩基保護ホスホジエステルのビルディングブロックを段階的にリンクさせて、完全なオリゴヌクレオチドを形成する。

【００５８】
Ｆｒｏｍｏｎｔ Ｃら、Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．２０００、２８３～２８４ページには、３分岐対称型デンドリマーを使用して、樹脂ビーズの形態の固相の処理量を増加させることについて記載されている。著者らは、処理量を１８倍に増幅させて、３分岐対称型のデンドリマーを固相上で合成することについて記載している。三官能性デンドリマーのモノマーは、アクリロニトリルを用いてトリスをアルキル化し、次いで乾燥ＭｅＯＨ中のＨＣｌの飽和溶液中でニトリル加水分解してメチルエステルを得ることによって大量に調製した。メチルエステルのヒンダードアミノ基を、Ｋｎｏｌｋｅｒによって説明されているように、Boc_2OおよびＤＭＡＰで処理することによって対応するイソシアネートに転換させて、安定な対称型のモノマーを得て（Ｋｎｏｌｋｅｒ Ｈ－Ｊ ｅｔ ａｌ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｈｅａｄ．Ｅｎｇｌ．１９９５，３４：２４９７）、アミノメチルポリスチレン樹脂をイソシアネートで直接誘導体化した。メチルエステルをプロパン－１，３－ジアミンで置換した。プロセスを繰り返して、第２．０世代のデンドリマービーズを得た。検体または生体分子を結合させる基材としてガラスを使用することは、周知である。例えば、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅデータシート「ＤＮＡ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｐｏｒｅ Ｇｌａｓｓ （ＣＰＧ（登録商標）） ｍｅｄｉａ」は、ＤＮＡ－ＣＰＧ生成物を、ホスホラミダイト化学作用を使用して、オリゴヌクレオチドの固相合成に使用することを説明している。このデータシートは、Ｌｉｔ．Ｎｏ．ＤＳ００１０ＥＮ００ Ｒｅｖ．Ａ ０３／０６として特定されている。

【００５９】
Ｓｈｅｎｏｙ Ｎ Ｒら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９２、１：５８～６７ページには、カルボン酸修飾ポリエチレンを、ポリペプチドの固相支持体として使用することについて記載されている。ペプチドは、ペプチドのＮ末端アミノ基をフィルムの活性化カルボキシル基にカップリングさせることによって結合させる。カルボン酸修飾ポリエチレン（ＰＥ－ＣＯＯＨフィルム）は、Ｌｏｎｇ Ｉｓｌａｎｄ、Ｎｅｗ ＹｏｒｋのＰａｌｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎによって提供された。共有結合させたペプチドの最大収率は、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）を活性剤として使用した場合に得られた。

【００６０】
また、いわゆる「ＣＬＥＡＲ」樹脂（架橋エトキシレートアクリル樹脂）を、固相ペプチド合成の支持体として使用することも知られている。このようなＣＬＥＡＲ製品は、米国特許第５９１０５５４号および第５６５６７０７号に記載されており、Ｐｅｐｔｉｄｅｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ， Ｉｎｃ．によって製造されている。

【００６１】
Ｓａｎｇｈｖｉ Ｙ Ｓら、Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００１、７３：１７５～１８ページには、オリゴヌクレオチド合成に再使用可能な固体支持体の化学作用について記載されている。再使用可能な固体支持体の技術は、ヒドロキノン二酢酸のスペーサーアームを第１のヌクレオシドの３’末端とヒドロキシル官能化支持体との間に使用することに基づいている。化学作用の詳細は、Ｐｏｎ Ｒ Ｔら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１９９９、２７：１５～３１ページで公表されている。

【００６２】
固相合成支持体の開発に関する総説論文については、Ｓｕｃｈｏｌｅｉｋｉ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ、１９９９、４：２５～３０ページを参照されたい。記載されている新規な固相合成支持体としては、ＴｅｎｔａＧｅｌ支持体に結合させた、架橋ポリオキシエチレン－ポリスチレンおよびポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンおよびポリアミドアミンのデンドリマーが挙げられる。

【００６３】
タンパク質の固相ＰＥＧ化が、Ｌｅｅ Ｂ Ｋらによって、 Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔ

