

(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2004-511788

(P2004-511788A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.⁷

GO 1 N 35/00

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/566

GO 1 N 37/00

// C 1 2 N 15/09

F I

GO 1 N 35/00

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/566

GO 1 N 37/00 1 O 3

テーマコード (参考)

2 G O 5 8

4 B O 2 4

4 B O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-535057 (P2002-535057)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月15日 (2001.10.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年4月11日 (2003.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/032454
 (87) 国際公開番号 W02002/031747
 (87) 国際公開日 平成14年4月18日 (2002.4.18)
 (31) 優先権主張番号 60/240, 361
 (32) 優先日 平成12年10月13日 (2000.10.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

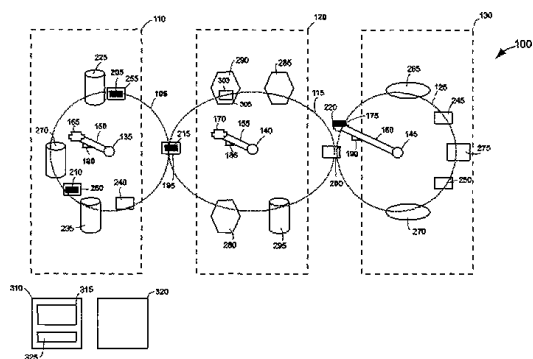
(71) 出願人 503137300
 アイアールエム エルエルシー
 イギリス領バーミューダ諸島 エイチエム
 エルエックス ハミルトン ピー・オー
 ・ボックス エイチエム 2899
 (74) 代理人 100064355
 弁理士 川原田 一穂
 (72) 発明者 クリスティーナ・マリー・バロウ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 007 カーディフ ケムブリッジ 20
 09
 (72) 発明者 ジェレミー・エス・コールドウェル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 014 デル マー エイス ストリート
 120

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高スループット処理システム及び使用方法

(57) 【要約】

サンプルホルダー (210、205) を用いた高スループット処理システム及び方法。システムは、好ましくは各作業周囲域 (105、115 及び/又は 125) に関連する回転ロボット (140) 付きの複数の作業周囲域を有する。1つの作業周囲域 (105、115 及び/又は 125) から他の1つの作業周囲域へのサンプルホルダー (210、205) のロボット移送を容易にするため、隣接する作業周囲域間に少なくとも1つの移送ステーション (195) が設けられる。各作業周囲域は通常、複数の限定されたステーション場所 (380、385、395、400、405) を有し、各ステーション場所は、自動化器具又は保持用入れ子のような装置を受け取るように構成される。装置構成成分は、柔軟で強固、確実で、かつ正確な高スループット (100) 処理システムを提供するため、特定の利用要件に従って選択されたステーション場所に配置される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 各ロボットが、該ロボットに関連する作業周囲域を規定するリーチを有する複数の回転ロボット、

(b) 作業周囲域の少なくとも 1 つが、該作業周囲域に関連する回転ロボットのリーチ内に独占的に 2 つ以上の装置を有する、各作業周囲域に関連する少なくとも 1 つの該装置、

(c) 1 つ以上のサンプルを第一作業周囲域から第二作業周囲域に移送するための、少なくとも第一作業周囲域及び第二作業周囲域に関連する 1 つ以上の移送ステーション、及び

(d) システムの操作中、2 つ以上の装置間又は 2 つ以上の作業周囲域間で輸送される複数のサンプルホルダー

10

を備えた高スループット処理システム。

【請求項 2】

第一セットのサンプルホルダーにおける各ホルダー部材が、複数の試験サンプルを有する請求項 1 の記載の高スループット処理システム。

【請求項 3】

試験サンプルが、化学又は生化学的化合物、核酸、ペプチド、ポリペプチド、蛋白質、炭水化物、細胞、血清、ファージ粒子、ウイルス粒子、酵素、細胞抽出物、脂質、又は抗体を含む請求項 2 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 4】

試験サンプルが、cDNA 分子のライブラリを含む請求項 3 に記載の高スループット処理システム。

20

【請求項 5】

試験サンプルが、レポータ遺伝子に操作可能に連結した遺伝子調節領域のライブラリを含む請求項 3 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6】

ライブラリにおける調節領域が、特異的刺激の存在又は不存在に依存して細胞内に差別的に発現する遺伝子から誘導される請求項 5 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 7】

試験サンプルが、アンチセンス核酸又は二本鎖 RNA 分子のライブラリを含む請求項 3 に記載の高スループット処理システム。

30

【請求項 8】

試験サンプルが、化学的化合物の組合せライブラリを含む請求項 3 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 9】

第二セットのサンプルホルダーが、アッセイ実施用容器からなるアッセイホルダーである請求項 2 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 10】

アッセイ容器が 1 つ以上のアッセイ成分を有し、かつアッセイに対する試験サンプルの効果を定めるため、試験サンプルがアッセイ容器に添加される請求項 9 に記載の高スループット処理システム。

40

【請求項 11】

アッセイが、G-蛋白質結合受容体アッセイ、キナーゼアッセイ、プロテアーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、及び転写アッセイよりなる群から選ばれる請求項 10 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 12】

アッセイが、細胞ベースのアッセイである請求項 10 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 13】

サンプルホルダーが、検体プレート、マルチウエルプレート、ペトリ皿、試験管配列、小瓶、るつぼ、フラスコ、反応容器、又はスライドの 1 つ以上を有する請求項 1 に記載の高

50

スルーブット処理システム。

【請求項 14】

サンプルホルダーが、1536 - ウエルプレート、384 - ウエルプレート、又は96 - ウエルプレートの1つ以上を有する請求項13に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 15】

第一作業周囲域が384 - ウエルプレートを有し、第二作業周囲域が1536 - ウエルプレートを有する請求項14に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 16】

回転ロボットが各々、サンプルホルダーを輸送すべく構成された1つ以上のグリッパを有する請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

10

【請求項 17】

グリッパが、対象物に対する該グリッパ装置の位置を決定すべく作られたセンサーを有する請求項16に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 18】

グリッパが、該グリッパ装置をロボット部材に結合すべく作られた可とう性部材を含み、該可とう性部材は、該グリッパ装置が予め設定した力よりも大きい力で物品と接触した時、たわむべく作られている請求項16に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 19】

移送ステーションが、サンプルホルダーを第一作業周囲域から第二作業周囲域に移送することにより、前記1つ以上のサンプルを移送する請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

20

【請求項 20】

移送ステーションが、第一作業周囲域内のサンプルホルダーから複数のサンプルを第二作業周囲域内のサンプルホルダーに移送する流体移送装置を有する請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 21】

回転ロボットが、1つ以上のサンプルホルダーを多方向通路に沿って輸送すべく構成される請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 22】

システムが、2 ~ 10の回転ロボットを有する請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

30

【請求項 23】

前記作業周囲域関連装置が、流体移送装置、混合器、定温器、貯蔵区画室、熱循環器、プレート回転ラック、自動サンプル処理器、検出器、及び再プレート用ステーションよりなる群から選ばれる請求項1に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 24】

1つ以上の作業周囲域関連装置が流体移送装置を有する請求項23に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 25】

流体移送装置が、ピン器具、注入器、及びポンプよりなる群から選ばれた装置を有する請求項24に記載の高スルーブット処理システム。

40

【請求項 26】

サンプルホルダーの少なくとも1つがマルチウエルプレートであり、また流体移送装置が複数の入れ物の配列を有し、該複数の入れ物の出口はマルチウエルプレートの複数のウエルと整列するように配置された請求項24に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 27】

流体移送装置が、96又は384の入れ物を有する請求項26に記載の高スルーブット処理システム。

【請求項 28】

入れ物が注入器である請求項26に記載の高スルーブット処理システム。

50

【請求項 29】

流体移送装置が、
サンプルのある容量を、入れ物の出口と整列した 1 つのマルチウエルプレートの 1 つのウエルから 1 つ以上の入れ物中に吸引し、
このサンプル吸引容量の相当部分を該マルチウエルプレートのウエルに戻し、但し、該液体の戻り容量は、吸引容量よりも少なく、サンプルのある容量が入れ物中に保留するような量である、
サンプルの保留容量の一部を 1 つの第二マルチウエルプレートの 1 つのウエル中に分配し、
次いで
保留液体の残存容量を全て廃棄する
請求項 26 に記載の高スループット処理システム。

10

【請求項 30】

サンプルの吸引容量が、サンプルの分配容量の少なくとも数倍である請求項 29 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 31】

サンプルホルダーの少なくとも 1 つがマルチウエルプレートであり、また流体移送装置が、該マルチウエルプレートの複数のウエルと整列する複数のピンの配列を有するピン器具である請求項 25 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 32】

ピン器具が、該ピン器具により 1 つのマルチウエルプレートから他の 1 つのマルチウエルプレートに流体が移行する間にピンを洗浄する 1 つ以上の洗浄ステーションを更に有する請求項 31 に記載の高スループット処理システム。

20

【請求項 33】

流体移送装置が、使い捨てピペットチップを持たない請求項 24 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 34】

システムの流体移送装置が、使い捨てピペットチップを持たない請求項 33 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 35】

流体移送装置が、分配バルブに結合した容積式ポンプを有する請求項 24 に記載の高スループット処理システム。

30

【請求項 36】

1 つ以上の作業周囲域関連装置が、自動サンプル処理器を有する請求項 1 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 37】

1 つ以上の作業周囲域関連装置が、定温器又は貯蔵区画室を有する請求項 23 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 38】

システムが、少なくとも 350,000 のサンプルに対し貯蔵容量のある複数の貯蔵区画室を有する請求項 37 に記載の高スループット処理システム。

40

【請求項 39】

貯蔵区画室が、少なくとも 700,000 のサンプルに対し貯蔵容量を有する請求項 38 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 40】

貯蔵区画室が、少なくとも 1,400,000 のサンプルに対し貯蔵容量を有する請求項 39 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 41】

定温器又は貯蔵区画室が、
(a) 複数のドアを備えたハウジングであって、該ドアはハウジングの少なくとも 1 つの表面を貫通して配置された少なくとも 1 つの開口部を閉じる該ハウジング、

50

(b)ハウジング内に配置され、前記開口部と整列可能な少なくとも1つの可動棚を有し、かつ各ドアは回転ロボットにより独立にアクセス可能である請求項37に記載の高スループット処理システム。

【請求項42】

1つ以上の作業周囲域関連装置が、アッセイ結果の1つ以上の読出しを検出する検出器を有する請求項23に記載の高スループット処理システム。

【請求項43】

検出器が、蛍光検出器、分光光度検出器、ルミネセンス検出器、燐光検出器、X線検出器、無線周波数検出器、バーコード読取り器、質量分析計、放射能検出器、及び光学検出器よりなる群から選ばれる装置である請求項42に記載の高スループット処理システム。

10

【請求項44】

検出器が、アッセイ結果の画像を記録するカメラを有する請求項42に記載の高スループット処理システム。

【請求項45】

画像がデジタル画像である請求項44に記載の高スループット処理システム。

【請求項46】

試験サンプルの所望効果を示すアッセイ結果を求めるため、画像が分析される請求項44に記載の高スループット処理システム。

【請求項47】

システムが1日に少なくとも100,000のサンプルのアッセイを行える請求項1に記載の高スループット処理システム。

20

【請求項48】

システムが1日に少なくとも350,000のサンプルのアッセイを行える請求項47に記載の高スループット処理システム。

【請求項49】

システムが1日に少なくとも700,000のサンプルのアッセイを行える請求項48に記載の高スループット処理システム。

【請求項50】

サンプルホルダーがマルチウエルプレートであり、1つ以上の作業周囲域関連装置が、少なくとも第一調整部材を有する位置決め装置を備え、該第一調整部材は、マルチウエルプレートが該装置上の所望の位置にある時、該マルチウエルプレートの内壁と接触すべく配置される請求項1に記載の高スループット処理システム。

30

【請求項51】

位置決め装置が、マルチウエルプレートを第一方向に移動させて、マルチウエルプレートの少なくとも第一内壁を調整部材の1つ以上と接触させることが可能なプッシャを更に有する請求項50に記載の高スループット処理システム。

【請求項52】

位置決め装置が、マルチウエルプレートを第二方向に移動させて、マルチウエルプレートの第二内壁を1以上の調整部材と接触させることが可能な第二プッシャを更に有し、該調整部材は、マルチウエルプレートが装置上の所望の位置にある時、マルチウエルプレートの第二内壁と接触させるべく配置される請求項50に記載の高スループット処理システム。

40

【請求項53】

サンプルホルダーが1つ以上の蓋を有する請求項1に記載の高スループット処理システム。

【請求項54】

サンプルホルダーがマルチウエルプレートであり、また蓋が、上面、底面、及び側面を有するカバー、該カバーの側面から延びて、マルチウエルプレートの調整部材と協力すべく配置された調整突出部、

50

該カバーの底面に配置された封止用外周部、
を有し、かつ調整突出部は、封止用外周部とマルチウエルプレートの封止用表面間が圧縮
可能に封止を受けるように、マルチウエルプレートへの蓋の調整を容易にする請求項 5 3
に記載の高スループット処理システム。

【請求項 5 5】

作業周囲域の 1 つ以上が、サンプルホルダーから蓋を取り外す蓋取り外しステーションを
有する請求項 5 3 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 5 6】

蓋が、ステンレス鋼から作られる請求項 5 3 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 5 7】

高スループット処理システムに操作可能に結合したコントローラを更に有する請求項 1 に
記載の高スループット処理システム。

【請求項 5 8】

コントローラが、サンプルホルダーを作業周囲域の 1 つ以上の間又は作業周囲域関連装置
の 1 つ以上の間で輸送するよう指令する請求項 5 7 に記載の高スループット処理システム
。

【請求項 5 9】

前記輸送が非連続的または非直線的輸送である請求項 5 8 に記載の高スループット処理シ
ステム。

【請求項 6 0】

コントローラが、オペレータの指示を受け、かつオペレータに情報を与えるべく構成され
る請求項 5 7 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 1】

オペレータの指示を、グラフィカルユーザーインターフェースを介して受ける請求項 6 0
に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 2】

別のコントローラが、各回転ロボットを制御する請求項 5 7 に記載の高スループット処理
システム。

【請求項 6 3】

システムが、各コントローラからオペレータの指示を受け、かつオペレータに情報を与え
るオペレータインターフェースを更に有する請求項 6 2 に記載の高スループット処理シス
テム。

【請求項 6 4】

システムに操作可能に結合したオペレータ警報器を更に有する請求項 1 に記載の高スル
ープット処理システム。

【請求項 6 5】

オペレータ警報器が、視覚警報器、音声警報器、又はページング警報器を有する請求項 6
4 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 6】

システムが、試験サンプルの貯蔵を行う第一作業周囲域及びアッセイを実施する第二作業
域を有する請求項 1 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 7】

試験サンプルが化学化合物を含有する請求項 6 6 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 8】

移送ステーションが、流体移送装置を備え、該流体移送装置が、試験サンプルを含有する
サンプルホルダーから試験サンプルのアリコート、アッセイを実施すべきアッセイサン
プルホルダーに移送する請求項 6 6 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 6 9】

アッセイサンプルホルダーが、生細胞、細胞抽出物、核酸、ポリペプチド、抗体、又は薬
品の 1 つ以上を含有する請求項 6 8 に記載の高スループット処理システム。

10

20

30

40

50

【請求項 7 0】

アッセイが、生化学、化学、生物学、微生物学、又は細胞ベースのアッセイの 1 つ以上を含む請求項 6 6 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 7 1】

第二作業周囲域が、アッセイサンプルホルダーを所望の環境に維持するための定温器を有する請求項 6 6 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 7 2】

システムが、アッセイのデータを収集するための検出装置を更に有する請求項 6 6 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 7 3】

検出装置が第二作業周囲域に配置される請求項 7 2 に記載の高スループット処理システム。

10

【請求項 7 4】

検出装置が第三作業周囲域に配置される請求項 7 2 に記載の高スループット処理システム。

【請求項 7 5】

(a) 高スループット処理システム中に存在する複数のマルチウエルプレートに試験サンプルのライブラリを供給する工程であって、該処理システムは、

(i) 各ロボットが、該ロボットに関連する作業周囲域を規定するリーチを有する複数の回転ロボット、

20

(i i) 作業周囲域の少なくとも 1 つが、該作業周囲域に関連する回転ロボットのリーチ内に独占的に 2 つ以上の装置を有する、各作業周囲域に関連する少なくとも 1 つの該装置、及び

(i i i) 第一作業周囲域から 1 つ以上のサンプルを第二作業周囲域に移送するための、少なくとも第一作業周囲域及び第二作業周囲域に関連する 1 つ以上の移送ステーション、を備えている該工程、

(b) 高スループット処理システムに、

(i) 試験サンプルのアリコートを実行する工程、

(i i) 細胞、試薬、及びその他のアッセイ成分をアッセイプレートに分配すること、及び

30

(i i i) アッセイプレートをアッセイの結果を決める検出器に移送すること、を指令するコンピュータプログラムを実行する工程を含む高スループットアッセイの実施方法。

【請求項 7 6】

試験サンプルのライブラリが第一作業周囲域に貯蔵され、またアッセイ試薬が第二作業周囲域に分配される請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

検出器が第三作業周囲域に存在する請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 8】

請求項 1 に記載の高スループット処理システムでの操作プロセスを規定する方法であって、

40

(a) 複数の装置工程を作成する工程であって、各装置工程が該高スループット処理システムにおける前記 1 つ以上の作業周囲域関連装置の 1 つに指令する工程、

(b) 複数の移動工程を作成する工程であって、各移動工程が複数の回転ロボットの少なくとも第一ロボット部材に、サンプルホルダーの 1 つ以上を前記 1 つ以上の装置の 1 つに移動するよう指令する工程、及び

(c) 装置工程及び移動工程を、操作プロセスの実施順序を規定する 1 つの工程表に纏め工程、

を含む前記規定方法。

【請求項 7 9】

50

第一セットのマルチウエルプレートの2つ以上のプレート部材から複数のサンプルを第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送する方法であって、

(a) 該複数のサンプルを含む、第一セットのマルチウエルプレートの2つ以上のプレート部材を供給する工程であって、各プレート部材は、該マルチウエルプレートの少なくとも第一ウエルにマーカ含有する該工程、

(b) 第一セットのマルチウエルプレートの複数のプレート部材から該複数のサンプル及びマーカを第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送する工程、及び

(c) 第一セットのマルチウエルプレートの各プレート部材からのマーカの第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材中の場所を決める工程を含む前記移送方法

10

【請求項80】

マーカの場所決定工程が、視覚的モニター工程又は蛍光モニター工程を含む請求項79に記載の方法。

【請求項81】

第二セットのマルチウエルプレートにおけるプレート部材が有するウエルの全数は、第一セットのマルチウエルプレートのプレート部材中のウエル数の複数倍である請求項79に記載の方法。

【請求項82】

第一セットのマルチウエルプレートが96-ウエルプレートであり、また第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材が384-ウエルプレートである請求項81に記載の方法。

20

【請求項83】

第一セットのマルチウエルプレートが384-ウエルプレートであり、また第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材が1536-ウエルプレートである請求項81に記載の方法。

【請求項84】

第一セットのマルチウエルプレートが96-ウエルプレートであり、また第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材が1536-ウエルプレートである請求項81に記載の方法。

30

【請求項85】

サンプル及びマーカが、第一セットのマルチウエルプレートの4つのプレート部材から第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送される請求項81に記載の方法。

【請求項86】

サンプルが第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送される第一セットのマルチウエルプレートの各プレート部材は、第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送される第一セットのマルチウエルプレートのその他のプレート部材中のマーカとは異なるマーカ含有する請求項79に記載の方法。

【請求項87】

複数のマーカが複数の着色染料を含有し、かつ該複数のマーカは該複数の染料の色が異なる請求項86に記載の方法。

40

【請求項88】

複数のマーカが複数の蛍光染料を含有し、かつ該複数の蛍光染料の濃度は異なる請求項86に記載の方法。

【請求項89】

第一セットのマルチウエルプレートの各プレート部材中の1つのマーカが蛍光染料及び着色染料の両方を含有し、かつ該マーカは、第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送される第一セットのプレート部材間で着色染料の色及び蛍光染料の濃度が異なる請求項86に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

著作権通知

37 C. F. R. 1.71(e)に従って、本特許文書の一部は、著作権の保護を受ける資料を含む。著作権所有者は、特許庁の特許ファイル又は記録にあるような該特許文書又は特許開示のファクシミリ複写する誰にも反対しないが、さもないと、全ての著作権の権利を保有する。

関連出願への相互参照

35 U. S. C. 119(e)及びその他の適用可能な法令又は規則に従って、本出願は2000年10月13日出願の“高スループット処理システム及び使用方法”と題する米国特許出願No. 60/240,361による利益及び優先権を主張する。この出願の開示は、あらゆる目的のためその全体をここに援用する。 10

【0002】

発明の背景

自動化処理システムは多くの利用や分野に有用である。例えば、自動化実験システムは、例えば非常に多数のサンプルを製造し、またこれらサンプルを例えば所望の性能にスクリーンするため、生物学や生物医学産業で使用されている。このようなサンプルとしては、限定されるものではないが、薬品、細胞、細胞抽出物、或いは、例えばcDNA、レトロウイルス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドのような遺伝子材料が挙げられる。迅速な処理を容易に実施するため、複数のサンプルは通常、384ウエルプレート又は1,536ウエルプレートのようなマルチウエル検体プレート上で一緒に処理される。 20

検体プレートを用いた自動化システムは、一般に手動処理に比べてサンプルを迅速に処理することができる。高スループット自動化システムは通常、個々のエレメントについて迅速かつ繰り返し操作する。現存の技術における1つの欠点は、処理用スループットが向上すると、信頼性が低下することである。

【0003】

USP5,985,214には自動化処理システムの一例が見られる。この特許は、数個の作業ステーションを有するシステムに関するもので、コンベア輸送手段により、サンプルを保持した検体プレートは、作業ステーション間を移動する。したがって、検体プレートは、最初の処理用作業ステーションから次の連続処理用作業ステーションに直線的に移動する。いずれかの作業ステーションを移動させるため、まず中央貯蔵ラックから1つの検体プレートが検索され、次いでこの検体プレートは、数個の作業ステーションの1つに達するまで、長い直線路を下って輸送される。検体プレートが所望の作業ステーションに達すると、検体プレートは、最初の直線路を離れ、第二の直交直線路に置かれ、ここで検体プレートは自動化器具に渡される。しかし、このシステムは、柔軟性がないという欠点がある。検体プレートは、全体の路に沿って直線的に進行しなければならない、こうしてスループットを制限する。更にいったん貯蔵ラック、作業ステーション、及び協力する輸送手段が所定位置に置かれると、システムを再構成するのが困難である。しかも、検体プレート中のサンプルは、検体プレートがサンプルラックから作業ステーションに移動する際、長時間、保護のない開放環境に曝される。こうして、サンプルは、容認できない乾燥又は汚染を受ける可能性がある。 30 40

【0004】

USP5,928,952には、他の公知の自動化処理システムが記載されている。この特許は、サンプル又は生成物を保持した検体プレートを連続的に受け取るように配置された一連の処理ユニットを有するシステムに関するものである。このシステムでは、個々の各ユニットが検体プレートを用いて特定の仕事をこなす。更に各ユニットは、隣接するユニットから1つのプレートを受け取るための関連ロボット装置を有する。このシステムは、数種の工程を有する自動化方法を実施するため、複数のロボットを用いている。例えばこの方法で1つの工程を実施する1つのユニットについては、このユニットに関連する1つのロボットが前のユニットから検体プレートを検索し、これを当該ユニットの処理位置 50

まで移動させる。当該ユニットがその工程を完了すると、このロボットはこの検体プレートを、次のロボットが検体プレートを検索できる所まで移動させる。こうしてシステムは、多数の工程を有し、かつ数種の異なる作業ステーションを用いる方法で操作するには厄介である。

【0005】

現在の高スループット処理システムでは、一方向の作業流れ及び柔軟性のない試験体制に限定される欠点がある。例えば、いったん試験サンプルをUSP5, 985, 214の作業ステーション又はUSP5, 928, 952の交換可能なユニットに配送すると、サンプルは、1つの作業ステーションから次の作業ステーションまでたった1つの方向にしか進行できない。現在のシステムでは、サンプルを例えばアッセイ工程から分配工程に進行させ、次いで前のアッセイ工程に戻すことはできない。その代り、以前は2つの作業ステーションを備えていたアッセイ工程を実施するには、分配工程の次に全く新たな作業ステーションを建造しなければならない。各作業ステーションは、1つの機能しか実施できないので、現在のシステムでは、追加の工程毎に他の1つのロボット及び他の1つの作業ステーションを追加し、これにより全体のシステムとの別途の調整、合体及び校正を伴う。

10

【0006】

したがって、正確で信頼性及び柔軟性のある高スループット処理システムのような効率的自動化処理システムが必要である。汚染を少なくする傾向があり、またシステム内でサンプルを多方向に処理できる再構成の必要性が少ない高スループット処理システムについての要求は、未だ満足されていない。本発明は、これらの必要性及びその他の多くの事項を満足する改良高スループット処理システムを提供するもので、その他の事項は、以下の開示を充分検討することにより明白となるう。

20

【0007】

発明の概要

本発明の高スループット処理は、例えば化学的及び/又は生化学的ライブラリーのスクリーニングのような、柔軟で、効率的かつ強固な高スループット処理のための方法及びシステムである。通常、このシステムは、効率的で精密なシステムを維持しながら、最適な柔軟性になるように構成された作業周囲域を有する。システムは、約1日で少なくとも約100,000のサンプル、約1日で少なくとも約350,000のサンプル、或いは約1日で少なくとも約700,000のサンプルのアッセイを任意に実施する。

30

一実施例では、高スループット処理システムが提供される。このシステムは通常、複数の回転ロボットを備え、各ロボットは、該ロボットに関連する作業周囲域を規定するリーチを有する。各作業周囲域に関連して少なくとも1つの装置が設けられ、また作業周囲域の少なくとも1つは、関連する回転ロボットのリーチ内に独占的に2つ以上の装置を有する。更に、サンプル又はサンプルホルダーを第一作業周囲域から第二作業周囲域に移送するため、少なくとも第一作業周囲域及び第二作業周囲域に関連して1つ以上の移送ステーションが設けられる。このシステムは、サンプルを多方向の通路、或いは非連続的又は非直線的な通路に沿って移送できる。

【0008】

このシステムはまた通常、複数のサンプルホルダーを備え、これらのサンプルホルダーは、システムの操作中、装置間又は作業周囲域間に輸送される。サンプルホルダーの例としては、限定されるものではないが、検体プレート、マルチウエルプレート(1536-ウエルプレート、384-ウエルプレート及び/又は96-ウエルプレート)、ペトリ皿、試験管配列、小瓶、るつぼ、フラスコ、反応容器、スライド等が挙げられる。