ｅ　Ｃｈｅｍ．、２００７、１８：１７２８～１７３４ページに記載されている。組換えインターフェロンα－２ａをカチオン交換樹脂に吸収させ、ＮａＢＨ$_3$ＣＮを還元剤として使用した還元的アルキル化を介して、ｍＰＥＧアルデヒドによってＮ末端でＰＥＧ化した。

【００６４】

重要になりつつあるポリマーのクラスは、有機半導体ポリマーである。Ｔｕｒｎｅｒ Ｄら、Ｍａｔ．Ｒｅｓ．Ｓｏｃ．Ｓｙｍｐ．Ｐｒｏｃ．、２００３、７７１：Ｌ８．８．１～Ｌ８．８．５には、有機半導体の製造に対する固相合成の方策について記載されている。この方策では、ゲルマニウム系リンカーと鈴木式クロスカップリングプロトコルを使用し、レジオレギュラー型オリゴ－３－アルキルチオフェンおよびオリゴアリールアミンの両方の反復合成に関して実証されている。Ｔｕｒｎｅｒらは、Ｔｕｒｎｅｒらの文献１、２、３、および４と同じく、その全体をあらゆる目的で本明細書に含める。

【００６５】

固相合成の技術、試薬、および基材のさらなる情報については、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｎ Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ：Ｓｕｐｐｏｒｔｓ，Ｌｉｎｋｅｒｓ，Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、Ｆｌｏｒｅｎｃｉｏ Ｚａｒａｇｏｚａ Ｄｏｒｗａｌｄ、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、第２版、２００２、ＩＳＢＮ ３５２７３０６０３Ｘを参照されたい。

固相体

【００６６】

固相合成に好適な細長い固相体１００（例えば上述の通り）を、図１～図３に示す。この場合の細長い本体は、リボンに類似していると言え、その幅より実質的に長い長さを有し、反応モジュールまたは他の反応システムの経路の周りを移動する柔軟性を有する。

【００６７】

本体１００は、細長い本体部分１０２を含む。本体部分はリボンの形状を形成するストリップである。この場合、本体部分はメッシュ材料製である。この例では、リボンは長さ１０００ｍｍ×幅２２ｍｍ×深さ２ｍｍである。

【００６８】

本体部分は、本体部分の長さに沿って個別の切り欠き領域（この場合は円形）を有する。複数のエンクロージャ１０４があり、各切り欠き領域を満たしている。したがって、エンクロージャは細長い本体部分の長さに沿って分布する。エンクロージャは、化学的に不活性なメッシュを含む材料で形成されている。この場合、エンクロージャは、直径５０ミクロンの交差織り糸を用いたエチレンテトラフルオロエチレンコポリマー（ＥＴＦＥ）のメッシュである。

【００６９】

図４に示すように、エンクロージャ１０４は、縁部で接合されてパウチ型のエンクロージャを形成する２枚のメッシュシートから形成されていてもよい。エンクロージャの縁部は本体部分に接続されて連続リボンを形成する。

【００７０】

代替的な構成として、図５ａおよび図５ｂに示すように、細長い本体２００は、種々の部分で、対向面で互いに接続された２つの細長いＥＴＦＥストリップ１０８、１１０を含んでもよい。細長い本体を平面図で見ると（図１の図のように）、２つの材料ストリップ１０８、１１０は、ストリップの長手方向の両側面に沿って連続的に接続され、また細長い本体の横方向幅にわたって連続的に、周期的に接続されている。この構成では、エンクロージャは２つの細長いストリップの接合されていない領域によって形成されている。材料ストリップ１０８、１１０は、完全にＥＴＦＥメッシュで形成されていてもよく（図５ａおよび図５ｂに示されるように）、またはエンクロージャの領域に化学的に不活性なメッシュを有する種々の材料から形成されていてもよい。

【００７１】

２つのストリップは、ＥＴＦＥの熱処理または接着剤の使用によって、または機械的取

付けなどによって接合することができる。

【００７２】

各エンクロージャ１０４内には、複数の固相ビーズ１０６が設けられている。この場合、ビーズはポリエチレングリコール－ポリスチレンハイブリッド樹脂であり、固相ビーズはそれらに結合したリンカー基前駆体を有している。

【００７３】

メッシュ内の孔のサイズおよび固相ビーズの粒度分布は、ビーズがメッシュを通過しないように選択される。ある種の特定の実施形態では、メッシュ内の細孔の厚さは５０μｍ～６０μｍの範囲にあり、ビーズは６５μｍの最小径を有する。