40

幾つかの実施例では、サンプルホルダーは1つ以上の蓋を有する。本発明の一例の蓋は、上面、底面、及び側面を有するカバーを含む。カバーの側面からは調整突出部が延びて、例えばマルチウエルプレートの調整部材と協力するように配置される。更に、カバーの底面には、封止用外周部が配置される。調整突出部は、封止用外周部とマルチウエルプレートの封止用表面間が圧縮可能に封止を受けるように、マルチウエルプレートへの蓋の調整を容易にする。幾つかの実施例では、蓋はステンレス鋼のような重い物質で作られる。本

50

発明のシステム中には蓋取り外しステーションが任意に導入される。蓋は、この取り外しステーションでサンプルホルダーから取り外される。

【 0 0 0 9 】

本発明のシステムで任意にスクリーン又は処理されるサンプルは、化学又は生化学的化合物、核酸、ペプチド、ポリペプチド、蛋白質、炭水化物、細胞、血清、ファージ粒子、ウイルス粒子、酵素、細胞抽出物、脂質、抗体等を含む。例えば、cDNA分子、アンチセンス核酸、二本鎖RNA分子、又は例えばレポータ遺伝子に操作可能に連結した遺伝子調節領域、の1つ以上のライブラリは、本システム中で任意にスクリーンされる。このようなライブラリ中の調節領域は、特異的刺激の存在又は不存在に依存して細胞内に差別的に発現する遺伝子から任意に誘導される。化学的化合物の結合ライブラリも、本システムを用いて任意にスクリーンされる。

10

前述のサンプルの他、第二セットのサンプルホルダーは任意に、1つ以上のアッセイを実施するための容器及び/又は試薬を含むアッセイホルダーである。アッセイホルダーは、アッセイの1つ以上の成分を任意に含み、このアッセイでは、アッセイに対する試験サンプルの効果を求めるため、試験サンプルが、例えば第一セットのサンプルホルダーからアッセイ容器に添加される。本システムで実施するアッセイ、例えば細胞ベースのアッセイとしては、限定されるものではないが、G-蛋白質結合受容体アッセイ、キナーゼアッセイ、プロテアーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、転写アッセイ等が挙げられる。

【 0 0 1 0 】

システムの回転ロボット、例えば約2～約10のロボットは、各々、サンプルホルダーを輸送するように構成した1つ以上のグリッパを任意に有する。これらのグリッパは、対象物に対する該グリッパ装置の場所を決定するように作られたセンサーを任意に有する。更にグリッパは、該グリッパ装置をロボット部材に結合するように作られた可とう性部材を任意に有する。この可とう性部材は、該グリッパ装置が予め設定した力よりも大きい力で物品と接触した時、たわむように作られたものである。

20

システムに使用される装置は、通常、例えばピン器具 (t o o l)、注入器又はポンプ等の流体移送装置、混合器、定温器、貯蔵区画室、熱循環器、プレート回転ラック (p l a t e c a r o u s e l)、自動サンプル処理器、検出器、及び再プレート用 (r e p l a t i n g) ステーション等から選ばれる。

【 0 0 1 1 】

30

流体移送装置は、本発明の装置として任意に使用される。流体移送装置は、例えば試験サンプルを含有するサンプルホルダーから試験サンプルのアリコート、アッセイを実施すべきアッセイサンプルホルダーに移送することができる。また流体移送装置は、試薬等の流体をリザーバーから1つ以上のサンプルホルダーに分配することができる。アッセイホルダーは、例えば生化学、化学、生物学、微生物学、又は細胞ベースのアッセイのようなアッセイ用の生細胞、細胞抽出物、核酸、ポリペプチド、抗体、又は薬品の1つ以上を含有する。

本発明の流体移送装置は入れ物 (r e c e p t a c l e) の配列 (a r r a y)、例えば96又は384の入れ物、例えば注入器を任意に有する。これらの入れ物は、複数の入れ物の複数の出口が、1つ以上のマルチウエルプレートの複数のウエルと整列するように配列されている。他の実施例では、流体移送装置は、ある容量のサンプルを、入れ物の出口と整列した1つのマルチウエルプレートの1つのウエルから1つ以上の入れ物中に吸引する。次にこの装置は通常、サンプルの該吸引容量の相当部分を該マルチウエルプレートのウエルに戻す。但し、該液体の戻り容量は、吸引容量よりも少なく、ある容量のサンプルが入れ物中に保留するような量である。次に、サンプルの保留容量の一部は、例えば1つの第二マルチウエルプレートの1つのウエル中に分配し、更に、保留液体の残存容量は全て廃棄する。流体移送装置としてピン器具を使用した場合は、システムは更に、1つ以上の洗浄ステーションを備えることができる。洗浄ステーションでは、ピン器具により1つのマルチウエルプレートから他の1つのマルチウエルプレートに移行する間にピンが洗浄される。通常、本発明の流体移送装置は、使い捨てのピペットチップを持たない。

40

50

【 0 0 1 2 】

本発明のシステムは、少なくとも約 3 5 0 , 0 0 0 のサンプルに対し貯蔵容量のある複数の貯蔵区画室を有する。幾つかの実施例では、貯蔵容量は、少なくとも約 7 0 0 , 0 0 0 のサンプル、又は少なくとも約 1 , 4 0 0 , 0 0 0 のサンプルである。一例の貯蔵区画室は、複数のドアを備えたハウジングを有し、これらのドアは、ハウジングの少なくとも 1 つの表面を貫通して配置された少なくとも 1 つの開口部を閉じるものである。ハウジング内には、この開口部と整列可能な少なくとも 1 つの可動柵が配置されている。複数のドアの各々は通常、回転ロボットにより独立にアクセス可能である。

本発明のシステムに備える検出器としては、限定されるものではないが、蛍光検出器、分光光度検出器、ルミネセンス検出器、燐光検出器、X線検出器、無線周波数検出器、バーコード読取り器、質量分析計、放射能検出器、光学検出器等を挙げることができる。幾つかの実施例では検出器は、アッセイ結果の画像、例えばデジタル画像を記録するカメラを有する。得られた画像は、試験サンプルの所望効果を示すアッセイ結果を求めるため、後程の日又は時間に分析する。

10

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施例では、サンプルホルダーは複数のマルチウエルプレートに有し、またシステムの 1 つ以上の装置は位置決め装置を有する。位置決め装置は通常、少なくとも第一調整部材を有する。この第一調整部材は、マルチウエルプレートが該装置上の所望の位置にある時、該マルチウエルプレートの内壁と接触するように配置される。位置決め装置は、マルチウエルプレートを第一方向に移動させて、マルチウエルプレートの少なくとも第一

20

内壁を調整部材の 1 つ以上と接触させることが可能なブッシャを更に有する。また本発明の高スループット処理システムは、システムに操作可能に結合したコントローラを備えることができる。コントローラは通常、サンプルホルダーを作業周囲域の 1 つ以上の間又は作業周囲域装置の 1 つ以上の間に輸送するよう指示する。コントローラを介してシステムをプログラムし、指令するオペレータの指示は、任意にグラフィカルユーザーインターフェースを介して受けることができる。

【 0 0 1 4 】

他の面では、本発明は、例えば前記提供した高スループット処理システムでの操作プロセスを規定する方法を提供する。これらの方法は通常、複数の装置工程を作成することを含み、各装置工程は、高スループット処理システムにおける前記 1 つ以上の作業周囲域関連装置の 1 つを指令する。また、複数の移動工程も作成する。各移動工程は、複数の回転ロボットの少なくとも第一ロボット部材に、例えばサンプルホルダーの 1 つ以上を前記 1 つ以上の装置の 1 つに移動するよう指令する。次に、これら装置工程及び移動工程は、操作プロセスの実施順序を規定する 1 つの工程表に纏める。

30

【 0 0 1 5 】

他の面では、本発明は、第一セットのマルチウエルプレートの 2 つ以上のプレート部材から複数のサンプルを第二セットのマルチウエルプレートの 1 つのプレート部材に移送する方法を提供する。この方法は通常、第一セットのマルチウエルプレートの 2 つ以上のプレート部材を供給する工程を含む。これらのプレート部材は、複数のサンプルを含有するものである。更に、各プレート部材は、このマルチウエルプレートの少なくとも第一ウエルに 1 つのマーカーを含有する。次に、この複数のサンプル及びマーカーは、第一セットのマルチウエルプレートの複数のプレート部材から第二セットのマルチウエルプレートの 1 つのプレート部材に移送し、更に、第一セットのマルチウエルプレートの各プレート部材から移送したマーカーについて、第二セットのマルチウエルプレートの前記 1 つのプレート部材中での場所を決める。マーカーの場所決定工程は通常、視覚的モニター工程又は蛍光モニター工程を含む。例えば第一セットのマルチウエルプレートの各プレート部材は、第一セットのマルチウエルプレートのその他のプレート部材中のマーカーとは異なるマーカーを含有する。例えば、これらのマーカーは複数の着色染料を含有し、かつこれらのマーカーは該染料の色が異なり、及び / 又はこれらのマーカーは複数の蛍光染料を含有し、かつこれら蛍光染料の濃度は異なるものである。

40

50

【0016】

通常、第二セットのマルチウエルプレートにおけるプレート部材が有するウエルの全数は、第一セットのマルチウエルプレートにおけるプレート部材中のウエル数の複数倍である。例えばサンプル及びマーカーは、第一セットのマルチウエルプレートの4つのプレート部材から第二セットのマルチウエルプレートの1つのプレート部材に移送できる。第一セットのマルチウエルプレートは96 - ウエルプレートであってよく、一方、第二セットのマルチウエルプレートは384 - ウエルプレートである。或いは、第一セットのマルチウエルプレートは384 - ウエルプレート又は96 - ウエルプレートであり、一方、第二セットのマルチウエルプレートは1536 - ウエルプレートを含んでよい。これらの方法は、前述の高スループット処理システムと併用するために特に有用である。このようなシステムは、例えば1つの作業周囲域では1種類のプレートを備え、他の1つの作業周囲域では異なるウエル密度を有する1つのプレートを備えることができる。本発明のプレート (plating) 方法は、サンプルが1つのプレートから異なるウエル密度を有する他の1つのプレートに正確に移送されたかどうかを確かめることができる。これらのシステム及び方法を以下、詳細に説明する。

10

【0017】

図面の簡単な説明

図1は、本発明に従って作製した一例の高スループットスクリーニングシステム図である。

図2は、例えば図1に示すような高スループットスクリーニングシステム用の通信リンク図である。

20

図3は、図1に示すような高スループットスクリーニングシステム用のステーション場所を示す図である。

図4は、本発明によるソフトウェアアーキテクチャを示すブロックダイヤグラムである。

図5は、本発明方法での工程を規定するための入力スクリーンを図示する。

図6は、本発明方法での移動を規定するための入力スクリーンを図示する。

図7は、本発明によるスクリーンの規定方法を図示するブロックダイヤグラムである。

図8は、本発明による非直線的処理システムのステーション場所を示す図である。

図9は、本発明の一例の高スループット処理システムを図示する

図10は、図9に示すシステム用の通信図を示す。

30

図11A ~ 11Dは、各々、再プレート法に有用な特有のマーカーを含有する4つの96 - ウエルプレートを図示する。

図12A及び12Bは、図11の4つの96 - ウエルプレートの内容物を含有する高ウエル密度プレートを図示する。図12Aは384 - ウエルプレートを図示し、また図12Bは1536 - ウエルプレートを図示する。両高ウエル密度プレートとも、低ウエル密度プレートの高ウエル密度プレートへの移送方向を示すため、96 - ウエルプレートのマーカーを含有する。

図13A、13B及び13Cは、精密調整に有用なマルチウエルプレートを図示する。図13Aは上面図、図13Bは側面図、また図13Cは断面図である。

図14は、例えば図13に示すように、調整タブがミクロウエルプレートの内壁と接触している、操作中の位置決め装置を図示する。

40

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、高スループット処理、例えば多量のサンプルをスクリーニングするための柔軟、強固、正確でかつ信頼性のある高スループット処理システム及び方法を提供する。本発明は、スクリーニング、分析及びアッセンプリーのための公知システム及び方法における欠点を著しく低減する。例えば本システムは、多数の装置間で多方向かつ非直線的な輸送が可能である。したがって本発明は、高スループットスクリーンのようなプロセス及び多数の個々のエレメントを繰り返し操作する必要があるその他の方法における信頼性、効率性及び柔軟性を改良する。更に本発明は、医療装置、試験装置、及び/又は電子装置のよ

50

うなマルチエレメント装置を正確かつ迅速に組み込むこともできる。

【0019】

本発明の一般的なシステムは、各ロボットが作業周囲域に関連する複数の回転ロボットを備える。各作業周囲域内には、例えば作業周囲域内の各種ステーション場所に多数の装置がある。更に、各ステーション場所及び／又は装置は、該装置が配置された作業周囲域に関連するロボットによりアクセス可能に構成されている。通常、少なくとも1つの作業周囲域には、該関連回転ロボットのリーチ内に独占的に少なくとも2つの装置がある。

1つの作業周囲域から他の1つの作業周囲域へのサンプルの移送を容易にするため、通常、例えば作業周囲域間には移送ステーションがある。更に、全体のシステムは通常、例えば装置間でのサンプルホルダーの輸送を指令し、またこれら装置による処理を指令するた

10

【0020】

本発明のシステムは、多様な方法で柔軟性を与える。例えば、本発明システムに使用される装置は、所望の利用における特定の要件に従って、選択されたステーション場所に任意に配列、配置される。このためシステム全体は、特定の利用に任意に合わされる。更にシステムは、各利用内で柔軟性を与える。例えばシステムの装置は、どんな順序でも任意にアクセスされる。コントローラは、前に使用したアッセイ装置にバックトラッキングするなど、どんな順序でもステーション場所にアクセスするよう任意にプログラムされる。本システムにより提供されるこのランダムアクセス及びランダム処理は、スループットを向

20

【0021】

各ロボットは、該ロボットの作業周囲域内の全ての装置間での対象物の移動を効率的に行なう利点がある。各ロボットとその関連装置とのこのような密接な関連により、スループット、信頼性及び精度は容易に向上する。更に、装置及び／又はステーション場所の追加、除去又は再構成が容易なので、システムは非常に柔軟性を有する。各作業周囲域は、好ましくは複数のステーション場所及び／又は複数の装置を含むので、全体のシステムでは、所定の自動化プロセスを実施するのに必要な作業周囲域及び関連ロボットは一般に比較的少ない。したがって、プロセスの一端から他端までのサンプルの輸送は、効率的かつ迅速に達成される。本発明はシステム内で多方向輸送に更に有利である。処理はどんな順序

30

【0022】

例えば第一作業周囲域内のロボットは、例えば第一作業周囲域に配置された貯蔵モジュールからサンプルホルダーを移送ステーションに輸送し、この移送ステーションからサンプルホルダーを第二ロボットで検索し、例えば第二作業周囲域に輸送するために任意に使用される。或いは、サンプルホルダー中のサンプルのアリコートは、この移送ステーションの所で、例えばアッセイサンプルホルダーのような1つの異なるサンプルホルダーに移送することができる。第二作業周囲域では、例えばサンプルをアッセイするため、このサン

40

【0023】

50

本発明のシステムで処理されるサンプルは通常、1つ以上のサンプルホルダー、例えば96、384又は1536 - ウエルプレートのようなマイクロウエルプレート中に含まれる。このようなサンプルとしては、限定されるものではないが、cDNA、化学薬品、生化学薬品(biochemicals)、血清、細胞抽出物、核酸、酵素、抗体、炭水化物、脂質、血液、及び無機材料等の遺伝子材料が挙げられる。

本発明のシステムは、例えば細胞、細胞抽出物、及び/又は特定の分子標的に対する化学的化合物からなるサンプルの高スループットスクリーニングに任意に使用される。したがって本発明は、生物学的プロセスをモジュレートする新規で生物活性(bioactive)のある化合物の識別や、例えば小さい分子の細胞標的及び分子標的の識別が可能である。

10

【0024】

高スループットスクリーニングにより識別される化学的化合物は、細胞のレスポンス及びレスポンスの基礎となるキー分子の実体(entity)を探索(probing)し、プロフィル測定(profileing)する道具として任意に使用される。更に本発明を用いて識別された化学的化合物は、治療、予後及び診断利用のためのリード化合物として任意に使用される。一例として、本発明は、無傷の細胞について効率的、包括的、機能的通路(pathway)走査(scan)を行い、これにより例えば1536 - ウェルフォーマットにおいて1日当たり約100,000の推定上のパーターバゲン(perturbagen)をスクリーニングする。更に好ましくは、本発明の細胞ベース、生化学又はその他のスクリーニングシステムは、約1～約4日で約350,000のサンプルを高い信頼度でスクリーニングし、最も好ましくは、約1日(24時間)で約700,000の試料をスクリーニングする。この大容量の超高スループットシステムは、例えばアッセイ基準当たりのコストも低減する。

20

【0025】

他の実施例では、本発明は、例えば特定の生化学的方法に関連する特定の分子標的を識別するため、細胞及び細胞下の標的に対するcDNAオリゴペプチドの高スループットスクリーニングが可能である。したがって本発明は、特定組織の全ゲノムについての包括的で敏感な機能的プロフィル測定が可能である。

他の実施例では、本発明は、細胞内の標的、精製したアフィニティ選択2 - ハイブリッドヒット、ペプチド、並びに野性型及び変異株の両蛋白質に対する抗体の機能的スクリー

30

ングを包含する。
要するに、本発明は、ロボットの速度、又は装置への直線的な連続アクセスにより制限されない高スループット処理システムを提供する。本システムは、多数の装置へのランダムアクセス及び装置間の多方向輸送を提供する。更に、システムは、例えば1536 - ウェルプレートを用いて、例えば超高スループットな方法で例えば極めて多数のサンプルに対し信頼性のある正確な処理を提供する。以下、一例のシステム及びこれらシステムを用いた方法によりシステムの各構成要素を詳細に説明する。

【0026】

I. 高スループット処理システム

本発明は、例えば多量の標的分子をスクリーニングするために有用な高スループット処理システムを提供する。このシステムは通常、サンプルを取り扱い、混合し、移動させ、貯蔵し、アッセイし、かつ検出するための自動化ロボットシステムを提供する。例えばこれらのシステムは、複数のマルチウエルプレート上でアッセイ、分配及び検出工程を実施するように任意に設計される。

40

通常、これらのシステムは、複数の作業周囲域及び複数の回転ロボット、例えば約2～約10のロボットを備える。各回転ロボットは通常、これら複数の作業周囲域の1つ以上の該領域部材と関連している。例えば各ロボットはリーチを有し、リーチは、該ロボットに関連する作業周囲域を規定する。複数の作業周囲域及び複数の回転ロボットは、例えば複数のサンプルホルダーに柔軟な輸送システムを付与するため、1つ以上のサンプルを多方向通路に沿って輸送するように構成されている。更に、これらのシステムは、各作業周囲

50

域に関連する少なくとも1つの装置を備える。通常、作業周囲域の少なくとも1つは、該作業周囲域用関連回転ロボットのリーチ内に独占的に2つ以上の装置を有する。システムは、これら2つ以上の装置間に非連続的輸送を行えるように構成され、各装置はこれら回転ロボットの少なくとも1つのロボットによりアクセス可能である。複数のサンプルホルダーの輸送を更に援助するため、システムは通常、少なくとも第一作業周囲域及び第二作業周囲域に関連する1つ以上の移送ステーションを備える。移送ステーションは、複数の作業周囲域間、例えば第一作業周囲域から第二作業周囲域に（これらサンプルホルダー自体を移送するか又は1つのサンプルホルダーから他のサンプルホルダーに複数のサンプルの複数のアリコートを送送することにより）サンプルの輸送を行う。

【0027】

10

A. 回転ロボット

本発明のシステムは通常、複数の回転ロボットの周囲を基盤（base）とする。例えば本発明のシステムは通常、約2～約10の回転ロボットを備える。好ましくは、各ロボットは、約360度に近い回転範囲を有し、例えば回転軸の周りに360度いっぱい又は殆ど360度いっぱい回転する。更に各ロボットは通常、比較的高いか或いは低い作業位置と整列させるため、垂直又は水平に調節する。好ましくは各回転ロボットは、ロボットの回転軸から延び及び/又は縮むロボットアームを有する。したがって各ロボットは、例えばロボットの操作基盤からどれ位離れているかを規定する関連回転リーチを持っている。この回転リーチは、作業周囲域、例えば該ロボット用の円形作業領域を規定する。

【0028】

20

更に各ロボットアームは通常、ロボットグリップを有する。例えばグリップは、サンプルホルダーを拾い上げ、配送するために使用される。グリップは通常、標準の96、384又は1,536ウエルプレートのような検体プレートと脱着可能に結合するように構成される。1個のグリップ機構は、どんな大きさのプレートも収容（accommodate）するように任意に構成される。更に、これらのロボットグリップは、限定されるものではないが、慣用のサンプルホルダー、反応容器、フラスコ、ペトリ皿、試験管配列、又は小瓶配列等、その他の様式のサンプルホルダーを取り扱うように構成することができる。ロボットアーム及びロボットグリップは通常、例えば空気離脱グリップの使用により、信頼性を向上させる。例えばグリップ装置は通常、該グリップ装置をロボット部材に結合するように作られた部材、例えば可とう性部材を有する。この部材は、予め設定した力よりも30
大きい力で物品と接触すると、たわむように作られている。例えば“Gripper Mechanism”と題する2001年2月26日出願のUSSN 09/793,254参照。

【0029】

幾つかの実施例ではグリップは、例えばどのサンプルホルダーが輸送されているか、また特定のサンプルプレートを装置、例えばプレート読み取り器にどの方向で挿入すべきかを検出するための光学センサーを有する。更にセンサーは、輸送すべき対象物に対するグリップ装置の場所を任意に測定する。

一実施例では、3つのStaubli RX-60ロボットが使用される。これらのロボットは通常、例えば床又はその他の表面に取付けた、台座に載せたロボットである。Staubli RX-60ロボットは、Staubli Corporation, 201 Parkway West, P.O. Box 189, Hillside Park, USA - Duncan, South Carolina 29334 (USA) から市販されている。このようなロボットは、1インチの約1/1000以内まで非常に正確、精密である。しかしこのロボットシステムには、他のタイプの回転ロボットも任意に使用される。

40

【0030】

ロボット、関連作業周囲域及びステーション場所は通常、システムを支持する1つ以上のフレームに取付ける。例えば支持フレームに、例えば各種装置、例えば検出器等を載せるための光学テーブルトップを備えるため、溶接又はアルミニウム押出成形が使用される。

50

このようなテーブルトップは通常、例えば Melles Criot (Irvine California) から市販されている。

システムのロボットは通常、1つ以上のサンプルホルダーを輸送するために使用される。例えばロボットは、サンプルホルダー中のサンプルを例えば移送ステーションにより最初の作業周囲域から他の1つの作業周囲域に移送する。隣接する作業周囲域間に移送するため、第一ロボットは、サンプルホルダー又はプレートを検索し、このプレートを移送ステーションに配置し、次いで隣接する作業周囲域のロボットが移送ステーションから該プレートを検索する。或いはロボットは、1つのロボットからサンプルを第二ロボットに直接移送するように構成される。好ましくはロボットは、サンプルホルダーを装置から装置へ、又は作業周囲域から作業周囲域に約1～約10分、更に好ましくは1～約5分内で移送する。

10

【0031】

更にロボットは、サンプルホルダーを問題のロボットの関連作業周囲域内のステーション場所間又は装置間で移送する。こうしてサンプルホルダーは、例えば更に処理、測定、又は検出を行うため、本発明の装置に輸送される。

ロボットは回転式、即ち軸の周りで回転し、全体の作業周囲域にアクセスするように配置又は構成されるので、当該作業領域内の装置又はステーション場所は、ランダムにアクセスされ、例えばサンプルホルダーを装置から装置に輸送する際、特定の順序に従う必要はない。したがってロボットは、システム内で多方向及び/又は非直線輸送を行い、こうして、全体の予め設定された通路を横断することなく、サンプルホルダーを所望のステーション又は装置に直接持ち込む。これにより、本システムのスループットは、現在入手できるシステムのスループットに比べて向上する。

20

【0032】

B. 作業周囲域

ここで云う“作業周囲域”とは、ロボットの回転リーチ内の領域のことである。本発明の作業周囲域は通常、1つ以上のステーション場所、好ましくは2つ以上のステーション場所を含んでいる。これらのステーション場所は、例えばサンプルプレート又はホルダー内のサンプル上に各種プロセス、及びアッセイ等を実施するために使用される。通常、作業周囲域は、前述のような回転ロボットの回転リーチにより規定される。例えば図1は、3つの作業周囲域、領域105、115、125を含んでいる。これらの作業周囲域は、装置及びステーションが置かれ、かつロボット135、140、145の回転リーチにより規定される領域である。回転リーチ領域は、円又は楕円で示したが、ロボットアームのリーチ及び限度に依存して、その他のいかなる形状も任意である。通常、少なくとも作業周囲域は、該作業周囲域内の回転ロボットのリーチ内に独占的に2つ以上の装置を含んでいる。幾つかの実施例では、2つ以上の作業周囲域は、これら各特定の作業周囲域内の回転ロボットのリーチ内に独占的に2つ以上の装置を有する。図1に示す特定の実施例では、3つの全ての作業周囲域は各々、それぞれのロボットのリーチ内に独占的に2つ以上の装置を有する。幾つかの実施例では本発明の高スループットは、該作業周囲域内の回転ロボットのリーチ内に独占的に3つ以上の装置を有する。

30

【0033】

図1は3つの作業周囲域を図示するが、作業周囲域の数は、特定のアッセイ要件に依存して任意に3つより少ないか多い。通常、作業周囲域は、使用中の各回転ロボットに対して与えられ、作業周囲域は、少なくともロボットの回転リーチと同じ距離まで広がっている。各作業周囲域に関連する装置は、例えば図1の110、120、130で示すように、更なる空間を包含する。回転ロボットは、サンプル又はサンプルホルダーを所望の装置内又は装置上に置くのに極めて充分なリーチを必要とするだけである。例えば分配装置は、例えばポンプ及び又は廃棄物入れ物を収容するため、関連ロボットの回転リーチを越える空間を使い切る (use up) が、なおロボットは、分配装置がサンプルホルダーを受け入れるのに充分なだけ適宜到達する。

40

【0034】

50

各作業周囲域は、例えば該領域内に配置されるステーション場所及び装置を用いて、特定の仕事又は仕事群に仕向ける。例えば、第一作業周囲域は、サンプル又は化合物を貯蔵するために使用し、一方、第二作業周囲域は、例えば試薬を添加、振蕩、又は温置する等によりサンプル又はサンプル群を処理するために使用する。第三作業周囲域は、いったんアッセイしたサンプルを分析及び／又は検出するために任意に使用する。例えばサンプルは各種成分に任意に分離し、次いで例えば蛍光検出器を用いて検出する。或いは各作業周囲域は、多数のアッセイを含むプロセスにおける特定種類のアッセイに仕向ける。各作業周囲域は、一般に特定種類の仕事、例えば検出、又は貯蔵等に仕向けるが、作業周囲域の機能は任意に重複する。例えば一般に用いる作業周囲域は、関心のあるアッセイでの加熱工程、或いは特定の他の処理工程を実施するために使用してもよい。

10

【0035】

本発明の1つの利点は、多くの現存システムのように、作業周囲域間にサンプルを輸送する際に従う特別な順序がないことである。本システムは多方向への有用性を有するので、サンプルは第一作業周囲域から第二作業周囲域に輸送し、次いで例えば第三作業周囲域で検出を実施する前に更なる処理のため第一作業周囲域に戻す。これによりオペレータは、例えば第一アッセイで集めた結果又は情報に応答し、これに従って更なる処理のため、例えばサンプルが検出工程では濃すぎるものが判れば、別の作業周囲域で更なる希釈を操作中に指令できるように、システムを再プログラムすることが可能となる。

【0036】

しかも各作業周囲域は、好ましくは複数の装置を収容し、また互いに隣接して配置されているので、全体の高スループットスクリーニングシステムは、程よくコンパクトな物理的空間内にはめ込まれるように任意に構成される。例えば図1に示すようなシステムは、18'×12'の空間にはめ込まれている。コンパクトな空間にはめ込むことは、コストの点から効率的であるばかりでなく、作業周囲域間及びシステム的一端からシステム他端へのサンプルホルダーの移動を効率的に容易にする。コンパクトな物理的配置を可能にすることにより、全体のシステムの速度及び効率が向上する。更に周辺装置が小さな物理的領域にコンパクト化されるので、検体プレートを輸送する際、潜在的に保護されない時間は短くなる。こうして、汚染及び望ましくない蒸発効果は低下する。本発明のコンパクト性の利点は、その他、システム全体がよく制御された環境の部屋に入れることによるものである。したがって、温度、圧力、湿度、及び粒子含有量は厳密に維持できる。

20

30

各作業周囲域は通常、例えば以下に説明するように、1つ以上の装置を含んでいる。少なくとも1つの作業周囲域は通常、当該作業周囲域における関連ロボットのリーチ内に独占的に少なくとも2つの装置を有する。本システムと適合し得る一例の装置を以下に提供する。

【0037】

C. 装置

本発明の高スループット処理システムにおいて、各作業周囲域は通常、複数の装置を含んでいる。これらの装置は、例えば自動化機器であってよい。自動化機器装置は、例えばサンプルホルダー中に例えばサンプルホルダー中のサンプルを、例えば貯蔵、処理、及び／又は検出するために使用される。装置は、例えば流体、試薬、及びサンプル等を貯蔵し、アッセイし、分配し、かつ測定するため、作業周囲域に設けられる。

40

装置は通常、ステーション場所、例えば電気接続、及びコンピュータ接続及び／又はコントローラ接続を有するプラットフォーム又はテーブル中又は上に設置される。装置は通常、システムの操作前にステーション場所に設置されるが、装置の操作中でもステーション場所に任意に付加される。更に装置は、例えば装置の操作前か、或いは装置を他の利用に使用する前の再構成する際に、作業周囲域内で任意に移転される。装置は、例えば作業周囲域に関連する回転ロボットのリーチ内に置くため、当該作業周囲域内に配置するだけでよい。ステーション場所が充分確保できなければ、専用のステーション場所ではなく、ロボットのリーチ内に任意に配置される。通常、少なくとも1つの作業周囲域内の少なくとも2つの装置は、関連ロボットのリーチ内で独占的である。

50

【 0 0 3 8 】

通常、システムの各ステーション場所は、1個の装置を含んでいるが、1個のステーション場所に多数の装置も任意に配置される。更にシステムは、ステーション場所と関連する装置又は関連しない装置を持たないステーション場所を含んでいてもよい。空いているステーション場所は、サンプルホルダーの貯蔵、一時的保持に任意に使用されるか、或いはシステムの操作中、簡単にアクセスされない。また、システムの操作中、全ての装置を必ずしも使用する必要はない。操作前のシステムのステーション場所には通常、多数の装置が配置されている。システムの操作中、装置全部を任意に使用するか、又は装置の一部のみ使用してもよい。回転ロボットは、独立に各ステーション場所にアクセスするので、これらの装置は、幾つかの装置を全て同時に跳ばしたり及び/又は1つ又は2つの装置に繰り返しアクセスする等、所望のいかなる順序でもアクセスされる。オペレータは通常、例えばコントローラにより、特定の利用のためサンプルホルダーを装置から所望の装置に輸送するようにシステムをプログラムする。

10

【 0 0 3 9 】

更に各装置は通常、例えばサンプルホルダーを受け取るため、受け取りモジュールを有する。幾つかの場合、受け取りモジュールは、ロボットアーム上のグリップ又は位置決め装置に結合している。特定の装置ではサンプルホルダーは、ロボットアームによりコンベア上に置かれるか、或いはサンプル区画室に置かれる。例えばロボットアームは任意に、例えばプレート回転ラックにおいて、定温器上でドアを開け、サンプルホルダーを定温器内に入れる。

20

本発明のシステムに使用される装置としては、限定されるものではないが、化合物貯蔵装置又はモジュール、液体分配器、作業ステーション、再プレートステーション、熱循環器、定温器、加熱ユニット、ポンプ、検出器、電気泳動及び/又はクロマトグラフィーモジュール、精製及び/又はろ過モジュール、洗浄モジュール、遠心器、PCRモジュール、真空装置 (vacuums)、冷却ユニット、混合プレート、秤量モジュール、光源、及び当業者に公知のその他の種類の装置が挙げられる。このような装置は、限定されるものではないが、PCR、ハイブリダイゼーション、クローニング、翻訳、転写、単離、細胞成長、洗浄、希釈、検出等の各種技術を実施するために使用される。幾つかの一般的な装置を以下に詳細に説明する。

【 0 0 4 0 】

検体プレートのホテル、入れ子 (nest) 等の化合物貯蔵装置は、1つ以上の作業周囲域の例えばステーション場所に任意に含まれている。例えばオペレータは、1セットのサンプルホルダーを装置に導入するため、1つ以上のプレートホテルを任意に使用する。例えばオペレータは任意に、例えばシステムに接続していない長期貯蔵領域から1セットのプレートを検索し、これらのプレートをホテルに置き、次に目録作成目的のため、これらプレートをシステムで登録する。次いでオペレータは通常、新たに導入したプレートはシステムで処理すべきであると仕様書に記入する (specify)。或いは貯蔵システム、例えば長期貯蔵システムは、貯蔵及び自動検索、並びにシステムへの導入のため、例えばコンベア又は回転ロボットを介して、高スループットシステムに任意に結合させる。システムに多数の貯蔵モジュールを使用する場合、これらのモジュールは任意に、市販の装置又は特に特定利用のために構成された装置のような同じ装置である。例えば化合物貯蔵装置は、特定種類の化学材料、遺伝子材料、ウイルス材料、又は細胞材料を貯蔵するため、冷却し、脱湿し、不活性雰囲気下に維持する。その他の貯蔵装置は、ほぼ室温になるように、或いは例えば37に温置されるように、任意に構成される。

30

40

【 0 0 4 1 】

本発明における貯蔵区画室は通常、少なくとも約350,000、少なくとも約700,000、又は少なくとも約1,400,000のサンプル又はそれ以上のサンプル貯蔵容量を有する。更に、他のシステム及び装置は、サンプルを例えば一時的に又は長い間貯蔵及び保持するために任意に使用される。

一実施例では、本発明の定温器又は貯蔵区画室は、複数のドア付きのハウジングを任意に

50

有する。一例の貯蔵装置を図1の貯蔵装置235で図示する。貯蔵装置235は任意に、522プレート容量の2つのプレート回転ラック、冷却用乾燥室素、及びアクセス用“VCRドア”を有する。これらのドアは、ハウジングの少なくとも1つの表面を貫通して(through)配置された少なくとも1つの開口部を閉じている。更にハウジングは、内部に配置された少なくとも1つの可動棚を有する。この可動棚は、開口部と整列可能である。複数のドアの各々は、例えばシステムの回転ロボットにより独立にアクセス可能である。例えば2001年7月18日出願のUS SN 09/306,481参照。

【0042】

本発明において、ステーション場所内に又は上に任意に配置される他の装置としては、限定されるものではないが、液体又はその他の試薬を分配又は移送する装置、例えばピン器具、注入器、及びポンプ等が挙げられる。更に本システムには、例えばシステムの信頼性を向上するため、小容量液体分配システムが任意に使用される。

高スループットシステムでは、小容量の液体を使用することが多く、信頼性のあるシステムを得るため、これら液体を正確に、例えばウエル中にできるだけ廃棄物が少なく分配する必要がある。このような分配器は、例えば“Method and Apparatus for Dispensing Low Nanoliter Volumes of a Liquid While Minimizing Waste”と題する2000年5月2日出願のUS SN 09/562,652及び“Apparatus and Method for Preparing Fluid Mixtures”と題する2001年3月27日出願のUS SN 09/818,748に記載されている。これらの内容は、その全体を説明するように、ここに援用した。

【0043】

一実施例では本発明の流体移送装置は、サンプルのいくらか容量を、1つ以上の入れ物の出口と整列した1つのマルチウエルプレートの1つ以上のウエルから1つ以上の入れ物中に吸引する。このサンプル吸引容量の相当部分を該マルチウエルプレートのウエルに戻す。但し、該液体の戻り容量は、吸引容量よりも少なく、サンプルのいくらか容量が入れ物中に保留するような量である。サンプルの保留容量の一部は、例えば1つの第二マルチウエルプレートの1つのウエル中に分配し、保留液体の残存容量は通常、全て廃棄する。更なる情報についてはUS SN 09/562,652参照。通常、サンプルの吸引容量は、サンプルの分配容量の少なくとも数倍である。

【0044】

他の実施例では、流体、例えば試薬を同時に多数のサンプルウエル中に分配するためにピン器具が使用される。ピン器具は、例えばV & P Scientific, Inc., San Diego, CAから市販されている。例えばマイクロウエルプレート中の複数のウエルと整列したピン器具の配列は、サンプルのアリコートをして1つのマルチウエルプレートの複数のウエルから他の1つのマルチウエルプレートの複数のウエルに移送するために任意に使用される。

ピン器具装置を有する装置も任意に、移送の間にこれらのピンを洗浄する1つ以上の洗浄ステーションを有する。例えば1つのマルチウエルプレートから他の1つのマルチウエルプレートに移送した後、これらのピンを第二試薬、例えば他の染料溶液の添加、又は他の移送に使用する前に、ピンは任意に洗浄される。本発明はまたピン配列の洗浄方法も提供する。これらの方法は通常、連続的にピンの配列を一連の洗浄溶液、例えばDM SO、アルコール、及び水等に浸漬する工程を含む。

【0045】

本発明ではその他の流体分配装置も任意に使用される。例えば少なくとも1つのサンプルホルダー又はアッセイホルダーは任意に、1つの流体移送装置が整列した1つのマルチウエルプレートである。この場合、流体移送装置は通常、複数の入れ物の複数の出口がこのマルチウエルプレート、例えば96-ウエルプレート又は384-ウエルプレートの複数のウエルと整列するように配置された入れ物の配列を有する。Robbins Hydraは、このような分配装置の一例である。Robbinson Hydra 384又は

96 (Robbins, Scientific Sunnyvale, CA) 周辺装置は、例えば 100 μ l 注入器を有する統合された作業ステーションである。注入チップは通常、チタン合金 Duraflex 製である。この周辺装置は、例えば 50 ナノリットル容量のサンプルの慣用の分配を実施する。このような小容量の分配は、例えば高スループット蛋白質結晶学のような利用に特に望ましい。

【0046】

本システムに関連して使用されるその他の流体操作装置としては、例えば容積移送式ポンプ及び例えばこのポンプに結合した分配バルブを組み入れたこの種の分配システムがある。例えば、Cartesian SynQ UAD (Cartesian Technologies, Inc., Irvine, CA から入手でき、USP 6,063,339 に記載される) は、大量の材料、例えば細胞又は試薬のウエル 1 つ当たり、約 0.5 ~ 5.0 μ l の流体をプレート 1 つ当たり約 1 ~ 約 2 分の速度で分配する統合作業ステーションを備える。この SynQ UAD は、多数の構成成分を有し、これらの構成成分は、実験台又は本発明のステーション場所上に任意に設置される。ポンプは通常、各構成成分を主モジュール及びコンピュータに、例えば約 80 の接続で接続させる。各構成成分を指令し、かつ制御するため、例えばスーパーバイザー PC 上にソフトウェアを任意に取付ける。したがって、このシステムは、本発明のシステムに使用するために容易に適合できる。

また分岐回路 (multi-drop) 周辺装置も、材料分配用の例えば予め組み立てたカセット付き (with) 管材料 (tubing) の取付け台上に任意に配置される。この装置も本発明のロボットシステムと適合し得る。

本発明の流体分配及び移送装置は通常、使い捨てのピペットチップを含まない。一実施例では、システム全体が使い捨てのピペットチップを含まない。

【0047】

本発明のシステムには、定温装置も任意に使用される。例えば定温装置は、作業周囲域内のステーション場所、例えば図 3 の作業領域 110 及びステーション場所 380 に任意に配置される。この定温器は、例えば細胞材料の成長を容易にするため、所望の温度、湿度、酸素、 N_2 、又は CO_2 レベルを与えるよう任意に設置される。定温器の特異的な環境のため、定温器は、例えば空気止め通路 (air lock) により得られる封止ドアを有する。したがって、封止ドアは好ましくはグリップ構造を備え、このグリップ構造は通常、例えば同じ作業周囲域において、ロボットのロボットアーム上のロボットグリップに結合するように構成されている。このようにしてロボットアームは、グリップ構造に隣接してロボットグリップを配置し、ドアを開閉する。ロボットがドアを開閉すると、定温器に隣接して配置される一時的保持領域は通常、例えばサンプルホルダーが定温器に出入りする際、サンプルホルダーを一時的に保持するために使用される。更に本発明の定温装置は、慣用の VCR ドア及び 1 つ以上のプレート回転ラックを任意に備える。本発明に使用される一例の定温システムは、例えば "High Throughput Incubation Devices (VCR DOORS)" と題する 2001 年 7 月 18 日出願の US SN 60/306,481 に記載されている。

【0048】

本発明の少なくとも 1 つの作業周囲域には通常、検出器も含まれる。これらの装置は任意に、サンプルの物性を測定するために使用されるいかなる検出装置又はいかなる装置でもよい。サンプルの各種特性を定量し、及び / 又は特徴付けるため、例えば蛍光、ルミネセンス、燐光、X 線、無線周波数 (RF)、電気検出、又は IR 又は UV のような光学検出、電気化学検出、酵素アッセイ又は結合アッセイ、放射能、核磁気共鳴分光測定、光散乱、クロマトグラフィー、又は質量分光測定、例えばエレクトロスプレー (electrospray) MS が任意に使用される。或いはこれらの検出装置は、電荷結合装置 (CCD) 又はボトム走査装置である。一実施例では、アッセイ結果の画像を撮るためカメラが使用される。この場合、アッセイ結果は、後日又は時間に任意に分析される。これにより、各個々のウエルをリアルタイムで走査する必要がないので、処理スループットはスピードアップする。カメラの画像は通常、デジタルフォーマットに記憶される。本システム

でサンプルを検出、スクリーニング、分析、又はさもなければ処理するため、当業者に公知のその他の検出器、診断器具、又はスクリーニング装置も任意に使用される。

【0049】

例えば細胞分析システムでは、例えばMolecular Devices Corp., Sunnyvale, CAの蛍光測定結像プレート読み取りシステム(Fluorometric Imaging Plate Reader System)(登録商標: FLIPR)のような各種の検出器が任意に使用される。更に化学発光結像プレート読み取り器(Chemiluminescent Imaging Plate Reader)(商標: CLIPR)(Molecular Devices Corp.)も任意に使用される。この読み取り器は高感度CCDカメラ、テレセントリックレンズ、高精度位置決め機構、及び機器を制御し、かつデータを記録するためのソフトウェア付きコンピュータシステムを統合したものである。実際に、Molecular Devices社は、ルミネセンスマイクロプレート読み取り器、蛍光マイクロプレート読み取り器、吸光度マイクロプレート読み取り器等のマイクロプレート読み取り器の全ラインを作っている。これらの読み取り器は、ここで提供したシステムに任意に組み込まれる。結像システム、例えば高含有量結像については、更に例えばWO 00/17643 (PCT US99/21561) 参照。

10

LJL Acquist (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 周辺装置は、本システムで任意に使用される他の統合作業ステーションである。この装置は、マルチモード読み取り器及びロボットアクセス用改造入れ子を持っている。その他の装置としては、限定されるものではないが、改造形定温器、慣用化合物貯蔵回転ラック(Modified Forma Incubator, Custom Compound Carousel)がある。

20

【0050】

本システムに使用される他の自動化装置は、再プレートシステムである。この装置又はシステムは、例えば複数のサンプルを1つ以上の小さいサンプルプレートから1つの大きなサンプルプレート中に再プレートするのに使用される。化合物収集、例えば1つ以上の大きなライブラリー及びデータベースの統合は、殆どの発見プロセスに極めて重要なので、化合物の管理は重要な問題である。したがって本発明はまた、低密度フォーマットマイクロタイター(titer)プレートから高密度フォーマットマイクロタイタープレートへの変換を困難にする再プレートシステム及び方法も提供する。例えば化合物は、96ウェルマイクロタイタープレートから384ウェルマイクロタイタープレートに及び/又は384ウェルプレートから1536ウェルプレートに任意に移送又は再プレートされる。これはひどい労力を要するので、通常は変換困難であり、多数の工程があるので、ミスが入る恐れがあるし、しかも変換を厳しく追跡することが重要であるにも拘わらず、変換を追跡するのは困難である。本発明は、マイクロタイタープレートの再フォーマット化(reformatting)を追跡する効率的で柔軟な方法を提供する。このシステムは、再フォーマット化を追跡して、利用者に再フォーマット化が成功したことを証明するため、視覚で読み取り可能な制御を用いる。このようなシステムは、システムの、例えば1つ以上の作業周囲域のステーション場所に任意に含まれる。或いはこの再プレート方法は、貯蔵モジュールと共同で実施される。

30

40

【0051】

移し代えには通常、多数の流体操作が含まれる。例えば低ウェル密度のプレート、例えば1つの96 - 又は384 - ウェルプレートに含まれる複数のサンプルをそれ以上多くのウェルを有するプレート、例えば384 - 又は1536 - ウェルプレートに移送するため、再プレート装置には流体分配器、例えばプログラム可能な流体分配器、及びピペッターシステムが任意に使用される。ウェルの少ないサンプルプレート中のこれらサンプルを高いウェル密度のサンプルプレートに移送する他、この装置はまた、以下に詳細に説明するように、マーカー又は標識を高ウェル密度のサンプルプレートに供給及び/又は移送する。自動サンプルプロセッサを有するTecan Miniprep (Tecan US,

50

Durham NC) は、再プレート操作用に好適な一例の装置である。

【0052】

D. ステーション場所

ここで云う“ステーション場所”は、作業周囲域内の領域であって、この領域は、1つ以上の装置又はサンプルプレートを収容するために使用される。このステーション場所は、装置、例えば流体分配器、プレート回転ラック、又は検出器等を受け入れるように構成した所、例えばテーブル、プラットフォーム、又は場所である。本発明の各作業周囲域は、2つ以上のステーション場所を含んでいる。例えば図3は、種々のステーション場所、例えば作業周囲域110において、ステーション場所380、385、390、395、400、405を図示する。各作業周囲域は通常、2つ以上のステーション場所を含み、またこれらのステーション場所は、1つ以上の装置、例えば自動化装置を任意に有する。

10

【0053】

各ステーション場所は通常、所定のアッセイ又はプロセス用の1つの装置、例えば熱循環器、ポンプ、流体分配器、定温器、又は貯蔵モジュール等を含んでいる。これらの装置は通常、全プロセス中、1つのステーション場所に留まり、回転ロボットにより、例えば所望のいかなる順序でもアクセスする。

或いはいずれのステーション場所も特定のプロセスに使用する装置を含むように、これらのステーション場所は、システムの操作前に、当該プロセスに適合させる。この方法でステーション場所は、システムに十分な柔軟性を与える。各場所は通常、装置を受け入れるように設置されるか、構成される。例えばプロセス情報を送り、受け取るため、各ステーション場所をコントローラで任意に関連付ける。更に、新たな装置を望むならばいつでも、ステーション場所での連絡(hook up)が容易に達成されるように、各ステーション場所には通常、電気接続を備える。またステーション場所は、必ずしも直線通路、例えばコンベアに沿って配置する必要はないので、現存のシステムに比べて調整の問題が減少する。

20

【0054】

しかし、幾つかの実施例では1つ以上のステーション場所は、空いていても或いは使用されない。例えば1つのステーション場所は任意に空いたままか或いは以下に説明するように保持領域として使用される。更に、幾つかのステーション場所の内部には、特定のプロセスには使用されない装置が配置される。この場合、回転ロボットは、サンプルホルダーをこのステーション場所に輸送するよう指示しない。このステーション場所は、選択された輸送通路中で跳び越される(skip)。サンプルホルダーは未使用のステーション経路で(through)輸送する必要があるので、無駄な時間はない。したがってシステムは、スループット及び効率を改良する。

30

幾つかの実施例では、ステーション場所は、プラットフォーム、例えば任意に、例えば機械的に又は空気圧で上昇及び下降するプラットフォームを含む。その他の実施例では、ステーション場所は、装置が任意に取付けられるテーブル又はベンチ上の指定位置にすぎない。ステーション場所は、装置用の位置ホルダーとして作用し、また関心のある装置に依存して、いかなる形状及び大きさであってもよい。

【0055】

40

図1、3に示すような高スループットスクリーニングシステム100だけが、選択数のステーション場所を規定しているが、各ロボットアームのリーチや選択された装置の大きさに依存して、前記数よりも多いか少ないステーション場所が任意に規定される。更に、特定の利用要件に依存して、ステーション場所が任意に追加、移動、又は除去される。例えば所定の作業周囲域は、任意に約2～約10、更に通常は約3～約5のステーション場所を含んでいる。

ステーション場所は、どんな装置が当該ステーション場所に配置されていても、同じ所に保留することができるので、高スループットスクリーニングシステムを各種の特定要件に適応するように再構成するのは容易である。したがって、本発明の高スループットスクリーニングシステムは、いかなるステーション場所においても装置を追加、削除、又は取り

50

替えるように任意に再構成される。領域又はロボットの向きの変化に適応するようにステーション場所を任意に追加又は除去すると有利である。これにより、システムは柔軟に再構成可能であるばかりでなく、作業の流れでの調節に適応するようにシステムを調節するのも容易である。

【0056】

ステーション場所の他、各作業周囲域は任意に、保持領域、例えばサンプルホルダーを特定のアッセイで必要となるまで貯蔵するための例えば一時的保持領域も含んでいる。例えば図1は、作業領域130に保持領域245、250を、また作業領域110に保持領域255、260を図示する。図1で保持領域255、260は、該領域に配置されたサンプルホルダー210、205と共に示される。各保持領域は通常、1つのサンプルホルダーを一時的に置くために使用される。これらの保持領域は、静的交換(static exchange)入れ子、又は交換(interchange)プラットフォームのような入れ子装置を任意に有する。一時的保持領域に任意に採用されるその他の装置も本発明の範囲内であると考えられる。一実施例では、1つ以上の該静的保持領域は、例えば検体プレートを手動でシステム内に導入するため、オペレータによって使用される。本発明の高スループットスクリーニングシステムには前記数よりも多いか少ない一時的保持領域装置が任意に使用される。実際、保持領域の数は、同じシステム内で変化できるし、また1つの操作から次の操作まで任意に変化する。

10

【0057】

図1に図示するシステムでは、保持領域245、250、260は、いかなる計器装備からも離れて配置され、例えば検体プレート用の一時的休息領域を与える。例えば検体プレートは一定時間、例えば保持領域で休む必要があると適時、指令することを時には考慮する。更に保持領域は、1つ以上のプロセスを実施するのに任意に使用される。保持領域では、例えばサンプルのろ過、真空圧の適用、又はサンプルホルダー中のサンプルのUV露光が任意に行われる。また、保持領域は、次に続く装置がまだ入手できない時に、サンプルホルダーの一時的保持に任意に適応する。ロボットシステムは通常、一時的保持領域からサンプルホルダーを検索し、次いでこれを、例えば処理終了後に入手できた時、次に続く装置に移動する。

20

本発明のステーション場所は通常、例えば以下に詳細に説明するようなサンプル処理用の例えば前述のような1つ以上の装置を含んでいる。

30

【0058】

E. 移送ステーション

移送ステーション(又はハンドオフ領域)は通常、例えばサンプル又はサンプルホルダーを作業周囲域間に移送するため、2つ以上の作業周囲域に近接して配置される場所である。幾つかの実施例では、移送ステーションは、例えば隣接するロボットが検索するまで、サンプルを置くための1つ以上のプラットフォームを有する。しかし、移送ステーションは任意に、例えばシステム表面又はテーブル表面上の領域でもある。この領域では、例えば隣接するロボットがサンプルホルダーを一方のロボットから他方のロボットに直接、送る場合、2つ以上のロボットアームが、サンプルプレートと接触し(meet)、一方のアームから他方のアームに直接、移送する。

40

【0059】

サンプルを1つの装置から第二の装置に、又は1つの作業周囲域から他の1つの作業周囲域に移送する他、本発明の移送ステーションはまた、例えば以下に詳細に説明するような再プレート方法で、サンプルを1つのサンプルホルダーから他の1つのサンプルホルダーに移送するために任意に使用される。例えばスクリーニング用の試験化合物を含むサンプルプレートは通常、貯蔵モジュールから移送ステーションに移送される。移送ステーションからはサンプルを、隣接する作業周囲域に移送できる。サンプルプレート全体を次の作業周囲域に移送してもよいし、或いは当該サンプルプレート中の複数のサンプルの複数のアリコートを実験プレートに移送してもよい。例えば1つの作業周囲域中のロボットは、実験プレートを移送ステーションに移送する。この移送ステーションは、(上記サ

50

ンプルプレートから) 1つの試験サンプルの1つのアリコートを取って、このアッセイプレートに1つのウェル中にこのアリコートを入れる流体移送装置を含んでいる。次に、試験サンプルを含有するプレートは、貯蔵定温器に戻されて、更なる処理(例えば追加試薬の添加、温置、混合等)を受ける。所望時間温置した後、アッセイプレートは検出器に移動させる。これらのサンプルプレート及びアッセイプレートは、それぞれの作業周囲域に決して残してはならない。ここで使用した“試験サンプル”又は“試験化合物”は通常、アッセイに対する試験サンプルの効果を求めるため、アッセイに加える。