【００７４】

上述の実施形態では、複数のエンクロージャは、固相（ビーズの形態で）を担持するように機能し、反応プロセスに使用する。

【００７５】

上記の詳細な構成に対する種々の変更が可能である。例えば、細長い本体は、上記の特定のサイズおよび形状に限定されない。細長い本体は、例えば、特定の反応システムを使用する特定の用途に好適であるように設計することができる。

【００７６】

エンクロージャの構成（上記の連続パウチ）は、いくつかの構成で、例えば細長い本体に沿って連続して２つ（またはそれ以上）の隣接するエンクロージャのセットで、提供してもよい。

【００７７】

任意選択で、補強要素、例えばガラス繊維を、細長い本体の長手方向縁部に沿って設けてもよい。補強要素は、典型的には化学的に不活性であるであろう。補強要素は、本体部分に溶接してもまたは縫い付けてもよく、または機械的にもしくは化学的に取り付けてもよく、または、本体部分と一体的に形成してもよく、例えば、スレッドカウント（ｔｈｒｅａｄ　ｃｏｕｎｔ）がより高い、またはより高密度／より高強度の繊維のものであってもよい。補強要素は、反応システムを通過するために本体にさらなる強度を提供するのに有用であり得る。各補強ストリップは、細長い本体部分のそれぞれの長手方向側面に沿って位置する材料またはメッシュの一部分であってもよく、それはメッシュの他の材料よりもスレッドカウントがより高い。各補強ストリップは継ぎ目であってもよい。各補強ストリップは、それぞれの長手方向縁部に沿って材料またはメッシュに接続されているか、または、その中に埋め込まれている細長い材料片または繊維片であってもよい。繊維はアラミドまたはガラスで形成されてもよい。

【００７８】

任意選択で、細長い固相は、識別マーカーを含むことができる。単一のマーカーを含めることにより、例えば、バッチ番号を識別するため、および／または品質管理目的でリボンを個々に識別することが可能になる。マーカーは、細長い固相体上に印刷されたバーコードであってもよい。あるいは、マーカーは、細長い固相体に埋め込まれたＲＦＩＤタグまたはマイクロチップであってもよい。

【００７９】

任意選択で、細長い固相は、その長さに沿って規則的な間隔で配置されている、複数のマーカーを含んでもよい。これらのマーカーによって、リボンが固相反応システムを通過するのを監視することができる。マーカーは可視マーカーでもよく、マーカーは磁気マーカーでもよく、またはマーカーは電子マーカーでもよい。典型的には、マーカーは、細長い固相体が通過して移動するときにそれらが適切なセンサーによって検出され得るように配置されることになる。

【００８０】

各マーカーは個々に識別可能であり得る。したがって、マーカーは、細長い固相体上に印刷されたバーコードであってもよい。あるいは、マーカーは、細長い固相体に埋め込まれたＲＦＩＤタグまたはマイクロチップであってもよい。