【0060】

図1は2つの移送ステーションを図示する。移送ステーション195は、作業周囲域105、115間に置かれ、また移送ステーション200は、作業周囲域115、125間に置かれる。この図では、移送ステーション195は、サンプルホルダー215を有する。このサンプルホルダーは、ロボットアーム155又は150による拾い上げに利用できる。次に、ロボットアームは、このプレートを当該関連作業周囲域、例えば105又は115内のいずれかの装置又はステーション場所に移送する。

10

【0061】

F. サンプルホルダー

本発明の高スループットシステムでは、サンプルは通常、サンプルホルダーを用いて貯蔵、処理、及び検出される。“サンプルホルダー”は、1つ以上のサンプル、例えば乾燥又は流動性サンプルを保持又は含有する容器であればよい。通常、サンプルホルダーは、マルチウェルプレート、マイクロタイタープレート、又は検体プレートを含んでいる。これらの用語は、ここでは交換可能に使用される。マルチウェルプレートは通常、各ウェルが1つのサンプルを保持するように構成された数個の個々のウェルを持つように、工業基準に従って作られる。例えばプレートは通常、96、384、968又は1,536のウェルを含有する。本発明の高スループットシステムは、好ましくは96、384、968及び/又は1,536ウェル検体プレートを収容するように構成される。例えば1つの作業周囲域は、384-ウェルプレートを収容するように、また第二の作業周囲域は1536-ウェルプレートを収容するように、任意に構成される。或いは1つのシステムの全ての作業周囲域は、1種類のプレート(例えば1536-ウェルプレートの中の384-ウェルプレート)に構成できる。更にその他の多数のサンプルホルダー、例えば慣用のサンプルホルダー、ペトリ皿、遺伝子チップ、アッセイホルダー、試験管配列、小瓶配列、るつぼ、反応容器、又はフラスコも本発明と併用できる。

20

30

【0062】

“配列ホルダー”は通常、アッセイが行われる容器を有する。例えばアッセイホルダーは、マイクロウェルプレート、例えば特定のアッセイ又はスクリーニング用の試薬及び/又は成分を含有するものでもよい。本発明では、1セットのサンプルホルダーの他、1セットのアッセイホルダーも任意に使用される。アッセイホルダーは通常、アッセイ成分を含有し、これに、例えば該サンプルホルダーから試験化合物又は試験サンプルが添加される。試験サンプルは、アッセイ結果に対する試験サンプルの効果を求めるため、アッセイホルダーに添加する。

【0063】

サンプルホルダーに含まれるサンプルとしては通常、限定されるものではないが、生物的又は微生物的サンプル、化学的又は生化学的サンプル、細胞、細胞抽出物、血清、植物抽出物、及び電子または医療装置用部品等が挙げられる。幾つかの実施例では、本発明のサンプルホルダーは、cDNA分子のライブラリー、プロモーターのライブラリー、又は1つ以上のレポータ遺伝子に操作可能に連結した遺伝子調節領域のライブラリーを任意に含有する。例えば遺伝子調節領域のライブラリーは、例えば特異的刺激の存在又は不存在に依存して細胞内に差別的に発現する遺伝子から任意に誘導される。これら種類のライブラリーを用いるアッセイについては、例えば“Identification of Cellular Targets for Biologically Active Molecules”と題する2001年3月12日出願のUS SN 60/275,26

40

50

6 及び “ G e n o m i c s - D r i v e b H i g h S p e e d C e l l u l a r A s s a y s ” と題する 2001 年 3 月 12 日出願の U S S N 60 / 275, 070 参照。例えば U S S N 60 / 275, 070 には、遺伝子調節領域を識別するように設計されたスクリーン及び遺伝子調節領域のライブラリーを製造する方法を記載されている。U S S N 60 / 275, 266 には、生物学的に活性ないかなる分子の標的も迅速に識別する方法が記載されている。これらの方法は、ライブラリー部材間で分子標的のレベルが変化する細胞のライブラリーを作る工程、及び試験化合物に対する応答の変化を示す細胞のライブラリー部材を識別する工程を含んでいる。

【0064】

ここで説明したロボットアームは、例えば輸送のため、関心のあるアッセイに有用ないかなる種類のサンプル容器も保持するように任意に構成されている。更に、ロボットアームは通常、サンプルホルダーを持ち上げるグリッパ機構を備える。グリッパ機構は通常、各種大きさのマルチウエルプレート、例えば限定されるものではないが、1536 - ウエルプレート等を保持するように構成されている。グリッパ機構については、例えば “ G r i p p e r M e c h a n i s m ” と題する 2001 年 2 月 26 日出願の U S S N 09 / 793, 254 に記載されている。

【0065】

汚染及び蒸発の効果を低下させるため、時には、少なくとも幾つかの蓋付きサンプルホルダーを備えることが望ましい。サンプルホルダーを十分に封止する蓋は、蒸発及び汚染を減少するばかりでなく、ガスを一層一貫して、かつ高い信頼性でサンプルウエル中に拡散できる。蓋は一般に、ロボットアームグリッパと噛み合う、グリッパエッジのようなグリッパ構造を有する。したがって、ロボットは、必要に応じて検体プレートに蓋をしたり、蓋を外すことが可能である。 “ S p e c i m e n P l a t e L i d a n d M e t h o d o f U s i n g ” と題する 2000 年 5 月 11 日出願で同時係属出願の U S 特許出願 No. 09 / 569, 325 は、ロボット用の検体プレート蓋を開示する。この出願は、その全体を説明するように、ここに援用した。一実施例では、サンプルプレート蓋、例えばステンレス鋼蓋は、帳面、底面、及び側面を有するカバーを備える。更に、調整突出部がカバーの側面から延びて、例えばマルチウエルプレートの調整部材と協力するように配置される。蓋は、カバーの底面上に配置された封止用外周部を更に備える。ここで調整突出部は、封止用外周部とマルチウエルプレートの封止用表面間が圧縮可能に封止を受けられるように、マルチウエルプレートへの蓋の調整を容易にするものである。これらの蓋は、封止部を圧縮し、かつ蓋とプレート間をしっかりと封止するために充分重いものである。例えば蓋の重さは通常、約 100 g ~ 約 500 g である。例えば前述の蓋をサンプルホルダーに付け及び / 又はサンプルホルダーから取り外すため、蓋付けステーション及び / 又は蓋外しステーションも本発明のシステムにおいて、1 つの装置として、任意に含まれる。或いは汚染及び蒸発を更に低下させるため、ロボットシステム全体を任意に取り囲んで、制御された環境を作る。

【0066】

幾つかの実施例では、本発明の高スループット処理システムは、 “ A u t o m a t e d P r e c i s i o n O b j e c t H o l d e r a n d M e t h o d o f U s i n g ” と題する 2001 年 8 月 14 日出願の U S S N 09 / 929, 985 に記載されるような、対象物を精密に配置するための 1 つ以上の自動化システムを備える。液体分配器が例えばサンプル又は試薬を正確なサンプルウエル中に置けるように、ミクロタイタープレートは、液体分配器の下に正確に位置しなければならない。この種の自動化精密対象物ホルダーを備えないシステムでは時には約 1 mm の許容差が生じ得るが、この程度の許容差は、幾つかの低密度ミクロタイタープレートには充分である。しかし、このような許容差は、1536 ウエル付きプレートのような高密度ミクロタイタープレートには許容できないことが多い。実際、1536 ウエルタイタープレートで 1 mm の位置誤差は、サンプル又は試薬を、間違ったウエル中全体に滞留させる原因となるか、或いは液体分配器の針又はチップの損傷のように、システムを損傷させる原因となる。したがって本発明のシ

10

20

30

40

50

ステムには、特に 1 5 3 6 ウエルプレートを使用した場合は、U S S N 0 9 / 9 2 9 , 9 8 5 に記載されるような位置決め装置も任意に含まれる。

【 0 0 6 7 】

これらの位置決め装置は、少なくとも第一調整部材を有する。第一調整部材は、マイクロタイタープレートが支持体上の所望の位置にある時、このマイクロタイタープレートの内壁と接触するように配置される。例えば図 1 3 には、マイクロタイタープレートの内壁 8 8 が示される。幾つかの実施例では 2 つ以上の調整部材は、マイクロタイタープレートが支持体上の所望の位置にある時、このマイクロタイタープレートの 1 つの内壁と接触するように配置される。調整面としてマイクロタイタープレートの内壁を使用すると、マイクロタイタープレートを外壁を用いて調整する場合に比べて、マイクロタイタープレートを支持体上に配置する精密性は大幅に向上し、これによりマイクロタイタープレートに含まれるサンプルの更なる処理が容易になる。位置決め装置は、少なくとも第二調整部材を更に備えることができる。第二調整部材は、マイクロタイタープレートが支持体上の所望の位置にある時、このマイクロタイタープレートの第二内壁と接触するように配置される。第二内壁は、好ましくはこのマイクロタイタープレートの内壁である。位置決め装置は、a) 対象物の第一調整面が第一セットの 1 つ以上の調整部材と接触するように、マイクロタイタープレートを第一方向に移動させるための第一プッシャ、及び b) 対象物の第二調整面が第二セットの 1 つ以上の調整部材と接触するように、マイクロタイタープレートを第二方向に移動させるための第二プッシャを備えることができる。好ましい実施例では、プッシャの一方又は両方は、軸心の周りを旋回するレバーを有する。レバーは、スプリング又はその同等品に任意に操作可能に取り付けることができる。スプリング等により、例えば対象物を第一セットの調整部材に対抗して第一方向に移動させるため、プッシャは対象物に一定の力を加えることができる。図 1 4 は、調整タブ 3 0 を使用する等、操作中の位置決め器を図示する。更なる情報については U S S N 0 9 / 9 2 9 , 9 8 5 参照。

10

20

【 0 0 6 8 】

自動化精密対象物ホルダーは、支持体上の所望位置にマイクロタイタープレートを保留するための保留装置も備えることができる。これらの保留装置は、例えば真空を適用した時、マイクロタイタープレートを所望の位置に保持する真空プレートを持っていてもよい。幾つかの実施例では、真空プレートは、内面及びリップ面を有し、内面はリップ面に対し凹んでいる。

30

サンプルホルダー、例えば空のマルチウエルプレート又は複数のサンプルを含むサンプルホルダーは通常、2 つの方法の中のいずれかの方法で、システム中に導入される。第一の方法では、サンプルホルダーは任意に、定温器に手動で入れ、次いでシステムに、例えばコントローラ P C に登録する。第二の方法では、サンプルホルダーは、例えばシステムの操作中、プレート待ち行列挙動 (p l a t e q u e u i n g) 用に使用される静的プレートホテルから任意にシステムに導入される。

【 0 0 6 9 】

幾つかの実施例ではサンプルホルダーは、少なくとも 1 つの識別子 (i d e n t i f i e r) 又は標識、例えばバーコード、R F タグ、カラーコード、又はその他の標識で標識する。サンプルホルダーをバーコードで標識する場合、各ロボットは通常、バーコード読み取り器を備える。バーコード読み取り器は、使用するサンプル容器の利用及び種類に依存してロボットアーム上又はロボット上のいずれかの場所に任意に配置される。各検体プレートをバーコード、R F タグ又はカラーコードで識別することにより、システムは、例えば各サンプルを検索、処理、又は検出する際、各サンプルホルダーを明確に識別できる。更にこの情報は、アッセイの成果及び結果に関するレポートを与え、また非常に多数のサンプルの目録、例えば核酸サンプルのライブラリーを与えるのにも任意に使用される。例えば目録は、所望プレートの表をシステム中に存在するプレートの表と比較してオペレータにいかなる相違があるかを知らせるのに任意に使用される。

40

【 0 0 7 0 】

サンプルホルダーが対抗する端部にバーコードを備え、これらのバーコードが向きに関す

50

る徴候を持っていれば、本発明は、サンプルホルダーのどの端部がロボットに面しているかを決定する利点がある。サンプルホルダーの一方の端部が偶数コードのバーコードを任意に持っているのに対し、このサンプルホルダーの他端が奇数のコードを持っている。したがって、本発明のロボットは、サンプルホルダーの前端又は後端がロボットのバーコード読み取り器に面しているかを容易に決定する。更に有利には、本例では、ロボットは、サンプルホルダーのどちらの端部を各装置に挿入するかを確実に、かつ一貫して決定する。

【 0 0 7 1 】

化合物の管理は、いかなる研究所でも基本的な役割であるから、化合物収集及びデータベースの統合は重要である。したがって、前述のバーコード、或いは、その他、サンプルホルダーに取り付けたマーカ―又は標識は、本発明の高スループット処理システム用の例えばコントローラモジュールにより追跡される化合物又はサンプルプレート目録を得るのに任意に使用される。この目録は通常、システム内のサンプル及びサンプルホルダーの場所及び状態を追跡することは勿論、システム中にどんなサンプル及びサンプルホルダーがあるかを追跡する。サンプルプレート上にバーコードシステムを備えることにより、ロボットアームは、これらのプレートをシステム中で追跡するために使用される。更に情報は、例えばアッセイ結果と組合せた目録を得るため、場所と各種プロセスから得られたデータとを整合させる (c o o r d i n a t e) 中央コントローラ、例えば P C に移送することができる。

10

【 0 0 7 2 】

完全なサンプル目録を提供する他、更に本発明は、このプレート方法を追跡するため、マーカ―を用いて材料をプレートする方法を提供する。例えばサンプル、例えばサンプルのライブラリーは、96 - ウェルフォーマットのシステムに入れ、次いで1個の384 - 又は1536 - ウェルプレート中に凝縮することが多い。この目録及び追跡プロセスを援助するため、低密度フォーマットから高密度フォーマットへの変換は、以下に説明するように、マーカ―を用いて追跡する。

20

【 0 0 7 3 】

下記システムは通常、第一セットのマイクロウェルプレートの内容物を第二セットのマイクロウェルプレート中に凝縮する特定の利用に使用される。第二セット中のウェルの数は通常、第一セットのプレート中のウェルの数の全数倍である。例えば4つの独特の96 - ウェルプレートは、リフォーマット化を追跡する方法において、確実に例えば精度100%で例えばサンプルを配置し、かつ追跡するため、384 - ウェルプレート中に任意に凝縮される。この考え方は、384から1536への変換及び逆のプロセスにも適用する。データベースの精度は、移送終了後、各96 - ウェルプレートが384 - ウェルプレート内のどこに配置されたか正確に知ることに依存する。オペレータに検出器チェックシステムを与えることは勿論、簡単な視覚的チェックを与えることにより、この方法では、確実に追跡精度が得られる。

30

【 0 0 7 4 】

96 - ウェルプレート中に供給される化合物は通常、1列 (c o l u m n) が空の、例えば列12が空の88 - ウェルフォーマットの状態である。例えば、化合物をアッセイする際、例えばアッセイの制御のため、ブランクのウェルがあるように、1列は通常、空の状態にしておく。この列全体は通常、制御には必要ないが、このような方法は、化合物の標準的なプレート方法である。2列、例えば最初と最後の列1及び列12が開放状態の80 - ウェルフォーマットも使用される。

40

【 0 0 7 5 】

本プロセスは通常、サンプル、例えば前述の88 - ウェルフォーマット状態の1つ以上の96 - ウェルプレート中に乾燥フィルム又は流体サンプルとして貯蔵したサンプルで出発する。通常、4つの96 - ウェルプレートが1個の384 - ウェルプレートに変換される。次いで、第一96 - ウェルプレート内の空のウェル、例えばウェルA12の1つ以上のウェル中にマーカ―を添加する。ウェル及びマーカ―ウェルの標識用の図11A及び図1

50

1 B 参照。第二のプレートは、例えばウエル A 1 2 中にも第二のマーカ―又は標識を受け取る。第三及び第四のプレートを使用するならば、第三及び第四のプレートは、これらのプレートで同様な位置のウエル、例えばウエル A 1 2 にマーカ―を受け取る。使用される各マーカ―は異なり、例えば異なる色の染料、異なる蛍光染料、又は異なる濃度の蛍光染料である。4つのプレート（又はこれより少数のプレートの場合も）の内容物は、連続的に大きい方のプレート中に添加する。小さい方のプレート中に乾燥フィルムを使用した場合は、これらフィルムは、大きい方のプレートに移送する前に、小さい方のプレート中で溶解する。大きい方のプレート、例えば 3 8 4 - ウエルプレート ~ 1 5 3 6 - ウエルプレートではマーカ―のパターンは、例えばウエル A 2 3 ~ 2 4 及び B 2 3 ~ 2 4 のように上部右角になる。こうして移送の精度をモニターする。着色染料を使用した場合は、意図するパターンが得られたかどうか観察することにより、確実に精度を得るため、視覚的にモニターする。蛍光染料を使用した場合は、蛍光検出器を用いて、これらのプレートが正確に移送されたかどうかをモニターする。幾つかの実施例では、サンプルの追跡を器具で実施するのは勿論、視覚的に実施するため、蛍光染料は、着色染料と組合せて用いる。他の実施例では、A 1 2 以外のウエルがマーカ―用に使用される。得られるパターンが移送を追跡するように設定される限り、いかなるウエルも使用してよい。

10

【 0 0 7 6 】

一例として、着色染料、例えば約 0 . 5 m g / m l と、蛍光染料との溶液を各 9 6 - ウエルプレートのウエル A 1 2 に添加する。この変換 (t r a n s f o r m a t i o n) で第一プレートは、赤色染料と濃度 1 x の蛍光染料を受け取る。第二プレートは、0 . 5 x 濃度の蛍光染料と共に黄色染料を受け取り、第三プレートは緑色染料と 0 . 2 5 x 濃度の蛍光染料とを受け取る。最後に第四プレートは、青色染料と 0 . 1 2 5 x 濃度の蛍光染料を受け取る。染料の濃度は任意に、例えば約 0 . 1 m g / m l ~ 約 0 . 0 1 2 5 m g / m l の濃度範囲の F T T C 溶液である。次に、4つのプレートの内容物は、1個の 3 8 4 ウエルプレートに連続的に添加する。最終の 3 8 4 ウエルプレートでは、図 1 1 及び図 1 2 に示すように、上方右角に着色パターン（例えば、ウエル A 2 3 ~ 2 4 、 B 2 3 ~ 2 4 ）が形成される。例えば図 1 1 は、マーカ―付きの4つの 9 6 ウエルプレートを図示し、次にこれらのプレートは、図 1 2 A に示すように、1つの 3 8 4 - ウエルプレートに再プレートされ、また更に4つの 3 8 4 - ウエルプレートは任意に、1 5 3 6 - ウエルプレート、例えば図 1 2 B に示すようなフォーマットに再プレートされる。これら図の各パターンは、図の凡例に示すようなウエル中に異種の染料を示している。これらの図に図示するように、プロセスの精度を色により人間の目で確実にモニターできる。着色染料の向きを調べる簡単なチェックにより、オペレータは、プレートの向きを確かめることができる。蛍光染料は、各種の蛍光検出器具の1つで検出され、こうしてプレート方法は計器装備によりモニターできる。

20

30

【 0 0 7 7 】

幾つかの実施例では1つ以上のプレートからのサンプルは、1つ以上の追加のプレート中の相当するサンプルと混合すべきである。この場合、混合は、標的プレートのマーカ―ウエル中の染料の色を調べることにより、モニターできる。例えば第一プレートが黄色マーカ―を有し、第二プレートが赤色マーカ―を有する場合、これらのマーカ―を混合すると、標的プレート中の相当するウエルは、オレンジ色のマーカ―を持つことになる。同様に、これらマーカ―が異なる濃度の蛍光染料であれば、標的プレートは、元のプレート中の量及び希釈ファクターを基準にして測定可能な染料濃度を持つことになる。

40

本発明のシステムでは、これらのマーカ―は、例えば流体分配器を含む1つのステーション場所のサンプルプレート中に分配し、また通常、例えば同一のステーション場所又は異なるステーション場所の高ウエル密度プレート中に移送できる。次に、高ウエル密度のプレートは通常、大きい方のプレート、例えば 3 8 5 - 又は 1 5 3 6 - ウエルプレート中で得られた色及び / 又は蛍光パターンを検出するため、例えば同一又は異なる作業周囲域での検出ステーション場所に移送する。更にカラー写真を任意に撮るか、或いはオペレータは、正確なカラーパターンを確実に得るため、得られた大きい方のプレートを見る。代り

50

に、色彩計 (c o l o r o m e t e r) が使用される。

【 0 0 7 8 】

本発明の高スループットシステムは、第一に自動化ロボットシステムであるが、特定の機能性は任意に手動である。例えば特定のサンプルホルダーをテーブル装置、又は保持領域等に置くことにより、オペレータは、このサンプルホルダーを高スループットスクリーニングシステム中に任意に手動で導入する。例えば図 1 の保持領域 2 4 0 及び 2 5 0 は、サンプルホルダーをシステム中、例えばそれぞれ作業周囲域 1 0 5 又は 1 1 5 中に手動で導入するために、任意に使用される。回転ロボットアームは、この手動の保持テーブル又は領域から特定のサンプルホルダーを検索する。ロボットアームは、貯蔵又はステーション場所に任意に移動するか、又は例えば第二回転ロボットで検索するため、移送領域 1 9 5 又は 2 0 0 のような移送領域に任意に移動する。保持領域又は移送場所からサンプルプレートを検索する回転ロボットは通常、該ロボットのいずれかの関連ステーション場所と関連する装置で操作したり或いは処理するため、このサンプルホルダーをこの関連ステーション場所内に移動する。例えば回転ロボットは、システムに備えた複数の検出器の中の 1 つの検出器中にサンプルホルダーを配置するか、或いは該プレートを分配装置用の入れ物に入れる。このような手動操作を容易にするため、オペレータは通常、個々のサンプルホルダーを導入し、移動し、かつ処理するために、基本的な命令セットを用いる。いかなる手動プロセス及び自動プロセスの組合せも本発明の範囲内であると考ええる。しかし、サンプルホルダーも任意に、例えばシステム内の貯蔵モジュールからシステム内に自動的に導入したり、或いはシステムに結合される。この場合、どのサンプルホルダーをシステム中に導入するかを指令するために、中央コントローラ又は貯蔵モジュールに結合したコントローラを使用する。

10

20

【 0 0 7 9 】

G . コントローラ

本発明の高スループットスクリーニングシステムは通常、 1 つ以上のコンピュータシステムの制御下に操作する。例えば制御ユニットは、高スループットシステムの操作を任意に調整する。代りに、システム全体又はシステムの所望部分を制御し、かつモニターするために、 1 個のコンピュータ又は多数のコンピュータが使用される。例えば警報器等を有するオペレータステーションも通常、オペレータがシステムを制御し及び / 又はモニターするために備える。

30

例えば図 1 は、制御ユニット 3 2 0 を図示し、このユニットは、高スループットスクリーニングシステム 1 0 0 の操作を調整するために使用される。このようなシステムにはオペレータによるモニターが通常、望ましいので、オペレータステーション、例えばステーション 3 1 0 も備える。オペレータステーションは、例えばコンピュータ及びプロセス機能性をモニターするためのオペレータコンソール 3 1 5、及び例えば視覚警報器、音声警報器、又はページング警報器のいずれかでオペレータに警告するためのオペレータ警報器 3 2 5 を任意に収容する。オペレータコンソールは、例えば使用中の (o c c u p i e d) ステーション場所及び / 又は装置、使用中の移送ステーション、ロボットの状態、定温器の状態、各種システム構成成分の温度、及びオペレータがシステムについて知りたいその他のあらゆる情報を表示する。

40

【 0 0 8 0 】

オペレータ警報器 3 2 5 は任意に、例えばオペレータの介在を依頼するエラー条件の通知に基づいて、 1 人以上のオペレータにページングさせる自動化ページングシステムである。或いは警報器は、視覚警報器又は音声警報器である。例えば電話システムは、制御 P C に所定の番号、例えば電話又はポケットベルの番号の呼び出しを開始させる。例えばエラー条件が操作中に展開すると、このシステムは、所定の連絡表から番号を呼び出し、記録された伝言を伝えて電話キーパッドの応答を待つ。この方法でシステムは、遠隔場所から操作時、任意に制御、維持される。システムは、 1 つ以上のカメラ、例えばオペレータがシステムを遠くから見ることができるウェブカム (w e b c a m) を備えることができる。これにより、オペレータは遠隔場所からシステムを修理することができる。

50

好ましくは、オペレータステーション 315 は、作業周囲域 105、115 及び / 又は 125 のよう 1 つ以上の作業周囲域に隣接して設置する。このようにしてオペレータは、オペレータコンソール 315 を見るばかりでなく、ロボットの活動や本発明の装置を視覚的に精査することもできる。したがって、オペレータ警報器 325 の構成成分は、作業周囲域内又は装置自体の上でも置いてよい。作業周囲域もオペレータやオペレータコンソールから離れて任意に配置し、またオペレータ警報器はオペレータにページングを操作する。

【0081】

図 2 は、高スループットスクリーニングシステム 100 における相互連絡コントローラの一例を提供する。自動化計器装置は通常、統合コントローラ又は計器装置を操作するように指定されたコントローラを有する。例えば統合コントローラ 345 と一緒に計器装置 225 があり、統合コントローラ 365 と一緒に計器装置 265 があり、また統合コントローラ 370 と一緒に計器装置 270 がある。また、離れて示したコントローラ 350 と一緒に計器装置 230 があり、同様に、離れて示したコントローラ 360 と一緒に計器装置 280 がある。幾つかの計器装置については、1 個のコントローラが 2 つ以上の計器装置を操作する。例えば計器装置 290、285 は、コントローラ 355 の制御下にある。当業界で公知のいかなるコントローラ装置及び構成も本発明内にあると考える。

10

【0082】

コントローラは、本発明の装置を操作するばかりでなく、通常、システムコントローラ、例えばコントローラ 320 からの処理もオフロードする。例えば一実施例では、計器装置コントローラは、データを集め、分析し、次いで要約データ情報をシステムコントローラに送る。このようにして、データ通信要件及び帯域幅は減少するので、一層低速度でよく、したがって通信連絡費が安くて済む。計器装置 235、295 のような幾つかの計器装置は、別個のステーションコントローラを任意に持たないが、代わりにシステムコントローラ、例えばコントローラ 320 から任意に直接制御する。また、個々のステーションは任意に、指令を受け取り、データを 2 つ以上のコントローラに通す。例えば計器装置 235 は任意に、ロボットコントローラ 330 から操作の指令を受けるが、また中央コントローラ 320 にデータを戻す。

20

【0083】

図 2 に示す通信リンクの殆どは、二地点間接続として示したが、ネットワーク、イーサネット、無線、又はシステムコントローラ 350、345 間に示すようなマルチドロップ接続等の他のタイプの接続も任意に使用される。更に計器装置及びシステムコントローラは、当業者に公知の他の配列で物理的に構成又は接続可能である。

30

好ましくは、各回転ロボットはそれ自体のロボットコントローラを有する。例えばロボットコントローラ 330 は、ロボット 135 を制御し、ロボットコントローラ 335 は、ロボット 140 を制御し、またロボットコントローラ 340 は、ロボット 145 を制御する。図 2 は、各々、1 個のロボットを指令するロボットコントローラを示すが、1 個のロボットコントローラも多数のロボットを任意に制御する。逆に、多数のロボットコントローラは協力して、例えば 1 つの回転ラック及び各ロボットに関連するリーチを制御する 1 個のロボットを制御することができる。例えば主としてロボット 135 の制御に責任のあるロボットコントローラ 330 は、ロボットの動作に影響を与えることができるロボットコントローラ 335 からの入力を任意に受け入れる。これらのロボットコントローラ及びシステムコントローラも任意に、他の物理的及び論理的配列で構成される。

40

【0084】

図 2 に示す例では、各ロボットコントローラ 330、335、340 は、好ましくはシステムコントローラ 320 に接続する。システムコントローラ 320 は、オペレータステーション 310 に置いたオペレータコンソール 315 に接続する。システムコントローラ 320 もオペレータ警報器 325 に連絡する。オペレータ警報器 325 は、例えばエラー条件が発生した時、1 人以上のオペレータにページングさせる自動化ページングシステムである。更に、オペレータ警報器 325 は、領域内のオペレータ及び技術者に警告及び警報を与えるためのライト及び音声信号を任意に備える。例えばカラーコードを付けたライト

50

を有するライトバーをキー装置に隣接して任意に配置する。このようにして、オペレータはプロセスの状況について迅速な視覚的表示を受ける。

更に、システムコントローラ 320 は、指示を受けて、データを例えば中央システムリンク 375 を介して他のシステムに通す。このリンクは任意に、インターネットリンク、無線リンク、又はエサネットシステムのような地域的ネットワークリンクである。他のリンク、例えば当業者に公知の電子、光学、磁気、又はさもなければその他のリンクが、リンクシステムコントローラに使用される。システムコントローラ 320 は、集中制御兼データ収集手段に入力を与えて、遠隔源からソフトウェア及び操作の最新情報を受けるのが有利である。例えば上部リンクを設立すると、警報及び事態の情報が得られる。

【0085】

一実施例では、システム及びロボットは通常、A I M 及びノ又は V + にてプログラムされる。各ロボットは通常、デバイスネット (Device Net) 及びイーサネット適合性のコントローラを持っている。例えば、コントローラは、デバイスネット経由でアクセスし、コントローラ PC、通常、ペンティアム (Pentium) III、IV、又はその他の適当な例えば当業者に公知の高速コンピュータに戻す。ロボット動作の他、ロボットコントローラは、指定作業周囲域又はステーション内の全ての動作に責任を持つ。

PC 用ソフトウェアは通常、Microsoft Visual C++、例えばバージョン 6.0 又はその他、当業者に公知のプログラミング言語にて書いてある。コントローラ PC は通常、例えば全ての欠点及びノ又はエラーを報告し、認める高レベルの調整 (coodination) を与えるシステム全体を調整するために使用され、ユーザーインターフェース機能性を与える。この PC は通常、例えば Oracle フォーマットにて全てのデータを記録して、これらデータを任意に処理するデータ濃縮器としても作用する。或いは、データは、例えば他の PC で将来処理するため、記憶する。

前述のコントローラ及びコントローラリンクは、前述のようないかなるシステム或いは下記具体例とも併用される。更に、システムを用いる各種方法及びコントローラを以下に説明する。

【0086】

H. 具体的システム

図 1 ~ 7 に図示の実施例では、高スループットスクリーニングシステム 100 は、3つの作業周囲域を有する。第一作業周囲域 105 は、一般にサンプル及び化合物を貯蔵する仕事に向いている。第二作業周囲域 115 は、一般に例えば試薬を添加し、振蕩し、又は温置することにより、サンプルを処理するのに向いている。第三作業周囲域 125 は、一般にサンプルを検出し、又はサンプルの物性を測定することにより、サンプルを分析するのに向いている。開示した例は規定された3つの作業周囲域を有するが、特定の利用要件に依存して、これよりも多いか少ない作業周囲域が任意に利用される。本発明の多方向利用のため、サンプルを1つの作業周囲域から他の1つの作業周囲域に輸送する際、続けなければならない特定の順序がないのは、有利である。例えばサンプルは、作業周囲域 105 で処理し、検出のため作業周囲域 125 に輸送し、次いで更なる処理のため作業周囲域 105、115 に戻してよい。

【0087】

各作業周囲域は、一般に特定種類の仕事に向いているが、各作業周囲域についての機能性は、他の領域の機能性と重複してよい。例えば一般に化合物の貯蔵に向けた領域は、処理、検出又はその他の種類のサンプル特性測定に関連する特定の機能を実施してもよい。

本例で開示した高スループットシステム 100 では通常、検体プレート、例えば 96、384、968、又は 1,536 ウエルを用いてサンプルが貯蔵、処理、及び検出される。例えば図 1 に示すようなプレート 210、205、215。

【0088】

各々開示した作業周囲域 105、115、125 は、1つの関連回転ロボットを有する。例えば作業周囲域 105 は、回転ロボット 135 を有し、作業周囲域 115 は、回転ロボット 140 を有し、また作業周囲域 125 は、回転ロボット 145 を有する。各回転ロボ

10

20

30

40

50

ットは、好ましくはその回転軸の周りに360度いっぱい近くまで回転する。更に各ロボットは、好ましくは比較的高いか低い作業位置と整列させるため、垂直又は水平に調節する。好ましい実施例では、各回転ロボットは、台座に載せたStaeubliRX-60ロボットである。

【0089】

好ましくは各回転ロボットは、ロボットの回転軸から任意に伸縮するロボットアームを有する。例えば図1の適度に広い位置に両ロボットアーム150、155を示す。しかし、ロボットアーム160は、図1の広い位置に示す。したがって、各回転ロボットは、関連する回転リーチを有する。例えばロボット135は、回転リーチ105を有し、ロボット140は、回転リーチ115を有し、またロボット145は、回転リーチ125を有する。この回転リーチのパターンは、一般に円形又は楕円形であることを示したが、回転リーチは他の幾何学的図形に適應できる。

10

【0090】

移送ステーションは、好ましくは各々隣接する作業周囲域間に配置する。一実施例では、移送ステーションは、サンプルホルダーが領域の中又は外で容易に移動するように、サンプルホルダーを配置するための一時的領域となる。例えば移送ステーション195は、作業周囲域105、115間に配置する。同様にして、移送ステーション200は、作業周囲域115、125間に配置する。移送ステーション195、200は、隣接する作業周囲域間の中央に示したが、移送ステーションは、作業周囲域に比較的接近してもよいし、或いは作業周囲域内でもよい。この移送領域も、隣接するロボットがサンプルホルダーを1つのロボットから隣のロボットに直接渡す場所に任意に配置される。

20

【0091】

好ましくは、各ロボットアームはロボットグリッパを有する。例えばロボットアーム150はグリッパ165を有し、ロボットアーム155はロボットグリッパ170を有し、またロボットアーム160はロボットグリッパ175を有する。この開示例では、各ロボットグリッパ165、170、175は、標準の384又は1,536ウエルプレートのような検体プレートと脱着可能に結合するように構成される。ロボットアーム150及びロボットグリッパ170は、空気圧、機械的又はその他、当業界に公知の手段で任意に操作される。

【0092】

図1に図示した実施例のロボットグリッパは、検体プレート205、215、220のような検体プレートに脱着可能に結合するように構成される。隣接する作業周囲域間に移送するため、第一ロボットは検体プレートを検索し、これを移送ステーションに置き、次いで隣の作業周囲域からのロボットがこの移送ステーションからのプレートを検索する。例えば図1は、移送ステーション195に位置するサンプルプレート215を示している。したがって、ロボット140もロボット135も検体プレート215を使用できる。同様にして、図1は、検体プレート220を移送ステーション200に戻すか、或いは移送ステーション200から検体プレート220を検索し、更なる処理、測定、又は検出のため、検体プレート220を輸送するロボット145を示している。

30

【0093】

また作業周囲域115は、定温装置290を備える。この装置は、例えば細胞材料の成長を容易にするため適切な状態を与えるために設置できる。定温器内の特異的環境のため、定温器は、例えば空気止め通路により得られる封止ドア300を持っていてよい。したがって、封止ドア300は、好ましくはロボットグリッパ170に結合したグリッパ構造305を備える。このようにしてロボットアーム155は、グリッパ構造305に隣接してロボットグリッパ170を配置し、ドア300を開閉することができる。ロボットはドア300を開閉しなければならないので、好ましくは一時的保持領域260は、検体プレートが定温器290に出入りする際、検体プレートを一時的に保持するための定温器290に隣接して配置する。

40

【0094】

50

図示の実施例では、主としてサンプルの分析に向けた作業周囲域 1 2 5 は、検出器 2 6 5、2 7 0、例えば蛍光検出器を有する。検出器 2 6 5、2 7 0 のいずれか又は両方で検体プレートを検出した後、検出プレートは、貯蔵設備 2 3 0 のような貯蔵設備に任意に戻すか、或いは処分又は再使用のため、容器装置 2 7 5 中に溜めて置いてよい。

図 3 について、各種作業周囲域の特定の構成を更に説明する。図示の例では、高スループットスクリーニングシステム 1 0 0 は、例えば各作業周囲域内の複数のステーション場所を備えることにより、柔軟な構成を提供する。例えば作業領域 1 1 0 は、ステーション場所 3 8 0、3 8 5、3 9 0、3 9 5、4 0 0、4 0 5 を有する。作業領域 1 2 0 は、ステーション場所 4 1 0、4 1 5、4 2 0、4 2 5 を有し、一方、作業領域 1 3 0 は、ステーション場所 4 3 0、4 3 5、4 4 0、4 4 5、4 5 0、4 5 5 を有する。高スループットスクリーニングシステム 1 0 0 だけが選択数のステーション場所を規定しているが、各ロボットアームのリーチや選択された装置の大きさに依存して、前記数よりも多いか少ないステーション場所が任意に規定される。更に、特定の利用要件に依存して、ステーション場所は任意に追加、移動、又は除去される。

10

【0095】

プロセス工程を実施するための装置は通常、特定の利用要件に依存して選択される。選択後、各装置は、作業周囲域内の特定のステーション場所に指定される。例えば装置 2 2 5 は、ステーション場所 3 8 0 に指定され、一方、装置 2 3 0 は、ステーション場所 3 8 5 に指定される。

ステーション場所は、どんな装置が当該ステーション場所に配置されていても、同じ所に保留することができるので、高スループットスクリーニングシステム 1 0 0 を各種の特定要件に適應するように再構成するのは容易である。例えば図 3 を図 1 と比べると、図 3 では、新たなステーション場所 3 9 0 が規定され、また新たな貯蔵装置 2 3 2 を保持している。また図 3 では、ステーション場所 4 0 0 が化合物貯蔵装置 2 3 5 を定温器 2 3 7 に取り替えるように再構成されている。更に作業周囲域 1 2 0 では、ステーション場所 4 1 0 から定温器 2 9 0 が除去されている。したがって、高スループットスクリーニングシステム 1 0 0 は、いかなるステーション場所においても装置を追加、削除、又は取り替えるように任意に再構成される。領域又はロボットの向きの変化に適應するようにステーション場所を任意に追加又は除去すると有利である。これにより、システムは柔軟に再構成可能であるばかりでなく、作業の流れでの調節に適應するようにシステムを調節するのも容易である。

20

30

【0096】

他の一実施例では、ロボット作業周囲域は、図 8 に示すように、非直線処理システム 8 0 0 になり得る実質的にハニカム構成で配列される。この非直線処理システムで、検体プレート 8 1 0 は、例えば非直線的で例えば第一ステーション場所 8 1 5 から別のステーション場所 8 1 5 に移される。この機構は、サンプルホルダー、例えば検体プレート 8 1 0 を一連のステーションを経由するよりもむしろ最近接の適当なステーションに移動させることにより、システム全体のスループットを最適化する。非直線処理システム 8 0 0 は、複数の回転ロボット 8 2 0 を備えている。各ロボットは、ロボットグリッパ 8 3 0 を終点とする回転ロボットアーム 8 2 5 を有する。これらのロボットは、互いの回転リーチ 8 4 0 内に配置される。各ロボットグリッパ 8 3 0 の回転リーチ 8 4 0 は、円で境界を限定し、各ロボット 8 2 0 は、ロボットグリッパ 8 3 0 によって限定された円が数カ所で交差するように配置される。これらの交差点及び各ロボットグリッパ 8 3 0 の回転リーチ 8 4 0 の周りのその他の点には、ステーション場所 8 1 5 が設置される。ステーション場所 8 1 5 は、検体プレート 8 1 0 を受けるように及び / 又は検体プレート 8 1 0 上で方法又はプロセスを実施するように構成される。例えばいずれのステーション場所 8 1 5 も検体プレート 8 1 0 中のサンプルを任意に貯蔵、処理、及び / 又は検出する。ステーション場所 8 1 5 は、試薬の添加、PCR、精製、ろ過、洗浄、新たなプレートへのサンプルの移送、真空 / 加圧処理、光 / UV 露光、及び / 又はサンプルの除去 / 添加を実施するために任意に使用される。

40

50

【 0 0 9 7 】

図 8 に示す非直線処理システム 8 0 0 では、検体プレート 8 1 0 は、1つのステーション場所 8 1 5 から他のステーション場所に非直線的に移動し、これにより一層高いスループットが得られる。更にロボットアーム 8 2 5 及びロボットグリッパ 8 3 0 付き回転ロボット 8 2 0 の配列は、装置、例えば医療装置又は電子装置を効率的に組み込むためにも任意に使用される。プロセス工程は、時には硬化、温置、又はさもなければ一定時間必要とする方法で処理する装置を必要とするので、非直線処理システム 8 0 0 は、ステーション場所 8 1 0 の一部として、入れ子ステーションを任意に有する。これに対し、直線処理システムは、硬化中か、さもなければ処理中、直線通路を下降させる装置を必要とする。非直線処理システムでは、この装置はステーション場所 8 1 5 に残すことができ、次いで必要な時に、ロボットグリッパ 8 3 0 がこの装置を、システム内のいずれのステーション場所でもよい次の所望ステーション場所 8 1 5 に移動させる。このようにして、極めて効率的で高スループットの処理システムが得られる。

10

【 0 0 9 8 】

図 9 は、本発明の一例の高スループット処理システムを図示する。例えばシステム 9 0 0 は、3つの作業周囲域 9 0 2、9 2 0、9 4 0 を有する。各作業周囲域は、回転ロボット、例えば回転ロボット 9 1 6、9 3 6、9 4 6 と関連する。2つの移送ステーション、ステーション 9 1 8、9 8 3 は、領域の橋渡しに供与され、ここで作業周囲域 9 0 2、9 2 0、9 4 0 間の輸送が行われる。作業周囲域 9 0 2 は、3つのステーション場所、例えば 9 0 4、9 0 6、9 0 8 を有する。ステーション場所 9 0 4 は、化合物定温器 9 1 0 を備え、ステーション場所 9 0 6 は、化合物定温器 9 1 2 を備える。Tecan Miniprep のようなミニプレブ (mini prep) 装置、例えば装置 9 1 4 は、ステーション場所 9 0 8 に配置される。作業周囲域 9 2 0 は、3つのステーション場所、例えば 9 2 2、9 2 4、9 2 6 を有する。ステーション場所 9 2 2 は、アッセイプレート定温器 9 3 0 を備え、またステーション場所 9 2 4 は、Hydra 384 である装置 9 3 4 を備える。場所 9 2 6 には、Cartesian Synquad、例えば装置 9 3 2 が配置される。更に、両作業周囲域 9 0 2、9 2 0 の近くのステーション場所には、Hydra 作業ステーション装置、例えば装置 9 2 8 が配置され、ロボット 9 1 6 又はロボット 9 1 8 のいずれかにより接近可能である。したがって、この装置は、作業周囲域 9 0 2 中のサンプルプレートからサンプルのアリコートを作業周囲域 9 2 0 中のアッセイプレートに移送する移送ステーションとして機能できる。この目的には、Hydra の代りにピン器具も使用できる。作業周囲域 9 4 0 は、2つのステーション場所、例えば 9 4 2、9 4 4 を有する。ステーション場所 9 4 4 は、LJL Acquist プレート読み取り器、例えば装置 9 4 8 を備える。ステーション場所 9 4 2 は、本例では空で残っているが、どんな時でも、例えばこの装置を操作する前又は操作中に装置が任意に取り付けられる。

20

30

【 0 0 9 9 】

本発明では、その他、多くの実施例も有用である。例えば或るシステムは、次のように占有使用された 10 のステーション場所を任意に有する。2つの化合物ライブラリー、2つのプレート交換プラットフォーム又は移送ステーション、1つの定温器、2つの液体取り扱い装置、2つのプレート読み取り器、及び1つのミニプレブ装置。これらのステーションは、2つ又は3つの作業周囲域に任意に分割される。その他の組合せ、装置及び装置数も例えば以下に詳細に説明するような各種プロセスに任意に使用される。

40

【 0 1 0 0 】

図 10 は、上記 10 のステーション場所又は装置を有する構成に使用される制御ハードウェアを図示する。図 10 では、3つのロボットコントローラ、例えばコントローラ 1006、1008、1010 が、例えばあらゆる動作制御を取り扱うため、本システムの各ロボット 1 つに対し 1 つ使用した。各ロボットコントローラは通常、デバイスネット又はエサネット適合性である。プレート回転ラック及び定温器は各々、コントローラ、例えば第一回転ラックダイヤル 1000、第二回転ラックダイヤル 1002 及び定温器ダイヤル 1004 を有する。更に周辺ハードウェアの各ピースは、例えばデバイスネットへの R S

50

- 232 インターフェースと共に、それ自身のコントローラを任意に持っている。例えば符号 1014 で示した Tecan Mini Percep は、液体コントローラ 1016 及び RS-232 デバイスネットプロトコルコンバータ、例えばコンバータ 1038 を有する。同様に、符号 1018 で示した Hydra 96 及び符号 1022 で示した Hydra 384 に対しては、コンバータ 1040、1042 によりコントローラ 1020、1024 経由で制御される。液体取り扱い器も通常、それ自身の液体コントローラ、例えばコントローラ 1028 及びコンバータ 1044 付き Cartesian 液体取り扱い器 1026 を用いて制御される。プレート読み取り器、例えば 1030、1034 もコントローラ、例えばコントローラ 1032、1036 及び中央システムにコンバータ 1046、1048 経由で接続している。全てのコントローラは、例えばデバイスネット経由で、通常 Pentium III 600 Mhz 又は高速機であるスーパーバイザ PC 1012 にアクセスする。その他の制御ハードウェア及び装置の段取り (set up) も、提供したシステムに任意に利用される。上記の例は、以下に説明する方法に使用される多数の可能な例の一例にすぎない。

10

【0101】

II. 高スループット処理方法

本発明は、このようなシステムを用いた高スループット処理システム及び方法を提供する。一般に上記システムは、多数のサンプルを例えば同時に又は連続的に処理するために使用される。処理とは通常、スクリーン、試験、又は建設等のことを云う。例えば効能のため、医薬品候補のライブラリーを任意にスクリーン又は試験するか、或いは電子又は医療装置を建造する。通常のプロセスは、多数の生化学的又は化学的化合物をスクリーンする工程を含む。

20

サンプルは通常、回転ロボットによりシステム中を輸送される、マイクロエルプレート、検体プレートのようなサンプルホルダーに含有される。例えばロボットは、第一作業周囲域の貯蔵モジュールからサンプルプレートを検索し、このサンプルホルダーを処理のため、第二作業周囲域に輸送し、次いで検出及び分析のため、第三作業周囲域に輸送する。

【0102】

所定のプロセスで実施する工程の順序は通常、例えばオペレータによって特定される。この工程順は、システムを通る直線路に従う必要はないし、またシステムの各装置を連続的な状態で含む必要もない。本発明の各装置は、必要に応じて任意にアクセスされ、またこれらの装置は非連続的又はランダムな順序で任意に使用される。例えばサンプルホルダーは、第一装置から第二装置に任意に輸送し、次いで例えば第四装置で、検出前に更に混合又は温置を実施するため、再び第一装置に戻す。また、サンプルホルダーをシステム中に輸送するために従った順序は、システム使用の都度、同じである必要はない。この順序は変化可能で、通常、各アッセイの開始時に例えばオペレータにより指令される。更にアッセイの事態を受け取ると、オペレータはこのアッセイを任意に変え、この情報に応じてサンプルホルダー用の新たな通路を指令する。

30

【0103】

一実施例では本発明は、多数のサンプルをスクリーンするために使用する。スクリーンは通常、多数の検体プレート上に実施する試験であり、複数の工程を含んでもよい。スクリーンは通常、所定の 1 セットの検体プレート上で規定の方法を操作することにより行われる。本発明の高スループットシステムを用いて、先例のない新規な量のサンプルは任意に、同時に、連続的に又は平行して処理、スクリーンされる。スクリーニング用サンプルとしては、化学実在物のライブラリー配列、例えば小分子、組合せ (combinatorial) 化学的化合物、合成物、天然産物、抽出物、医薬品又は医薬品候補、核酸、短いオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、一本鎖 DNA、RNA、二本鎖 DNA、RNA、RNA/DNA ハイブリッド、三重鎖、野性型及び合成蛋白質のような蛋白質状物質、ペプチド、天然品及び合成品の両者、抗体、Fab 断片、抗体エピトープ、拘束 (constrained) ペプチド、蛋白質断片、主陰性 (dominant-negative) 及び主陽性の (dominant-positive) 蛋白質、

40

50

突然変異の蛋白質、合成変性蛋白質等や、発現配列エレメント、例えば真核及び原核発現カセット、レトロウイルス、アデノウイルス、CMV、SV40、Tn10ドライブした全長(d r i v e n f u l l l e n g t h) cDNA、DNA断片、ペプチド、途切れたペプチド等がある。例えば遺伝子発現を調節する(m o d u l a t e)二本鎖RNA分子(RNAi)法に関する情報についてはPCT出願公開PCT/US98/27233(WO99/32619)参照。

【0104】

これらのスクリーン用サンプルは、実験室又は工学的機関(e n g i n e e r e d o r g a n i s m)から誘導された合成物や、天然産の種から得られ、抽出され、クローニングされ、又は発現されたものから任意に誘導される。天然産の種としては、限定されるものではないが、哺乳類種(例えば人間、マウス、ラット、兔、羊)、真核生物、例えばD r o s o p h i l a、イースト、C . e l e g a n s、原核生物、例えば細菌の菌株、及び植物、特に例えば藻類、アロエベラ(v e r a)及びアラビドプシス(a r a b i d o p s i s)がある。更に、本システムは、組織全体、特にミクロ組織、中でも細菌、イースト、c . e l e g a n s、及びマラリア、ウイルスのような寄生動物(即ち肝炎、その他のf l a v i r i d a e、レトロウイルス、アデノウイルス、及びv i r o i d)のスクリーンに有用である。一実施例では本発明は、特定の生物学的試験又はアッセイに対するこれら組織又は実在物の組合せの影響を試験するため、連続的又は平行してこれらの組合せをスクリーンする。

【0105】

この方法では、いかなる種類のスクリーンも本発明内にあると考える。特に拮抗体/反拮抗体、天然及び合成物、例えばG-蛋白質結合受容体、キナーゼ、プロテアーゼ、ホスファターゼ、及び転写;細胞、神経、肝臓、腫瘍の細胞分化、及びレトロ分化の拮抗体/反拮抗体;ウイルス及び寄生虫の進入、複製、排出、及び病因の拮抗体/反拮抗体;免疫細胞活性化、不活性化、エネルギー、移動、又はアポトーシスの拮抗体/反拮抗体;及び免疫学、心臓血管、信号伝達生物学、代謝疾患、糖尿病、骨粗しょう症、及び例えば細胞を含まない、細胞及び組織標的を用いて、合成的かつ工学的レポータの読み出しにより決定されるようなその他の疾患領域に重要な蛋白質-蛋白質相互作用の拮抗体/反拮抗体用のスクリーンである。

【0106】

特定スクリーン用の上記システムを用いる方法、例えば以下に詳細に説明するスクリーンの設計及び実施方法に記載されている。本発明のシステム及び方法を用いて任意に実施する各種のスクリーンについての情報は、例えば“ I d e n t i f i c a t i o n o f C e l l u l a r T a r g e t s f o r B i o l o g i c a l l y A c t i v e M o l e c u l e s ”と題する2001年3月12日出願のUS SN 60/275, 266、“ C h e m i c a l a n d C o m b i n a t o r i a l B i o l o g y S t r a t e g i e s f o r H i g h T h r o u g h o u t p u t G e n e F u n c t i o n a l i z a t i o n ”と題する2001年3月12日出願のUS SN 60/275, 148、“ C e l l u l a r R e p o r t e r A r r a y s ”と題する2001年3月12日出願のUS SN 60/275, 979、及び“ G e n o m i c s - D r i v e n H i g h S p e e d C e l l u l a r A s s a y s ”と題する2001年3月12日出願のUS SN 60/275, 070参照。例えばUS SN 60/275, 070には、遺伝子調節領域を識別し、遺伝子調節領域を作るように設計したスクリーンが記載される。US SN 60/275, 148には、各種機能、例えば疾患に関連した機能性用遺伝子のスクリーニング方法が記載される。

【0107】

A. 高スループットシステム用プロセスの設計

前述のように、ここに提供したシステムは、各種の異なるプロセス、例えば以下に詳細に説明するスクリーニングプロセスに任意に使用される。一般にシステムは、プロセスを規定するモジュラーアプローチに依存する。このようなアプローチは、スクリーンの展開を

10

20

30

40

50

論理的に可能にするばかりでなく、方法モジュールの再使用性を容易にし、システムの迅速な再構成をサポートする。方法のモジュール展開は、プロセス工程を規定する際、実質的な柔軟性を与え、工程及び方法の再使用を容易にする。したがって、図4は、例えば高スループットスクリーニングシステム用のソフトウェアアーキテクチャを図示する。その他の工業も他の高スループットシステムの配列から任意に利益を受ける。図示の実施例は、主として生物工学又は生物医学工業のためのスクリーン操作に向けたものである。例えば図4は、スクリーン470が含まれ、方法モジュール490での情報とシステム可変モジュール495ととの組合により規定されることを示している。