【００８１】
一方、複数のマーカーは同一であってもよい。そのようなマーカーは、装置の１つまたは複数の部分を通る細長い本体の速度を測定するために使用することができる。そのようなマーカーの例としては、適切な検出器によって検出され得る単純な幾何学的マーク（例えばスポット）が挙げられる。マークは、細長い本体の材料と色において対照的であり得る。細長い本体が明るい色である場合、マークは黒色または他の暗い色であり得、逆もまた同様である。マークは、ＵＶ分光法によって検出可能であり得る。
【００８２】
細長い固相体は、識別マーカーと、リボンが固相反応システムを通過するのを監視することができる複数のマーカーとの両方を含んでもよい。複数のマーカーのそれぞれが個々に識別可能である場合、これらのマーカーを使用して細長い固相および／または細長い固相の一部を識別し得る。
【００８３】
本発明のシステムでは、一般に、あらゆるエンクロージャにマーカーを設ける必要はない。したがって、細長い本体上のマーカーの数は、エンクロージャの数の５０％未満であってもよい。細長い本体上のマーカーの数は、エンクロージャの数の２０％未満であってもよい。細長い本体上のマーカーの数は、エンクロージャの数の１０％未満であってもよい。
【００８４】
本発明では、反応に使用するための固相（ビーズ）は、担体（細長い本体）から分離されている。従来の公知の構成では、細長い本体自体が反応プロセス用の固相であった。この分離により種々の利点が可能になる。
【００８５】
この新規な細長い固相は、機械的構成要素と化学的成分とを異なる材料に分割させており、したがって、先行技術の固相で見られた性能のトレードオフが回避される。したがって、メッシュは、任意の所与の反応工程、例えば強酸を伴う開裂工程の所望の反応条件にさらされた場合に、化学的に非反応性であるように選択してもよい。
【００８６】
ビーズを封入しているメッシュを使用することによって、先行技術の細長い固相におけるよりもはるかに大きい空隙を設け、流体が固相に、より良好に混合することが可能になる。
【００８７】
さらに、ビーズは、超音波の適用下でエンクロージャ内を自由に移動して、セルロース織リボンの制限されたマトリックスにおけるよりも良好に混合して、反応速度が高まる。固相ビーズはまた、合成中にサイズを大きくする余地がある。
【００８８】
設計は柔軟であり、任意の所望の固相ビーズを含めることが可能になる。
【００８９】
メッシュは、別個のエンクロージャ内に固相ビーズを含み、それによって特定の部分を特定の時間で反応させることが可能になり、ビーズの長手方向の移動を防止する。これにより、ビーズが細長いエンクロージャ内に配置されている固相と比較して、生じる不純物がより少なくなり得る。
【００９０】
本明細書の説明および特許請求の範囲を通じて、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」および「含む（ｃｏｎｔａｉｎ）」という単語およびそれらの単語の変形は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）がこれに限定されない」ということを意味し、他の部分、添加物、成分、整数またはステップを排除することを意図するものではない（かつ排除しない）。本明細書の説明および特許請求の範囲を通じて、文脈上別段の要求がない限り、単数形は複数形を包含する。特に不定冠詞を使用する場合、文脈上別段の要求がない限り、明細書は複数形および単数形を企図していると理解されるべきである。

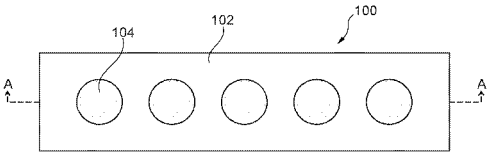
【００９１】

本発明の特定の態様、実施形態または例に関連して記載された特徴、整数、特性、化合物、化学的部分または群は、適合しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む）に開示されているすべての特徴、および／またはそのように開示されている任意の方法もしくはプロセスのすべてのステップは、そのような特徴および／またはステップのうちの少なくとも一部のものが相互に排他的である組合せを除いて、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述の実施形態の詳細に制限されない。本発明は、本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む）に開示された特徴のうちの任意の新規なもの、もしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示されている任意の方法もしくはプロセスのステップの任意の新規なもの、もしくは任意の新規な組合せに及ぶ。

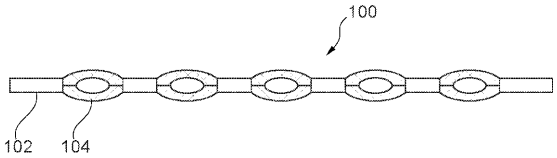
【００９２】

読者の関心は、本出願に関連して本明細書と同時またはそれ以前に出願され、本明細書とともに公衆の閲覧に付される、すべての書類および文書に向けられ、そのような書類および文書のすべての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