【0108】

通常、方法はモジュール方式でも規定され、例えば規則及び指令を用いて個々のプロセス工程を規定し、かつ組織化する。更に詳しくは、1個のサンプル上で方法を実施すべきであるかのように、方法が規定される。これは、方法の規定を簡素化する。好ましくは、方法の工程を規定した後、オペレータは、この方法が操作すべき複数のサンプルプレートを示す。同様にして、オペレータは、この方法が操作すべきではない1つのプレート又は一連のプレートを規定する。これによりオペレータは、コントロールプレート用又は除外プレートとして選択したプレートを規定できる。したがって、方法及び選択を規定することは、論理的かつ効率的なプロセスである。

【0109】

スクリーンは通常、1つの方法又は複数の方法の組合せにより規定される。例えば図4のスクリーン470では、方法490は1セットの個々の工程520を規定する。好ましくは各工程は、1つの方法で別々の段階であり、普通、特定の装置と関連している。これらの工程は通常、特定の装置上で操作するので、この方法も特定の装置コマンド530を任意に組み入れる。一実施例では、これらの工程は、特定群の機器に対し操作するように規定する。例えば、複数の工程を“100n1を分配する”又は“500n1を吸引する”ように構成できる。したがって、各工程は通常、一群の機器から特定の所望機能性をアドレスするように規定する。方法の実施中、1つの装置駆動、例えば装置駆動505は、実際にシステム中に構成した特定モデルの器具を駆動するのに必要な低レベルのコマンドを発生する。

【0110】

例えば図5は、例えば定温器用の工程を規定するための一例の入力スクリーン、スクリーン600を示す。このスクリーンは、図式利用者インターフェースを使用するので、オペレータは、温置時間610、設定620、従属性(dependency)630、及び警報器640を容易に規定できる。

複数の工程520は、例えばこれらの工程を連続的に実施するため1つ以上の工程表、例えば工程表545に任意に組合せたり配列する。しかし、連続順序は、システムでの装置の物理的機構により指示した所定の順序に従う必要はない。この順序でいずれの装置もこの点にもアクセスするので、システムの物理的機構よりもむしろ、アッセイだけを工程表の順序に指示できる。

更に、1つの工程の開始又はペースは、1つ以上の他の工程の結果に任意に依存する。したがってこの方法は、従属性535に表明できる。このようにして、工程表は、不可欠な従属性が満足されるまで任意に中断又は一時停止する。これは方法の規定を簡素化するばかりでなく、複数の工程を平行して操作し、これによりスループット効率を向上することも可能である。

【0111】

更に、いかなる数のスクリーン及び/又は方法も同時に、連続的に、又は平行して任意に行われる。例えば本発明の高スループットシステムは、同時に多数の方法を操作する3つのスクリーンを、例えば平行して任意に実施する。例えばオペレータは、特定の複数の工程について優先順位のあるこれら3つのスクリーンを任意に規定する。例えばオペレータは、スクリーンIを開始させる。スクリーンIは、分配工程で始まり、次に温置工程、別の分配工程、別の温置工程及び検出工程を実施するものである。スクリーンIIは、分配

工程、別の分配工程、温置工程、吸引工程及び検出工程を含む。スクリーン I I I は、分配工程、検出工程、分配工程及び別の検出工程で終わる。

【 0 1 1 2 】

コントローラシステムは通常、各スクリーンにプログラムした優先順位を保持するため、ロボット及び / 又はロボットコントローラを調整する。例えば検体プレート A は、スクリーン I で任意に温置中である。これと平行して、検体プレート B は、スクリーン I I で分配工程及び他の分配工程を受け、更に現在、検体プレート A で占有使用されている定温ステーションを待たなければならない。コントローラシステムは、検体プレート A が温置を終了するまで、適当なロボットコントローラに対し、検体プレート B を一時的保持領域に移動するよう指令する。こうして、スクリーン I I I を受ける検体プレート C は、先にスクリーン I I で検体プレート B に占有されていた分配ステーションを利用できる。その結果、多数のスクリーンが同時に運行 (r u n) するので、最小の人の介入でシステム全体の効率及びスループットを最大にする。

10

【 0 1 1 3 】

再び図 4 において、方法 4 9 0 は、複数の工程を個々の計器装置上で実施するばかりでなく、複数の検体プレートを計器装置間、作業周囲域間、及び保持領域から保持領域へと移動させる責任もある。したがって、方法 4 9 0 は、移動 (m o v e) / 位置情報 5 5 0 を含んでいる。図 6 は、移動工程を規定するための好ましい入力スクリーン、スクリーン 6 8 0 を図示する。グラフィカル入力スクリーンにより、利用者は、プルダウンメニューから装置 6 8 5 “ から ” を選択し、また別のプルダウンメニューから装置 6 9 0 “ に ” に選択することができる。好ましくは従属性 6 9 5 は通常、この移動が起きる前にこれら従属性を必ず満足させるように設定する。移動は通常、いずれの装置のステーション場所に関係なく、装置から装置へと規定される。その後にはやっとこの方法がコンパイル又は実行されるので、システムは、物理的場所を各装置と関連付けてロボットの移動を決める。したがって、装置の物理的場所は、規定の方法に影響を与えることなく有利に変化できる。

20

【 0 1 1 4 】

更に、多くのサンプルは、時間、温度、及び湿度に敏感なので、処理時間は通常、モニターされる。したがって方法 4 9 0 は、デフォルトを又は規定されたタイムスライスを考慮する。タイムスライス 5 2 5 は、検体プレートが装置間の過渡期にあり得る最大時間を規定する。例えばタイムスライスを 5 分に設定すれば、検体プレートが装置間を輸送中であり得る最大時間は 5 分となる。この時間を越えると、エラー条件が発生し、検体プレートは拒絶と識別される。好ましくはこのエラー条件は、オペレータ警報器を駆動させる。或いは、拒絶された検体プレートは、例えば入れ物に移すか、処分する。

30

【 0 1 1 5 】

スクリーンは、システム変数、例えば図 4 の変数 4 9 5 中に捕捉した情報を任意に考慮する。例えばプレート記述 5 5 5 は、システム中でどの検体プレートが活動しているかを規定し、例えばこの情報を中央の目録に記録し、更に、検体プレートを、存在すれば特定のバーコードと関連付ける。プレート記述 5 5 5 は、エディタ 5 6 0 を用いて変更できる。プレート記述は、ウエルの数やプレートの寸法のような情報も含んでいる。プレート記述 5 5 5 を編集することにより、オペレータは任意に、システムに新たなプレートを導入するか、又は特定のプレートをシステムから除去することを要請する。更にオペレータは、使用すべき或る範囲のプレートを設定するか、又はこれらのプレート上からプレートを検索する場所を設定することにより、特定のスクリーンにどの検体プレートを使用しているかを規定する。

40

【 0 1 1 6 】

システム変数 4 9 5 もシステム構成テーブル 5 6 5 を任意に含有する。好ましくはシステム構成テーブル 5 6 5 は、特定のステーション場所を特定の装置に関連付ける。したがってシステム構成テーブル 5 6 5 は、装置を物理的な場所に論理的に関連付ける。好ましい実施例では、工程は通常、論理的に識別される装置上で操作するように規定する。装置が同じ論理的識別子で一貫して識別される限り、この装置はいかなる利用可能な物理的場所

50

にも物理的に配置できる。このようにして、方法を攪乱したり、或いは新たなスクリーンを展開することなく、装置を新たなステーション場所に迅速かつ効率的な状態で移動できる。

【0117】

装置は、例えば第一物理的ステーション場所から第二物理的ステーション場所に物理的に任意に移される。例えば図3に図示するように、ステーション場所425にある貯蔵装置295は、作業ロボット140に対し例えば180度で例えばステーション場所425に任意に移される。システム構成テーブル565の編集は、例えば現在、ステーション場所410を装置295と関連付ける物理的变化を記録する。システムコントローラは、なおこの装置を同じ論理的識別子で識別し、しかも物理的ステーション場所は識別しないので、プロセスは普通、新たなスクリーンを展開する必要なく進行する。システム構成テーブル565を使用すると、ここに開示した高スループットスクリーニングシステムの構成の柔軟性及び容易性が改善される。或いは、構成テーブルを使用しない。その代り、各装置は、これと関連する1セットのデカルト座標軸(Cartesian coordinate)を有し、またシステムは、機器の移動時はいつでもこの装置と関連する1セットの点で再プログラムされる。こうしてロボットは、特定の場所に新たな装置を加える都度、任意に再プログラムされ、規定されたステーション場所は必要としない。

10

【0118】

一実施例では、いったん方法、プレートセット、及びシステム変数によってスクリーンが完全に識別されると、方法はコンパイルされる。コンパイルプロセス中、システムコントローラは、好ましくは方法及び利用した装置について多くの品質チェックを実施する。例えばコンパイラは、システムがこの提案方法に十分な定温器容量を有することをチェックする。好ましくはコンパイラは、循環的(circular)、対立的(conflicting)、又は不適切な(irrelevant)工程従属性についてチェックするばかりでなく、平行して操作できる工程を認識することにより、この方法の最適化も実施する。またコンパイラは、この方法で特定され、システムに存在する全ての装置を確認し、また各装置についてのステーション場所を決定する。したがって、各装置の物理的場所を知ることにより、ロボットの必要な動作を計算し、順番に配列する。方法中にエラーが発見されると、オペレータに通知され、コンパイルは任意に中止される。

20

【0119】

方法が適切にコンパイルすれば、スクリーンは、実行用スケジュール475に纏める。例えばスケジュールは、識別した検体プレート上で適当な方法を実行させ、特定の利用要件に従ってデータを収集し、報告する。更にいったん工程、方法、スクリーン、及びスケジュールを規定すると、例えば新たなスケジュールを容易に展開させるため、これら工程等は再配列、再使用される。

30

また図4において、ソフトウェアアーキテクチャは、入力-出力制御465も有する。入力-出力制御は、計器装置駆動器505を用いた個々の計器装置との物理的接続及び論理的通信を有する。また入力-出力制御は、ネットワーク又は中央システム515に戻す他のリンク、及びオペレータへの通信を有する。オペレータへの通信は、オペレータコンソール及びオペレータ警報器を任意に有する。また本発明は通常、他の装置又はシステムに

40

【0120】

またソフトウェアアーキテクチャ460は、スクリーニングシステム内での時折発生するエラーを解釈する。便宜上、エラーは、ブロック500に示すように、ハードエラー570又はソフトエラー580として分類する。例えばロボットグリッパが3回試行後も検体プレートに結合できなかった場合、ソフトエラーが発生し得る。その他のソフトエラーとしては、流体取り扱い装置中での少量(low)流体、及び定温器での範囲外の湿度又は温度が挙げられる。一実施例では、このようなソフトエラー故障は、オペレータの注意を必要とするが、プロセスを中止するか又は1つ以上の検体プレートを拒絶することを保証

50

しない。したがって、ソフトエラーを検出すると、好ましくはシステムは、例えばオペレータに、ページングに従ってページングするか又は警告ライト音声信号を作動させることにより、オペレータに通知する。

【0121】

しかし、提供された高スループットスクリーニングシステムは、ハードエラー570を経験してもよい。ハードエラーは通常、グリッパの破損、ロボットの損傷、又は操作中、プロセスにかなり影響を与えるような何らかの事態のような大きいシステム損傷を含む。例えば流体ウエルの走行乾燥又は自動化計器装置の1つにより報告された重大なエラーは、ハードエラーを発する。ハードエラーを検出すると、システムは、好ましくはオペレータ警報器を用いてページング又は視覚及び音声警報器によりオペレータに通知する。或いはシステムは、1つ以上の検体プレートに拒絶し、例えば処分ステーション中でこれらを処分する。

10

【0122】

好ましくはページング規則は、オペレータ通知の段階的増大順序を規定する。例えばページング規則は通常、ソフトエラーについては1人以上の下位のオペレータに通知するが、ハード故障については上位のオペレータ又は責任者に通知する旨、規定する。他の例では、ページング規則は、オペレータが所定の時間内で応答しなければ、他のオペレータがページングするように、時間従属性を含む。ページング規則は、特定の利用要件に従って任意に調節し、構成する。

図7に、スクリーニングプロセスの規定方法700を示す。一般にスクリーンの規定方法は、プロセス方法の規定705、検体上で該規定方法を実行すべき1セットの検体プレートの選択710、及びスクリーンのスケジュール作成715の工程を含む。

20

【0123】

図7に示すように、ブロック705内の方法は、装置工程の作成720、移動工程の作成725、並びに装置工程及び移動工程の1工程表への編成(arrange)730によって規定される。ブロック735は、いずれかの順序従属性を規定する。ブロック740は、複数の特定装置をそれぞれのステーション場所と関連付ける。ブロック705の方法を規定する際、代りの工程が任意に使用される。方法をブロック705に規定した後、ブロック745に示すように、この方法を任意にコンパイルする。方法のコンパイル工程は通常、ブロック750に示すように、一層効率的に操作するため、この方法を最適化する。更に、コンパイル工程は、好ましくは循環的、冗長、及び不適切な従属性のような従属性エラー755をチェックする。またコンパイル工程は通常、ブロック760に示すように、利用した全ての装置がシステムに有用であることをチェックする工程を含む。好ましくはスクリーンの規定方法700は、複数のスクリーンを規定するモジュール的かつ階層的方法を提供する。本発明方法は有利に、効率的なスクリーンを展開し、再使用可能な方法を提供し、また変化する生産要件に適合する高スループットを容易に構成又は基準化(scale)する。

30

プロセス及び/又はスクリーンを設計する上記方法を用いることにより、大量の化合物が正確で信頼性があり、かつ効率的に比較的短時間で任意に試験される。例えば約500,000のサンプルが約1日~約4日で処理される。例えば前記システムと併用するため、前述のように設計した具体的プロセスを以下に詳細に説明する。

40

【0124】

B. 具体的なスクリーニングプロセス

一実施例では、各装置が好ましくは独特で個性的な論理識別子と相関関係にある分配装置、定温器、及び検出器のような複数の分析装置を組合せて各種ステーション場所に設置する。いかなる大きさの検体プレートも任意に使用されるが、1,536ウエルプレートのようなマルチウエル検体プレートをロボットで自動的なやり方で処理する。特定の例では、T-細胞活性化拮抗剤スクリーンを実施する。分配装置は、ロボットにより検体プレート中にJurkat細胞をプレート1個当たり約1~2分の速度でプレートする。いったんロボットにより他の1つの作業ステーションに輸送してから、別の1つの分配装置がこ

50

これらの検体プレート中に約 $50 \mu\text{l}$ の液体を分配する。引き続き複数の分配工程及び1つの温置工程後、検出器がこれらの検体プレートを分析する。この方法を用いて、約7000の化合物を約70分内でT-細胞活性化用に任意にスクリーンする。上記利点による利益を容易にかつ都合良く得るため、この実施例は更に、市販の複数の分析装置を本発明に統合した例を図示する。具体的なプロトコールを以下に示す。

【0125】

ホテルへのプレートの装荷

オペレータは通常、プレート貯蔵領域に、試験化合物を含有する複数のマイクロプレートを装荷する。次にオペレータは通常、これらのプレートを適当な定温器又は化合物貯蔵ホテルに装荷するため、プロトコールを例えばスーパーバイザーPCに入力する。ロボットは個々に、プレート貯蔵領域から複数のプレートを取って、適当な定温器又はその他の区画、例えば図9の貯蔵区画910、912に装荷する。作業周囲域関連ロボットは、装荷すべきプレート上のバーコード及びプレートのホテル場所を全て走査する。

10

【0126】

プレートの複製

空の標的プレートを、例えば再び図9の作業周囲域940中の第一プレート貯蔵領域に装荷する。オペレータは、このプロトコールを書き込んで、複製すべき特定のライブラリープレートを一覧表にする。作業周囲域902内のロボットは、上記ホテルから化合物プレートを取って、384 Hydra 928のテーブル上に載せる。作業周囲域940内のロボットは、このプレート貯蔵領域から空のプレートをステーション983に移し、ここから作業周囲域920内のロボットは、空のプレートを384 Hydra 928のテーブル上に移動させる。Hydraは、洗浄リザーバーから所定量のDMSOを吸引して、この空(標的)プレート中に分配する。Hydraは、供給源プレートから所定量の化合物を吸引して、標的プレート中に分配する。これらの供給源及び標的プレートは、384 Hydraから取り除かれて、例えば作業周囲域902中の定温器910、912のような適当な定温器又はホテルに戻される。

20

【0127】

化合物採取 (picking)

オペレータは、ライブラリーから検索すべき特定の化合物及び容量を例えばスーパーバイザーPCに入力する。空のマルチウエルプレートを図9の定温器930中に装荷する。ロボットは、これらの標的プレートの場所及び存在を確認するため、プレート上の全てのバーコード及びホテル場所を走査する。作業周囲域920内のロボットは、ホテルから空のプレートを取ってCartesian液体取り扱い器932上に装荷する。作業周囲域902内のロボットは、ダイヤル上のホテルから適当な化合物を取って、移送ステーション918上に置く。作業周囲域920内のロボットは、この移送ステーションからプレートを取ってCartesian液体取り扱い器上に装荷する。

30

【0128】

このCartesianは、化合物プレートの適正 (correct) ウエルから所定量の液体を吸引して、標的マルチウエルプレートに移送する。この化合物(供給源プレート)は、Cartesianから除去され、移送ステーション918上に戻される。化合物プレートは、ロボット916により移送ステーションから除去されて、適当なホテル又は定温器中に戻される。所望数の標的化合物を拾い上げた(又はプロトコール完了)後、標的マルチウエルプレートは、Cartesianから取り出して、別途に使用するため、ホテル又はその他のプレート貯蔵領域(例えば定温器912)内に装荷する。

40

【0129】

細胞の分配

1536ウエルアッセイプレートを定温器930内に装荷する。ロボット936は、定温器から空の1536ウエルアッセイプレートを取り出して、Cartesian 932上に置く。細胞をこの1536ウエルアッセイプレートの複数のウエル中に例えば約30秒のサイクル時間で分配する。ロボット936は、Cartesianからプレートを取っ

50

て、定温器内に戻す。このプロセスは、135のプレート全てについて任意に繰り返す。

【0130】

化合物の添加

本実施例では、ライブラリープレートホテルに約540の化合物プレートが存在する。ロボット916は、ライブラリーホテルから1つのライブラリープレートを、作業周囲域902、920間の移送ステーションとして機能するHydra96Ultra928に装荷する。ロボット936は、定温器930から1536ウエルアッセイプレート（細胞を有する）を取ってHydra96Ultra928上に装荷する。液体を384化合物プレートから例えば96-分配器ヘッドを用いて4回吸引し、1536ウエルアッセイプレート中に分配する（4回の洗浄、並びに4回の吸引及び分配を終えるのに約3分かかる）。ロボット936は、Hydraからアッセイプレートを取り出して、定温器930内に戻す。ロボット916は、Hydraから化合物プレートを取り出して、ライブラリーホテル912内に戻す。通常、ロボット936、916は、135のアッセイプレート及び540の化合物プレートの全部をHydra96Ultraに入れ、出しする。

10

【0131】

温置

アッセイプレートは通常、例えば結像のため除去する前に、約4時間（+又は-10%）温置する。したがって、プレートは通常、化合物がアッセイプレートに分配されている間、読み取り器に移動中である。

【0132】

試薬の分配及びプレート読み取り

定温器930から1536ウエルアッセイプレートを取り出して、Cartesian932内に装荷する。このアッセイプレート中の1536ウエルの各々に1つ以上の試薬を分配する（約45秒）。ロボット936は、Cartesianからプレートを取り出して、材料取り扱いダイヤル983上に装荷する。材料取り扱いダイヤルは、作業周囲域920からこのアッセイプレートを作業周囲域940に輸送する。作業周囲域940内のロボットは、この移送ステーション（この場合は、材料取り扱いダイヤルである）からプレートを取り出して、プレート読み取り器948中に装荷する。プレートは、好ましくは試薬の分配後、約30秒未満で読み取り器に装荷する。プレートを読み取る（約5分）。プレートの読み取り後、ロボット946は、定温器からプレートを取り出して、材料取り扱いダイヤル上に戻す。材料取り扱いダイヤルは、作業周囲域940からプレートを作業周囲域920に輸送する。作業周囲域920内のロボットは、この終了したアッセイプレートを定温器に戻す。このプロセスは通常、約135のアッセイプレートの各々について繰り返す。

20

30

【0133】

運動（kinetic）プレート読み取り器を所望するならば、ロボットは、更なる温置時間（times）後、プレートをプレート読み取り器に任意に戻す。例えばロボット936は、定温器からプレートを取り出して作業周囲域940内のホテル中に装荷する。30分後、ロボット946は、作業周囲域940内のホテルからプレートを取り出して、プレート読み取り器948中に戻す。プレートを読み取る（約1分）。プレート読み取り後、ロボット946は、定温器からプレートを取り出して、作業周囲域940内のホテル内に装荷する。更に30分後、ロボット946は、作業周囲域940内のホテルからプレートを取り出して、プレート読み取り器に戻す。プレートを読み取る（約1分）。プレート読み取り後、ロボット946は、プレート読み取り器からプレートを取り出して、材料取り扱いダイヤル983上に戻す。材料取り扱いダイヤルは、細胞作業周囲域940からプレートを作業周囲域920に輸送する。

40

【0134】

分配機器プロセスの展開

オペレータは通常、5 μ lの細胞を1つの1536ウエルプレート中に分配する旨、プロトコールに書き込み、次いで手動で1つ以上の1536ウエルマイクロプレートを、Car

50

t e s i a n 作業ステーションを有するテーブル上に装荷する。この作業ステーションは、自動的に複数の細胞を 1 5 3 6 ウエルプレート中に分配するものである。オペレータは任意に、手動でプレートを取り出して、視覚的にこれを探査する。次にプレートは通常、手動でプレート読み取り器中に装荷して読み取る。引き続きプレートは通常、例えば手動で取り出す。

【 0 1 3 5 】

本発明が限定ではなく、例示の目的でこの説明中に提示した実施例以外でも実施可能であり、かつ特許請求の範囲によってのみ限定されることは当業者ならば理解されよう。この説明で討議した特定の実施例のための均等物も同様に本発明を実施できることが注目される。

10

以上の本発明は、明確性及び理解の目的で若干詳細に説明したが、当業者ならばこの開示を読むことにより形式及び詳細の変化が本発明の真の範囲から逸脱することなく、なし得ることは明らかであろう。例えば上記に説明した技術及び装置は全て種々の組合せで使用できるし、また本発明をその他に使用することも解釈できる。特に、その他の高スループットプロセスに本発明は利用できる。また本発明は、各種の電子装置、医療装置、又は多数のアッセンブリー工程を必要とするその他の装置のアッセンブリーに任意に採用される。更に本発明は、医学的試験、化学合成、又はその他、多数のいかなるプロセス方法を実施するためにも使用できる。

本出願で引用した全ての刊行物、特許、特許出願、又はその他の文献は、各個別の刊行物、特許、特許出願、又はその他の文献が、あらゆる目的で援用されるように個々に述べているのと同じ程度に、あらゆる目的で本出願に援用した。

20

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明に従って作製した一例の高スループットスクリーニングシステム図である。

【図 2】例えば図 1 に示すような高スループットスクリーニングシステム用の通信リンク図である。

【図 3】図 1 に示すような高スループットスクリーニングシステム用のステーション場所を示す図である。

【図 4】本発明によるソフトウェアアーキテクチャを示すブロックダイヤグラムである。

【図 5】本発明方法での工程を規定するための入力スクリーンを図示する。

30

【図 6】本発明方法での移動を規定するための入力スクリーンを図示する。

【図 7】本発明によるスクリーンの規定方法を図示するブロックダイヤグラムである。

【図 8】本発明による非直線的処理システムのステーション場所を示す図である。

【図 9】本発明の一例の高スループット処理システムを図示する

【図 10】図 9 に示すシステム用の通信図を示す。

【図 11】図 11 A ~ 11 D は、各々、再プレート法に有用な特有のマーカ含有する 4 つの 9 6 - ウエルプレートを図示する。

【図 12】図 12 A 及び 12 B は各々、図 11 の 4 つの 9 6 - ウエルプレートの内容物を含有する高ウエル密度プレートを図示する。

【図 13】図 13 A、13 B 及び 13 C は、それぞれ精密調整に有用なマルチウエルプレートの上面図、側面図、断面図である。

40

【図 14】例えば図 13 に示すように、調整タブがマイクロウエルプレートの内壁と接触している、操作中の位置決め装置を図示する。

【符号の説明】

2 0 5、2 1 0 サンプルホルダー

1 0 5、1 1 5、1 2 5 作業周囲域

1 4 0 回転口ポット

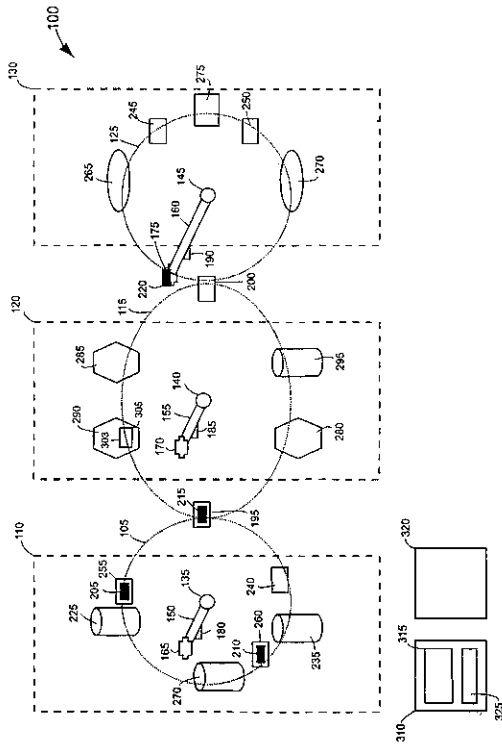
1 0 5、1 1 5、1 2 5 作業周囲域

1 9 5 移送ステーション

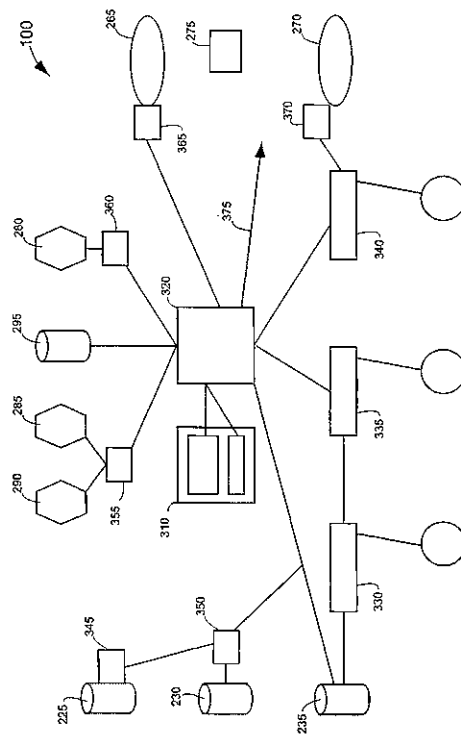
3 8 0、3 8 5、3 9 5、4 0 0、4 0 5 ステーション場所

50

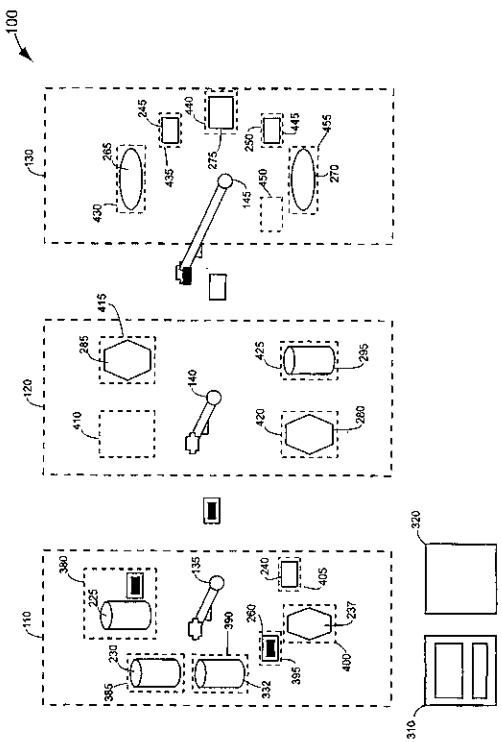
【図 1】



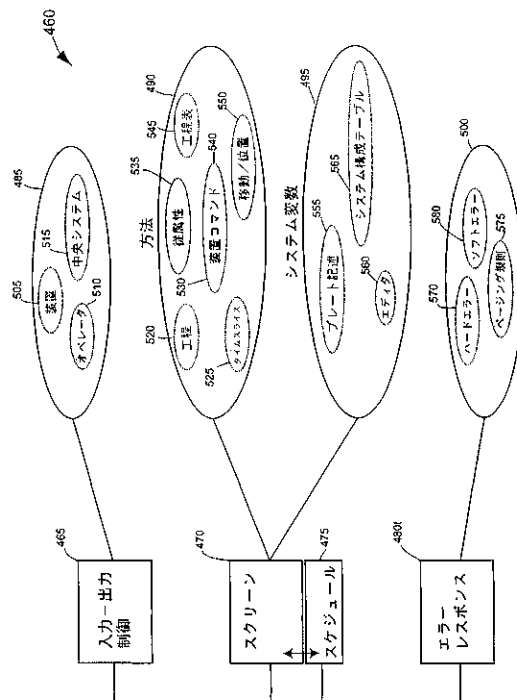
【図 2】



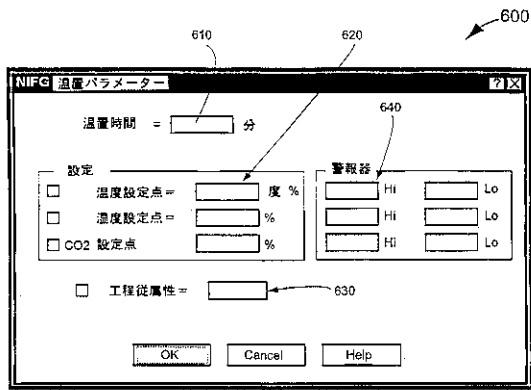
【図 3】



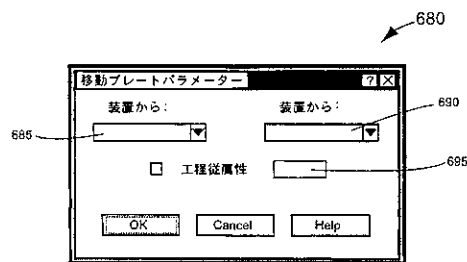
【図 4】



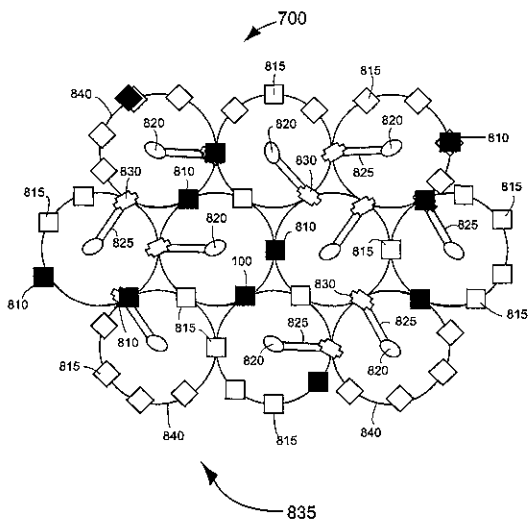
【図 5】



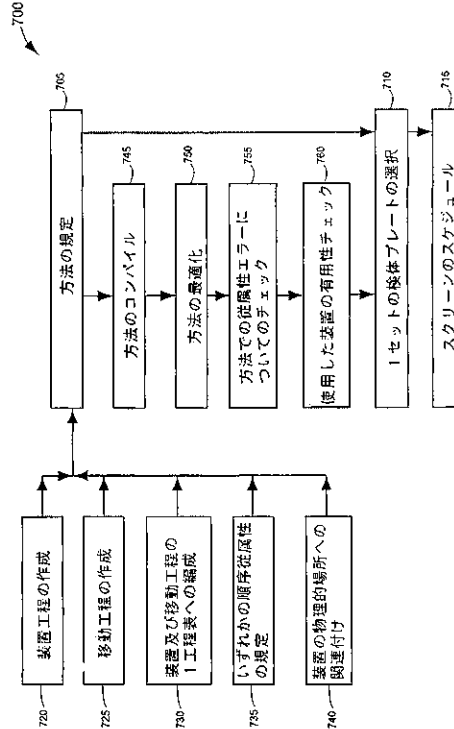
【図 6】



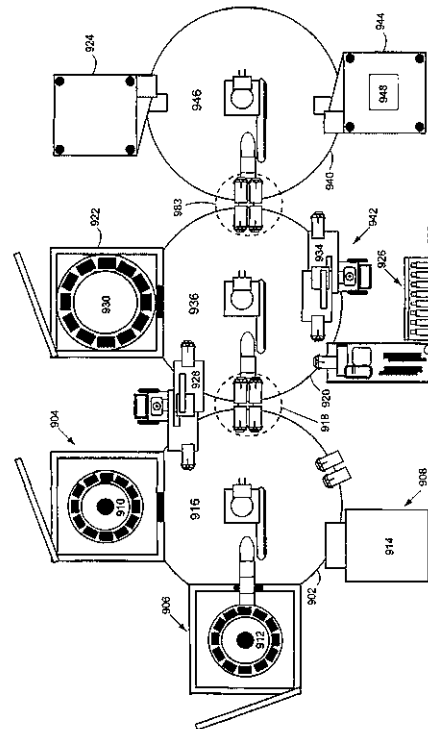
【図 8】



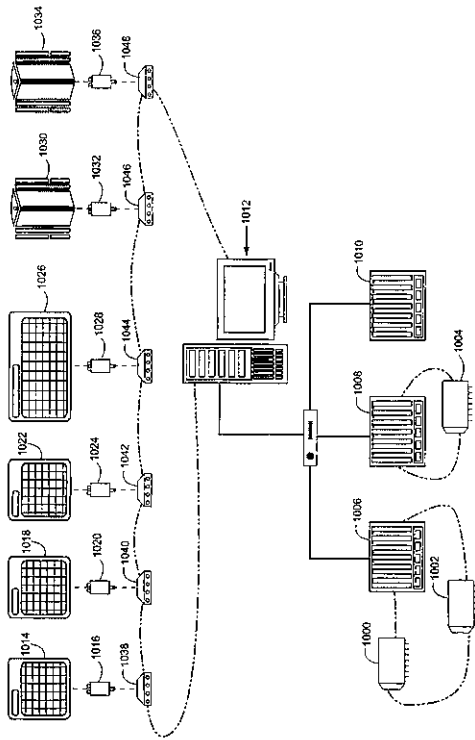
【図 7】



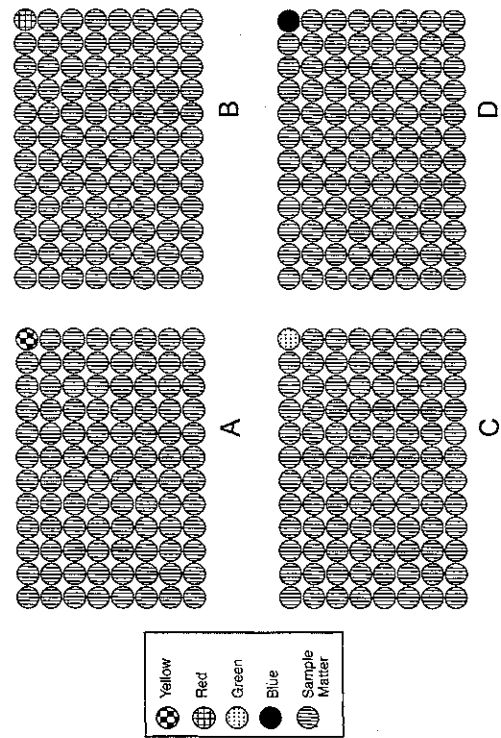
【図 9】



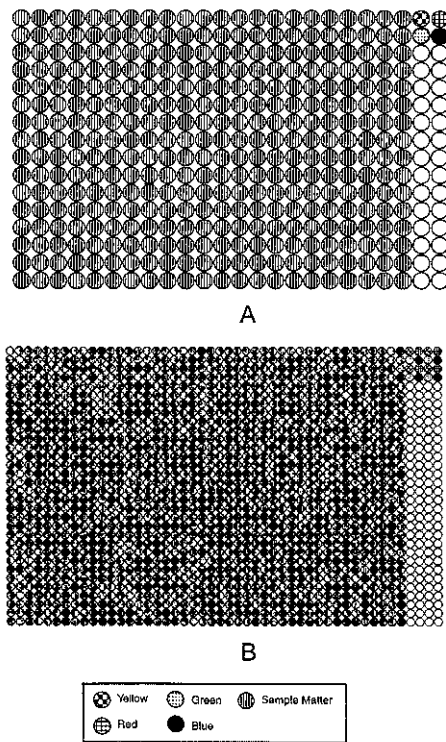
【図 10】



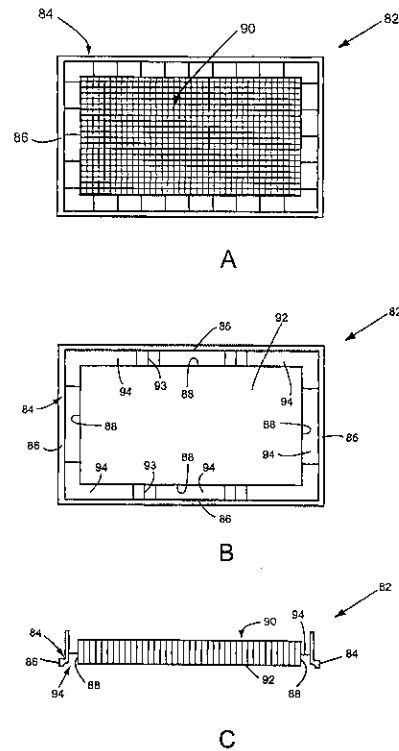
【図 11】



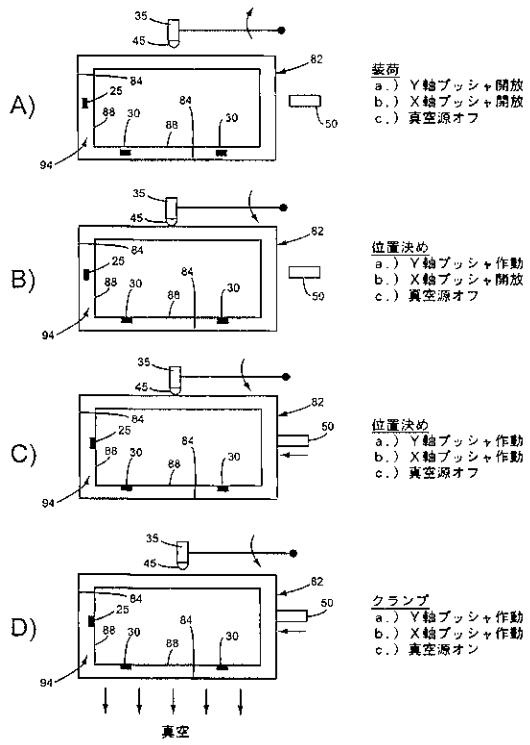
【図 12】



【図 13】



【図 14】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/31747 A1(51) International Patent Classification: **G06F 19/00**,
G01N 35/10, 31/00, 35/02

(21) International Application Number: PCT/US01/32454

(22) International Filing Date: 15 October 2001 (15.10.2001)

(25) Filing Language: English

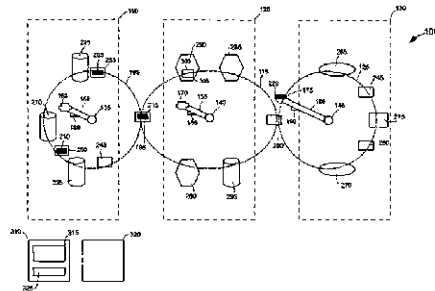
(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 13 October 2000 (13.10.2000) US
60/240,361(71) Applicant (for all designated States except US): **HCYLLC**,
[US/US], P.O. Box HVT 2899, Hamilton, HM LX (BM).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUROW, Kristina**,
Marie [US/US], 2009 Cambridge, Cardiff, CA 92017
(US); **CALDWELL, Jeremy, S.** [US/US], 120 8th Street,
Del Mar, CA 92014 (US); **DOWNS, Robert, Charles**
[US/US], 5795 La Jolla Corona Drive, La Jolla, CA 92037
(US); **LESLEY, Scott, Allan** [US/US], 4474 Hopwood
Lane, San Diego, CA 92139 (US); **MAINQUEST, James**,
Kevin [US/US], 12695 Akiba Street, San Diego, CA 92130
(US); **MEYER, Andrew, J.** [US/US], 3876 ? Haines
Street, San Diego, CA 92109 (US); **SIPES, Daniel, G.**
[US/US], P.O. Box 85, Bethel Island, CA 94511 (US);
WESEJAK, Mark, Richard [CA/US], 5560 Ruelle de
Mer, San Diego, CA 92130 (US).(74) Agents: **QUINE, Jonathan, Alan et al.**; The Law Of
Fices of Jonathan Alan Quine, P.O. Box 458, Alameda, CA
94501 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
GM, GU, HK, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AU, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
[continued on next page]

(54) Title: HIGH THROUGHPUT PROCESSING SYSTEM AND METHOD OF USING



(57) Abstract: A system and method for high throughput (100) processing using sample holders (210 and 205). The system has a plurality of work perimeters, with a rotational robot (140) preferably associated with each work perimeter (105, 115 and/or 125). At least one transfer station (135) one is provided between adjacent work perimeters to facilitate robotic transfer of sample holders (210 and 205) from one work perimeter (105, 115 and/or 125) to another area. Each work perimeter typically includes a plurality of defined station locations (380, 385, 390, 395, 400 and 405), with each station location is typically configured to receive a device, such as automated instrument or a holding nest. Device components are arranged at selected station locations according to specific application requirements to provide a flexible, robust, reliable, and accurate high throughput (100) processing system.

WO 02/31747 A1

WO 02/31747 A1



CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

WO 02/31747

PCT/US01/32454

High Throughput Processing System and Method of Using**COPYRIGHT NOTIFICATION**

Pursuant to 37 C.F.R. 1.71(e), a portion of this patent document contains material which is subject to copyright protection. The copyright owner has no objection to the facsimile reproduction by anyone of the patent document or the patent disclosure, as it appears in the Patent and Trademark Office patent file or records, but otherwise reserves all copyright rights whatsoever.

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

Pursuant to 35 U.S.C. § 119(e) and any other applicable statute or rule, the present application claims benefit of and priority to U.S. Patent Application Serial No. 60/240,361, filed October 13, 2000, entitled "High Throughput Processing System and Methods of Using," the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Automated processing systems are useful in many applications and fields. For example, automated laboratory systems are used in biotechnology and biomedical industries, e.g., for producing large numbers of samples and screening these samples for a desired property. Such samples include, but are not limited to, chemicals, cells, cell extracts, or genetic material such as cDNA, retroviruses, or anti-sense oligonucleotides. To facilitate faster processing, samples are typically processed together on a multi-well specimen plate, such as a 384 or 1,536 well plate.

Automated systems using specimen plates generally provide faster processing of samples as compared to manual processes. High throughput automated systems typically involve rapid, repetitive manipulations of individual elements. One deficiency in existing technology is that as processing throughputs increase there is a degradation of reliability.

One example of an automated processing system is found in U.S. patent No. 5,985,214, which relates to a system having several workstations. A conveyor transport moves specimen plates holding samples between the workstations. Accordingly, the specimen plate moves in a linear fashion from a first processing workstation to the next

WO 02/31747

PCT/US01/32454

sequential processing workstation. To move to any workstation, a specimen plate is first retrieved from a central storage rack, and then transported down a long linear track until the plate reaches one of the several workstations. When the plate is at the desired workstation, the plate leaves the first linear track and is placed on a second orthogonal linear track that presents the plate to an automated instrument. This system, however, suffers from a lack of flexibility. The plates must proceed in a linear fashion along the entire track, thus limiting throughput. Further, once the rack, workstation, and cooperating transports are in place, it is difficult to reconfigure the system. In addition, samples in the specimen plates are subjected to an open and unprotected environment for an extended period of time as the plates move from the sample racks to the workstations. Thus, the samples may become impermissibly dry or contaminated.

Another known automated processing system is described in U.S. patent No. 5,928,952, which relates to a system having a series of processing units arranged to sequentially receive specimen plates holding samples or products. In this system, each individual unit performs a specific task using the specimen plates. Further, each unit has an associated robotic device for receiving a plate from an adjacent unit. The system uses plural robots to perform automated process having several steps. For example, for a unit performing a step in the process, a robot associated with the unit retrieves a specimen plate from the previous unit and moves the specimen plate to the processing position in the unit. When the unit has completed its step, the robot moves the specimen plate to where the next robot can retrieve the plate. In such a manner, the system is cumbersome to operate in a process having many steps and using several different workstations.

Disadvantageously, current high throughput processing systems are limited to unidirectional workflow and inflexible testing regimes. For example, once the testing samples are delivered to a workstation in U.S. patent No. 5,985,214 or the interchangeable unit in U.S. patent No. 5,928,952, the samples proceed inexorably from one workstation to the next workstation in only one direction. Current systems do not allow for a sample to proceed, for example, from an assaying step, to a dispensing step, and then back to the previous assaying step. Instead, an entirely new workstation must be built subsequent to the dispensing step in order to perform the assay step that was provided two workstations ago. As each workstation is capable of performing only one function, every additional step in current systems involves adding another robot and another workstation, thereby entailing additional alignment, integration and calibration with the overall system.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Therefore, there exists a need for an efficient automated processing system such as a high throughput processing system that is accurate, reliable, and flexible. The demand for high throughput systems with decreased reconfiguration needs that are prone to less contamination and can process samples multi-directionally within the system is as yet unmet. The present invention provides improved high throughput processing systems that fulfill these needs and many others that will be apparent upon complete review of the following disclosure.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention methods and systems for high throughput processing, e.g., flexible, efficient, and robust high throughput processing, such as screening of chemical and/or biochemical libraries. Typically, the systems comprise work perimeters that are configured for optimum flexibility while retaining an efficient and precise system. The systems optionally perform assays of at least about 100,000 samples in about one day, at least about 350,000 samples in about one day, or at least about 700,000 samples in about one day.

In one embodiment, a high throughput processing system is provided. The system typically comprises a plurality of rotational robots, wherein each of the rotational robots has a reach which defines a work perimeter associated with that rotational robot. Typically, at least one device is associated with each of the work perimeters, and at least one of the work perimeters has two or more devices exclusively within the reach of the associated rotational robot. In addition, one or more transfer stations is associated with at least a first work perimeter and a second work perimeter, for transferring samples or sample holders from the first work perimeter to the second work perimeter. The system can transfer samples along a multi-directional path, or a non-sequential or non-linear path.

The systems also typically comprise a plurality of sample holders, e.g., comprising a plurality of test samples or compounds, which sample holders are transported between devices and work perimeters during operation of the system. Typical sample holders include, but are not limited to, specimen plates, multiwell plates (1536-well plates, 384-well plates, and/or 96-well plates), petri dishes, test tube arrays, vials, crucibles, flasks, reaction vessels, slides, and the like.

In some embodiments, the sample holders comprise one or more lids. An example lid of the invention comprises a cover having a top surface, a bottom surface, and a side. An alignment protrusion extends from the side of the cover, e.g., positioned to

WO 02/31747

PCT/US01/32454

cooperate with an alignment member of the multiwell plate. In addition, a sealing perimeter is positioned on the bottom surface of the cover. The alignment protrusion facilitates aligning the lid to the plate so that a seal is compressibly received between the sealing perimeter and a sealing surface of the multiwell plate. The lids are, in some embodiments, constructed of a heavy material such as stainless steel. A de-lidding station is also optionally incorporated into the systems of the invention, at which station a lid is removed from a sample holder.

Samples optionally screened or processed in the present systems comprise chemical or biochemical compounds, nucleic acids, peptides, polypeptides, proteins, carbohydrates, cells, serum, phage particles, virions, enzymes, cell extracts, lipids, antibodies, and the like. For example, one or more library of cDNA molecules, antisense nucleic acids, double-stranded RNA molecules, or gene regulatory regions, e.g., operably linked to a reporter gene, are optionally screened in the present systems. Regulatory regions in such libraries are optionally derived from genes that are differentially expressed in a cell depending upon the presence or absence of a particular stimulus. Combinatorial libraries of chemical compounds are also optionally screened using the present systems.

In addition to the samples described above, a second set of sample holders are optionally assay holders that comprise containers and/or reagents for conducting one or more assay. The assay holders optionally comprise one or more components of an assay, in which a test sample is added to the assay containers, e.g., from a first set of sample holders, to determine the effect of the test samples on the assay. Assays, e.g., cell based assays, performed in the present systems include, but are not limited to, a G-protein coupled receptor assay, a kinase assay, a protease assay, a phosphatase assay, a transcription assay, and the like.

The rotational robots, e.g., between about 2 and about 10 robots, of the system optionally each comprise one or more grippers configured to transport the sample holders, which grippers optionally comprise a sensor structured to determine a location of the gripper apparatus relative to the object. In addition, the grippers optionally comprise a deflectable member structured to couple the gripper apparatus to a robotic member, which deflectable member is structured to deflect when the gripper apparatus contacts an item with a force greater than a preset force.

Devices for use in the system are typically selected from a fluid transfer device, e.g., a pin tool, a syringe, a pump or the like, a mixer, an incubator, a storage

WO 02/31747

PCT/US01/32454

compartment, a thermocycler, a plate carousel, an automatic sample processor, a detector, a replating station, and the like.

A fluid transfer device is optionally used as a device of the invention. The fluid transfer devices can, for example, transfer an aliquot of a test sample from a sample holder that comprises test samples to an assay sample holder in which an assay is to be performed. Fluid transfer devices can also dispense fluids, such as reagents, etc., from a reservoir into one or more sample holders. The assay holders typically comprise one or more of living cells, cell extracts, nucleic acids, polypeptides, antibodies, or chemicals, e.g., for a biochemical, chemical, biological, microbiological, or cell-based assay.

Fluid transfer devices of the invention optionally comprise an array of receptacles, e.g., 96 or 384 receptacles such as syringes, arranged such that outlets of the receptacles are aligned with a plurality of wells of one or more multiwell plate. In another embodiment, a fluid transfer device aspirates a volume of sample into one or more of the receptacles from a well of a multiwell plate which is aligned with the outlet of the receptacle. The device then typically returns a substantial portion of the volume of the aspirated sample to the well of the multiwell plate, the returned volume of the liquid being less than the aspirated volume so that a volume of sample is retained in the receptacle. A portion of the retained volume of sample is then dispensed, e.g., into a well of a second multiwell plate; and any remaining volume of retained liquid is optionally discarded. When a pin tool is used as a fluid transfer device, the system can further comprise one or more wash stations in which the pins are washed between transfers of fluid from one multiwell plate to another by the pin tool. Typically, the fluid transfer devices of the invention do not comprise disposable pipette tips.

The systems of the invention can include storage compartments that provide storage capacity for at least about 350,000 samples. In some embodiments, storage is provided for at least about 700,000 samples, or at least about 1,400,000 samples. An example storage compartment has a housing that includes a plurality of doors, which doors close at least one opening disposed through at least one surface of the housing. At least one movable shelf is disposed within the housing, which shelf is capable of aligning with the opening. Each of the plurality of doors is typically independently accessible by the rotational robot.

Detectors included in the systems of the invention can include but are not limited to, a fluorescence detector, a spectrophotometric detector, a luminescence detector, a phosphorescence detector, an X-ray detector, a radio-frequency detector, a bar code reader, a

WO 02/31747

PCT/US01/32454

mass spectrometer, a radioactivity detector, an optical detector, and the like. In some embodiments, the detector comprises a camera which records images, e.g., digital images, of the assay results. The resulting images are analyzed, e.g., at a later date or time, to determine assay results which indicate a desired effect of a test sample.

In some embodiments, the sample holders comprise multiwell plates and one or more of the devices of the system comprise a positioning device. The positioning device typically comprises at least a first alignment member that is positioned to contact an inner wall of the multiwell plate when the multiwell plate is in a desired position on the device. The positioning device further comprises a pusher that can move the multiwell plate in a first direction to bring a first inner wall of the multiwell plate into contact with one or more of the alignment members.

The high throughput processing systems of the invention can also include a controller operably coupled to the system. The controller typically directs transport of the sample holders between one or more of the work perimeters or between one or more of the devices. Operator instructions to program and direct the system through the controller can optionally be received through a graphical user interface.

In another aspect, the present invention provides methods of defining a process for operation, e.g., on a high throughput processing system as provided above. The methods typically comprise creating a plurality of device steps, wherein each device step instructs one of the one or more devices in the high throughput processing system. A plurality of move steps are also created. Each move step instructs at least a first member of the plurality of rotational robots, e.g., to move one or more of the sample holders to one of the one or more devices. The device steps and the move steps are then arranged into a step list, the step list defining an order for performing the process.

In another aspect, the present invention provides a method of transferring a plurality of samples from two or more members of a first set of multiwell plates to a member of a second set of multiwell plates. The method typically comprises providing the two or more members of the first set of multiwell plates, which members comprise the plurality of samples. In addition, each member comprises a marker in at least a first well of the multiwell plate. The plurality of samples and the marker are then transferred from the members of the first set of multiwell plates to a member of the second set of multiwell plates; and the location of the marker from each member of the first set of multiwell plates in the member of the second set of multiwell plates is determined. Determining the location of the markers

WO 02/31747

PCT/US01/32454

typically comprises visual monitoring or fluorescent monitoring. For example, each member of the first set of multiwell plates typically comprises a marker which differs from the marker in other members of the first set of multiwell plates, e.g., the markers comprise colored dyes and the markers differ in the color of the dye and/or the markers comprise fluorescent dyes and differ in the concentrations of the fluorescent dyes.