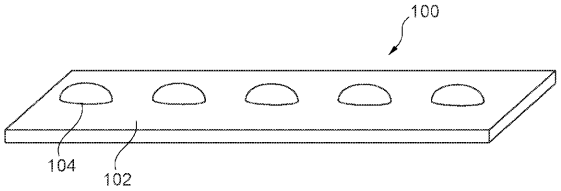
【図１】



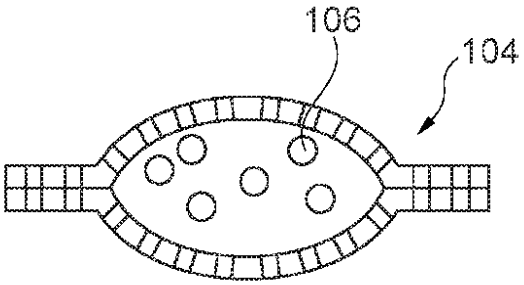
【図２】



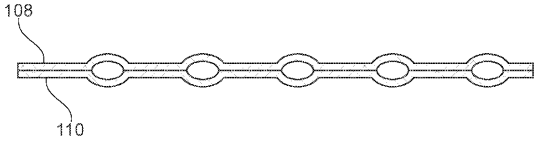
【図３】



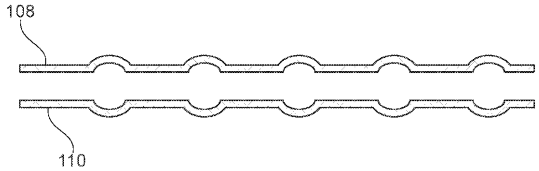
【図４】



【図５ａ】



【図５ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2017/053480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01J19/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/15653 A2 (CENTRAL RESEARCH LAB LTD [GB]; SHAW JOHN EDWARD ANDREW [GB]) 23 March 2000 (2000-03-23) page 13, line 14 - line 19; claims page 15, line 27 - page 17, line 13; figures 4-6 -----	1-3,5-22
X	NL 1 006 813 C1 (SIPKE WADMAN [NL]) 21 January 1998 (1998-01-21) claims 1-3,5,6,8,9; figures & WPI WORLD PATENT INF, 1 January 1998 (1998-01-01), XP002132645, abstract ----- -/--	1-3, 6-18, 20-22

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 January 2018	19/01/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Veefkind, Victor

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2017/053480

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32705 A2 (CAMBRIDGE COMBINATORIAL LTD [GB]; KOBYLECKI RYSZARD [GB]; KRONFLI ESAM) 1 July 1999 (1999-07-01)	1-15,22, 23
A	page 8, line 21 - page 11, line 16; claims; figures 1-4 page 15, line 5 - page 16, line 29	16-21
X	ISABELLE BOUILLON ET AL: "Resin Capsules: Permeable Containers for Parallel/Combinatorial Solid-Phase Organic Synthesis", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY., vol. 10, no. 5, 8 September 2008 (2008-09-08), pages 714-720, XP055439745, US ISSN: 1520-4766, DOI: 10.1021/cc800072g page 714, column 2; figures 1-3	1,6-15
X	US 2004/058391 A1 (BAUM STEPHEN A [US]) 25 March 2004 (2004-03-25) claims; figure 16; examples	1
A	EP 2 162 208 A1 (SWEDISH BIOMIMETICS 3000 LTD [GB]) 17 March 2010 (2010-03-17) the whole document	1-23

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2017/053480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0015653 A2	23-03-2000	AU 6099899 A	03-04-2000
		WO 0015653 A2	23-03-2000
NL 1006813 C1	21-01-1998	NONE	
WO 9932705 A2	01-07-1999	AU 1773199 A	12-07-1999
		EP 1044297 A2	18-10-2000
		JP 2001527025 A	25-12-2001
		WO 9932705 A2	01-07-1999
US 2004058391 A1	25-03-2004	AT 449644 T	15-12-2009
		EP 1085943 A1	28-03-2001
		JP 4608096 B2	05-01-2011
		JP 2002515330 A	28-05-2002
		US 2003068644 A1	10-04-2003
		US 2004058391 A1	25-03-2004
		WO 9959722 A1	25-11-1999
EP 2162208 A1	17-03-2010	AU 2008272756 A1	08-01-2009
		CA 2691968 A1	08-01-2009
		CN 101730582 A	09-06-2010
		DK 2162208 T3	08-10-2012
		EP 2162208 A1	17-03-2010
		ES 2390389 T3	12-11-2012
		JP 5349471 B2	20-11-2013
		JP 2010532254 A	07-10-2010
		KR 20100051806 A	18-05-2010
		US 2010190974 A1	29-07-2010
		WO 2009004344 A1	08-01-2009
		ZA 200908994 B	27-02-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｂ０１Ｊ　8/16	*(2006.01)*	Ｂ０１Ｊ	8/06	
		Ｂ０１Ｊ	8/16	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

Ｆターム(参考)
4F074 AA39 AA76 DA59
4G070 AA03 AB05 BB08 CA03 CA21 CB17 DA21
4G075 AA22 AA39 BA02 BA10 BD16 CA23 DA02 EB50 FA12 FA16 FB11 FB12
4H045 AA10 AA20 BA62 FA33