Typically the members of the second set of multiwell plates have a number of wells that is a whole number multiple of the number of wells in the members of the first set of multiwell plates. For example, the samples and markers can be transferred from four members of the first set of multiwell plates to one member of the second set of multiwell plates. The first set of multiwell plates can be, for example, 96-well plates and the second set of multiwell plates are 384-well plates. Alternatively, the first set of multiwell plates are 384-well plates or 96-well plates and the second set of multiwell plates comprises 1536-well plates. The methods are particularly useful for use with a high throughput processing system as described herein. Such systems can have, for example, one type of plate in one work perimeter and a plate having a different well density in another work perimeter. The plating methods of the invention allow one to ascertain whether samples are transferred correctly from one plate to another having a different well density. Each of these systems and methods are described in more detail below.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 is a diagram of one example of a high throughput screening system made in accordance with the present invention.

Figure 2 is a diagram of communication links for a high throughput screening system, e.g., as shown in Figure 1.

Figure 3 is a diagram showing station locations for a high throughput screening system as shown in Figure 1.

Figure 4 is a block diagram showing software architecture in accordance with the present invention.

Figure 5 illustrates an input screen for defining a step in a method in accordance with the present invention.

Figure 6 illustrates an input screen for defining a move for a method in accordance with the present invention.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Figure 7 is a block diagram illustrating a method of defining a screen in accordance with the present invention.

Figure 8 is a diagram showing station locations of a non-linear processing system in accordance with the present invention.

Figure 9 illustrates an example high throughput processing system of the invention.

Figure 10 illustrates a communication diagram for the system shown in Figure 9.

Figures 11A-D illustrate four 96-well multiwell plates each comprising a unique marker useful in a replating procedure.

Figures 12A and 12B illustrate higher well density plates that contain the contents of the four 96 well plates in Figure 11. Figure 12A illustrates a 384-well plate and Figure 12B illustrates a 1536-well plate. Both of the higher well density plates comprise the markers included in the 96-well plates to indicate the orientation in which the lower well density plates were transferred to the higher well density plates.

Figures 13A, B and C illustrate a multiwell plate useful for precise alignment. Figure 13A provides a top view, Figure 13B provides a side view, and Figure 13C provides a cross-sectional view.

Figure 14 illustrates a positioning device in operation, with the alignment tabs contacting the inner wall of a microwell plate, e.g., as shown in Figure 13.

DETAILED DISCUSSION OF THE INVENTION

The present invention provides flexible, robust, accurate, and reliable systems and methods for high throughput processing, e.g., for screening large numbers of samples. The present invention alleviates to a great extent the disadvantages of known systems and methods for screening, analysis, and assembly. For example, the present system provides multi-directional and non-linear transport between multiple devices. Accordingly, the present invention improves the reliability, efficiency, and flexibility of processes such as high throughput screening and other methods requiring repetitive manipulations of many individual elements. In addition, the present invention also provides accurate and quick assembly of multi-element devices such as medical devices, testing devices, and/or electronic devices.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

A typical system of the invention comprises a plurality of rotational robots, each of which is associated with a work perimeter. Within each work perimeter are a number of devices, e.g., in various station locations within the work perimeter. In addition, each station location and/or device is configured to be accessible by the robot associated with the work perimeter in which the device is positioned. Typically, at least one work perimeter has at least two devices that are exclusively within the reach of the associated rotational robot.

Transfer stations are also typically included, e.g., between work perimeters, to facilitate transfer of samples from one work perimeter to another work perimeter. Furthermore, the whole system is typically coupled to a controller, e.g., a PC, e.g., for directing transport of sample holders between devices and directing processing by those devices. The controllers are typically configured to receive operator instructions and provide operator information.

The systems of the present invention provide flexibility in multiple ways. For example, the devices used in the systems of the invention are optionally arranged and positioned at selected station locations according to the specific requirements of a desired application. Therefore, the entire system is optionally tailored to a specific application. In addition, the systems offer flexibility within each application. For example, the devices in the system are optionally accessed in any order. The controller is optionally programmed to access the station locations in any order, including backtracking to a previously used assaying device. The random access and random processing provided by the present system increase throughput and provide a system that is not limited by the speed of the robot.

Advantageously, each robot efficiently effects the transfer of objects between all devices within that robot's work perimeter. Such close association between each robot and its associated devices facilitates increased throughput, reliability, and accuracy. Further, since devices and/or station locations are easily added, removed, or reconfigured, the systems are highly flexible. Because each work perimeter preferably contains a plurality of station locations and/or devices, the overall system generally requires relatively few work perimeters and associated robots to perform a given automated process. Accordingly, transporting samples from one end of the process to the other end of the process is efficiently and rapidly accomplished. More advantageously, the present invention provides for multi-directional transporting within the system. Processing optionally occurs in any order and is independent of the physical configuration of the station locations. A system made in accordance with the

WO 02/31747

PCT/US01/32454

present invention performs high throughput processing quickly, accurately, and with great flexibility, as described in more detail below.

For example, a robot in a first work perimeter is optionally used to transport a sample holder from a storage module, e.g., located in a first work perimeter, to a transfer station, from which transfer station the sample holder is retrieved by a second robot and transported, e.g., to a second work perimeter. Alternatively, aliquots of samples in the sample holder can be transferred at the transfer station to a different sample holder such as, for example, an assay sample holder. In the second work perimeter, the sample holder is optionally processed, e.g., by transporting the sample holder to one or more devices for assaying the sample. The processing steps are also flexible, in that a sample is optionally assayed, detected, and then assayed again, e.g., using a second assaying device or by transporting the sample holder back to the first assay device. The samples are therefore optionally allowed to proceed, e.g., from an assaying step, to a dispensing or detecting step, and back to the assaying step, e.g., as directed by a controller, without having to rearrange the entire system or having an operator manually transport the samples. This flexibility decreases the need for reconfiguration of the system, e.g., by moving various devices around, thereby also decreasing the risk of contamination, e.g., by decreasing the need to handle the sample containers.

The samples processed by the systems of the invention are typically contained in one or more sample holders, e.g., microwell plates, such as 96, 384, or 1536-well plates. Such samples include, but are not limited to, genetic material, such as cDNA, chemicals, biochemicals, serum, cells, cell extracts, nucleic acids, proteins, enzymes, antibodies, carbohydrates, lipids, blood, inorganic materials, and the like.

The systems of the present invention are optionally used for high throughput screening of samples, e.g., of chemical compounds against, for example, cells, cell extracts, and/or particular molecular targets. Accordingly, the invention enables the identification of novel, bioactive compounds that modulate biological processes and the identification of cellular and molecular targets, e.g., of small molecules.

Chemical compounds identified by high throughput screening are optionally used as tools for probing and profiling cell responses and the key molecular entities underlying them. In addition, chemical compounds identified using the present invention are optionally used as lead compounds for therapeutic, prognostic and diagnostic applications. As one example, the present invention performs efficient, comprehensive, functional pathway

WO 02/31747

PCT/US01/32454

scans on intact cells, thereby screening, e.g., about 100,000 putative perturbagens per day in a 1536-well format. More preferably the cell-based, biochemical, or other screening systems of the invention screen about 350,000 samples in about 1 to about 4 days with high reliability, and most preferably, about 700,000 samples in about a day (24 hours). The large capacity ultra high throughput system also provides reduced costs, e.g., on a per assay basis.

In another embodiment, the present invention enables high throughput screening of cDNA oligonucleotides against cells and sub-cellular targets, e.g., to identify specific molecular targets associated with particular biochemical pathways. Accordingly, the present invention permits comprehensive and sensitive functional profiling of the entire genome of a particular organism.

In another embodiment, the present invention encompasses functional screening of antibodies to intracellular targets; purified affinity-selected 2-hybrid hits; peptides; and both wild-type and mutant proteins.

In summary, the present invention provides a high throughput processing system that is not limited by robot speed or rectilinear sequential access to devices. The present system provides random access to and multidirectional transport between multiple devices. In addition, the system provides reliable and accurate processing, e.g., for large numbers of samples, e.g., in an ultra-high throughput manner, e.g., using 1536-well plates. Each component of the system is discussed in detail below, followed by example systems and methods of using them.

I. A High Throughput Processing System

The present invention provides high throughput processing systems that are useful, for example, for screening large amounts of target molecules. The systems typically provide an automated robotic process for handling, mixing, moving, storing, assaying, and detecting samples. For example, the systems are optionally designed to carry out assaying, measuring, dispensing, and detecting steps, e.g., on a plurality of multiwell plates.

Typically, the systems comprise a plurality of work perimeters and a plurality of rotational robots, e.g., about 2 to about 10 robots. Each rotational robot is typically associated with one or more member of the plurality of work perimeters. For example, the robots each have a reach which reach defines the work perimeter associated with that robot. The plurality of work perimeters and the plurality of rotational robots are configured to allow transport one or more sample holder along a multi-directional path, e.g., to provide a flexible

WO 02/31747

PCT/US01/32454

transport system for a plurality of sample holders. In addition, the systems comprise at least one device associated with each work perimeter. Typically, at least one of the work perimeters has two or more devices exclusively within the reach of the associated rotational robot for that work perimeter. The system is configured to provide non-sequential transport between the two or more devices, with each device being accessible by at least one of the rotational robots. To further aid the transport of the plurality of sample holders, the systems typically comprise one or more transfer station associated with at least a first work perimeter and a second work perimeter. The transfer stations provide transportation of samples (either by transferring the holders themselves or by transferring aliquots of samples from one sample holder to another) between work perimeters, e.g., from the first work perimeter to the second work perimeter. Each of these elements is described in more detail below.

A. Rotational Robots

The systems of the invention are typically based around a plurality of rotational robots. For example, a system of the invention typically comprises about 2 to about 10 rotational robots. Preferably, the robots each have a rotational range of close to about 360 degrees, e.g., they rotate about a rotational axis a full 360 degrees or almost a full 360 degrees. In addition, each robot typically adjusts vertically and horizontally to align with relatively higher or lower work positions.

Preferably, each rotational robot has a robotic arm that extends and/or retracts from the robot's rotational axis. Accordingly, each rotational robot has an associated rotational reach, e.g., defining how far out from the base the robot operates. The rotational reach defines a work perimeter, e.g., a circular work perimeter, for that robot.

Further, each robotic arm typically has a robotic gripper. For example, a gripper is used to aid pick up and delivery of sample holders. The grippers are typically configured to removably couple with a specimen plate, such as standard 96, 384 or 1,536 well plates. A single gripper mechanism is optionally configured to accommodate any size plate. Further, the robotic grippers can be configured to handle other styles of sample holders, including without limitation, custom sample holders, reaction vessels, flasks, crucibles, petri dishes, test tube arrays, or vial arrays. The robotic arms and robotic grippers are typically operated pneumatically, magnetically, or by other means known in the art. The grippers typically provide increased reliability, e.g., by use of pneumatic breakaway grippers. For example, a gripper apparatus typically comprises a member, e.g., a deflectable member,

WO 02/31747

PCT/US01/32454

structured to couple the gripper apparatus to a robotic member, which member is structured to deflect when the gripper apparatus contacts an item with a force greater than a preset force. For example, see e.g., USSN 09/793,234, entitled "Gripper Mechanism," filed February 26, 2001.

In some embodiments, the grippers incorporate optical sensors, e.g., for detecting which sample holders are being transported and which direction a particular sample plate should be inserted into a device, e.g., a plate reader. In addition, a sensor optionally determines a location of the gripper apparatus relative to the object to be transported.

In one embodiment, three Staubli RX-60 robots are used. The robots are typically pedestal mounted robots, e.g., attached to the floor or other surface. Staubli RX-60 robots are commercially available from Staubli Corporation, 201 Parkway West, P.O. Box 189, Hillside Park, USA-Duncan, South Carolina 29334 (USA). Such robots are highly accurate and precise to within about one one-thousandth of an inch. However, any other type of rotational robot is also optionally used in the robotic system.

The robots and associated work perimeters and station locations are typically attached to one or more frames that support the system. For example, weldments or aluminum extrusion are optionally used to provide support frames, e.g., with optical table tops for mounting various devices, e.g., detectors and the like. Such table tops are typically commercially available, e.g., from Melles Griot (Irvine California).

The robots of the system are typically used to transport one or more sample holder. For example, the robots transfer samples, e.g., in sample holders, from one work perimeter to another work perimeter, e.g., via a transfer station. To transfer between adjacent work perimeters, a first robot retrieves a sample holder or plate, positions the plate at a transfer station, and then a robot from an adjacent work perimeter retrieves the plate from the transfer station. Alternately, the robots are configured to directly transfer a sample plate from one robot to a second robot. Preferably, the robots transfer sample holders from device to device or work perimeter to work perimeter in about 1 to about 10 minutes, more preferably in about 1 to about 5 minutes.

In addition, the robots transfer sample holders between station locations within the associated work perimeter of the robot at issue or between devices. In this manner, the sample holders are transported to the devices of the invention, e.g., for further processing, measurement, or detection.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Because the robots are rotational, i.e., they rotate about an axis, and are positioned or configured to access an entire work perimeter, the devices or station locations within the work perimeter are randomly accessed, e.g., no particular order must be followed when transporting sample holders to and from the devices. The robots therefore, provide multidirectional and/or non-linear transport within the system, allowing sample holders to be brought directly to the desired station or device without traversing an entire preset path. This increases the throughput of the system to beyond that of presently available systems.

B. Work perimeters

A "work perimeter," as referred to herein, is an area within the rotational reach of a robot. The work perimeters of the present invention typically comprise one or more station location, and preferably two or more station locations. The station locations are used to perform various processes, assays, and the like, e.g., on the samples within a sample plate or holder. Typically, the work perimeters are defined by the rotational reach of a rotational robot as described above. For example, Figure 1 comprises three work perimeters: area 105, 115, and 125. The work perimeters comprise the area in which devices and stations are placed and are defined by the rotational reach of the robots 135, 140, and 145. The rotational reach areas are shown as circles or ovals but are optionally any other shape, depending on the reach and extension of the robot arm. Typically, at least work perimeter has two or more devices exclusively within the reach of the rotational robot within that work perimeter. In some embodiments, two or more work perimeters have two or more devices exclusively within the reach of the rotational robot within each particular work perimeter. In the specific embodiment shown in Figure 1, all three work perimeters each have two or more devices exclusively within the reach of the respective robot. The high throughput processing systems of the invention, in some embodiments, have three or more devices exclusively within the reach of the rotational robot within that work perimeter.

Although Figure 1 illustrates three work perimeters, the number of work perimeters is optionally less than or more than three, depending on specific assay requirements. Typically a work perimeter is provided for each rotational robot in use and the work perimeter extends at least as far as the rotational reach of the robot. The devices associated with each work perimeter can encompass additional space, for example, as shown as 110, 120 and 130 in Figure 1. The rotational robot need reach only far enough to place a sample or sample holder in or on the desired device. For example, a dispensing device

WO 02/31747

PCT/US01/32454

optionally uses up space beyond the rotational reach of an associated robot, e.g., to accommodate a pump and/or a waste receptacle, yet the robot optionally reaches only far enough for the dispensing device to receive the sample holder.

Each work perimeter is optionally directed to a certain task or group of tasks, e.g., using the station locations and devices located within that area. For example, a first work perimeter is optionally used for storing samples or compounds, while a second work perimeter is used for processing a sample or group of samples, e.g., by adding reagents, shaking, heating, incubating, or the like. A third work perimeter is optionally used for analyzing and/or detecting the samples once they have been assayed. For example, a sample is optionally separated into various components, which are then detected, e.g., using a fluorescent detector. Alternatively, each work perimeter is directed to a particular type of assay in a process that involves multiple assays. Although each work perimeter is generally directed to a particular type of task, e.g., detection, storage, or the like, the functionality of the work perimeters is optionally overlapping. For example, a work perimeter that is generally used for storage, may also be used to perform a heating step in an assay of interest or some other processing step.

One advantage of the present invention is that there is no particular order that must be followed in transporting samples between work perimeters, as is the case in many of the existing systems. Because the system has multidirectional utility, samples are optionally transported from the first work perimeter to the second work perimeter and then back to the first area, e.g., for further processing, prior to detection in a third work perimeter. This provides an operator the ability to respond, e.g., to results or information gathered in a first assay, and reprogram the system accordingly for further processing, e.g., further dilution in a different work perimeter can be directed during operation if a sample is found to be too concentrated in a detection step.

Furthermore, because each work perimeter preferably accommodates a plurality of devices, and work perimeters are positioned adjacent each other, an entire high throughput screening system is optionally configured to fit into a reasonably compact physical space. For example, a system as shown in Figure 1 can fit in an 18' x 12' space. Fitting into a compact space not only is efficient from a cost standpoint, but also facilitates efficient movement of sample holders between work perimeters and from one end of the system to the other end of the system. By enabling a compact physical arrangement, the speed and efficiency of the overall system are increased. Further, because peripheral devices

WO 02/31747

PCT/US01/32454

are compacted into a small physical area, the amount of time a specimen plate is in transport, and potentially uncovered, is reduced. Thus, the risks of contamination and undesirable evaporative effects are reduced. Another advantage of the compactness of the present invention stems from the ability to enclose the entire system into a chamber with a well-controlled environment. As such, environmental effects such as temperature, pressure, humidity, and particle content can be strictly maintained.

Each work perimeter typically comprises one or more devices, e.g., as described below. At least one work perimeter typically has at least two devices within it that are exclusively within the reach of the associated robot. Example devices compatible with the present systems are provided below.

C. *Devices*

Typically, each work perimeter in the high throughput systems of the invention contains a plurality of devices. These devices can be, for example, automated instruments. Automated instrument devices are used, e.g., to store, process, and/or detect samples, e.g., in sample holders. For example, devices are provided in the work perimeters for storing, assaying, dispensing, and measuring fluids, reagents, samples, and the like.

The devices are typically located in or on a station location, e.g., a platform or table comprising electrical connections and computer and/or controller connections. The devices are typically positioned at a station location prior to operation of the system, however, a device is optionally added to a station location during operation of the system as well. In addition, the devices are optionally moved around within a work perimeter, e.g., either before operation of the device or upon reconfiguration prior to using the device for another application. The devices need only being positioned within a work perimeter, e.g., to be within the reach of the rotational robot associated with the work perimeter. If enough station locations are not available, a device is optionally positioned within the reach of the robot without a dedicated station location. Typically at least two devices within at least one work perimeter are exclusively within the reach of the associated robot.

Typically each station location in the system contains a single device, however, multiple devices are optionally positioned at a single location as well. In addition, the system may comprise station locations that do not have associated devices or devices that are not associated with a station location. Unoccupied station locations are optionally used for storage, temporary holding of sample holders, or simply not accessed during operation of

WO 02/31747

PCT/US01/32454

the system. In addition, all devices are not necessarily used during operation of the system. A number of devices are typically positioned within the station locations of the system prior to operation. During operation of the system, all of the devices are optionally used or only a portion of the devices may be used. Because the rotational robots access each station location independently, the devices are accessed in any order desired, including skipping some devices all together and/or repeatedly accessing one or two devices. An operator typically programs the system, e.g., via a controller, to transport the sample holders from device to device as desired for a particular application.

In addition, the devices typically each have a receiving module, e.g., for receiving a sample holder. In some cases, the receiving module couples to a gripper or positioning device on a robotic arm. In some devices, the sample holder is placed on a conveyor by the robotic arm or placed in a sample compartment. For example, the robotic arm optionally opens a door on an incubator and places the sample holder inside the incubator, e.g., in a plate carousel.

The devices used in the systems of the invention include, but are not limited to, compound storage devices or modules, liquid dispensers, workstations, replating stations, thermocyclers, incubators, heating units, pumps, detectors, electrophoresis and/or chromatography modules, purification and/or filtration modules, wash modules, centrifuges, PCR modules, vacuums, refrigeration units, mixing plates, weighing modules, light sources, and other types of devices known to those of skill in the art. Such devices are used to perform a variety of techniques including, but not limited to, PCR, hybridizations, cloning, translation, transcription, isolations, cell growth, washes, dilutions, detection, and the like. Some typical devices are described in more detail below.

Compound storage devices, such as, specimen plate hotels, nests, and the like, are optionally included in one or more work perimeters, e.g., at a station location. For example, an operator optionally uses one or more plate hotels to introduce a set of sample holders into the system. For example, an operator optionally retrieves a set of plates from a long-term storage area, e.g., not connected to the system; places the plates in a hotel; and registers the plates with the system, e.g., for inventory purposes. The operator then typically specifies that the newly introduced plates should be processed by the system. Alternatively, a storage system, e.g., a long term storage system, is optionally coupled, e.g., via a conveyor or rotational robot, to a high throughput system, e.g., for storage and automatic retrieval and entry into the system.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

When multiple storage modules are used in the system, they are optionally identical devices such as those that are commercially available, or devices specifically configured for a particular application. For example, compound storage devices are optionally refrigerated, dehumidified, or maintained under an inert atmosphere for storing particular types of chemical, genetic, viral, or cellular material. Other storage devices are optionally configured to be at substantially room temperature, or to be warmed, e.g., to 37 degrees centigrade.

The storage compartments in the present invention typically have a storage capacity of least about 350,000 samples, at least about 700,000, or at least about 1,400,000 samples or more. In addition, other systems and devices are optionally used for storing and retaining samples, e.g., temporarily or for extended storage.

In one embodiment, an incubator or storage compartment of the invention optionally comprises a housing, which housing has a plurality of doors. Example storage devices are illustrated by storage device 235 in Figure 1. For example, storage device 235 optionally includes two 522 plate capacity carousels, dry nitrogen for cooling, and "VCR doors" for access. The doors close at least one opening disposed through at least one surface of the housing. In addition, the housing includes at least one movable shelf disposed therein, which shelf is capable of aligning with the opening. Each of the plurality of doors is independently accessible, e.g., by a rotational robot of the system. See, e.g., USSN 60/306,481, filed 7/18/01.

Other devices which are optionally placed in or positioned on station locations in the present systems include, but are not limited to, devices for dispensing or transferring liquids or other reagents, e.g., pin tools, syringes, pumps, and the like. In addition, a low volume liquid dispensing system is optionally used in the present systems, e.g., to increase reliability of the system.

In high throughput systems, small volumes of liquid are often used and a need exists to dispense them accurately, e.g., into wells, with as little waste as possible, to provide a reliable system. Such dispensing devices are described, e.g., in USSN 09/562,652, entitled "Method and Apparatus for Dispensing Low Nanoliter Volumes of a Liquid While Minimizing Waste", filed May 2, 2000; and in USSN 09/818,748, entitled "Apparatus and Method for Preparing Fluid Mixtures," filed March 27, 2001; which are herein incorporated by reference as if set forth in their entirety.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

In one embodiment, a fluid transfer device of the invention aspirates a volume of sample into one or more of receptacle from one or more wells of a multiwell plate which is aligned with the outlet of the receptacle. A substantial portion of the volume of the aspirated sample is returned to the well of the multiwell plate, in which the returned volume of the liquid is less than the aspirated volume so that a volume of sample is retained in the receptacle. A portion of the retained volume of sample is dispensed, e.g., into a well of a second multiwell plate, with any remaining volume of the retained liquid typically being discarded. See, e.g., USSN 09/562,652, for more information. Typically, the volume of the aspirated sample is at least several times the volume of the dispensed sample.

In other embodiments, pin tools are used for dispensing fluids, e.g., reagents, simultaneously into multiple sample wells. Pin tools are commercially available, e.g., from V & P Scientific, Inc., San Diego, CA. For example, an array of pin tools that aligns with a plurality of wells in a microwell plate is optionally used to transfer an aliquot of a sample from wells of one multiwell plate to wells of another multiwell plate.

Devices comprising pin tools device also optionally include one or more wash stations in which the pins are washed between transfers. For example, after transferring a fluid from one multiwell plate to another, the pins are optionally washed before using them for addition of a second reagent, e.g., a different dye solution, or a different transfer. The present invention also provides methods of washing a pin array. The methods typically comprise sequentially dipping an array of pins into a series of wash solutions, such as DMSO, alcohol, water, and the like.

Other fluid dispensing devices are also optionally used in the present invention. For example, at least one sample holder or assay holder is optionally a multiwell plate with which a fluid transfer device aligns. The fluid transfer device in this case typically comprises an array of receptacles arranged such that the outlets of the receptacles are aligned with a plurality of wells on the microwell plate, e.g., a 96-well or 384-well plate. The Robbins Hydra is one example of such a dispensing device. The Robbins Hydra 384 or 96 (Robbins, Scientific, Sunnyvale, CA) peripheral device is an integrated workstation that includes, e.g., 100 microliter syringes. The syringe tips are typically made of the titanium alloy Duraflex. This peripheral device provides custom dispensing, e.g., of 50 nanoliter volume samples. Dispensation of such small volumes is particularly desirable for applications such as, for example, high throughput protein crystallography.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Other fluid manipulation devices optionally used in conjunction with the present systems include those dispensing systems that incorporate positive displacement pumps and dispenser valves, e.g., coupled to the pumps. For example, a Cartesian SynQUAD (available from Cartesian Technologies, Inc., Irvine, CA and described in US Patent No: 6,063,339) provides an integrated workstation that dispenses bulk amounts of material, e.g., about 0.5 to 5.0 microliters of fluid per well of cells or reagents, at the rate of about one to about two minutes per plate. The SynQUAD comprises many components that are optionally positioned on a lab bench or a station location of the present invention. Pumps typically connect each component to a main module and to a computer, e.g., with about 80 connections. Software is optionally installed, e.g., on a supervisor PC, to direct and control each component. Therefore, the system is readily adaptable for use in the systems of the invention.

A multi-drop peripheral device is also optionally placed on a bench for installation of tubing, e.g., with a preassembled cassette, for dispensing of material. This device is also compatible with the robotic system of the present invention.

Typically, the fluid dispensing and transfer devices of the invention do not comprise disposable pipette tips. In one embodiment, the entire system contains no disposable pipette tips.

Incubator devices are also optionally used in the systems of the present invention. For example, an incubator device is optionally positioned in a station location within a work perimeter, e.g., work area 110 and station location 380 in Figure 3. The incubator is optionally set to provide a desired temperature, humidity, oxygen, N₂, or CO₂ level, e.g., for facilitating growth of cellular material. Due to a particular environment within the incubator, the incubator optionally comprises a sealed door, provided, for example, by an airlock. Accordingly, a sealed door preferably has a gripping structure, which gripping structure is typically configured for coupling to a robotic gripper on the robotic arm of a robot, e.g., in the same work perimeter. In such a manner, the robotic arm positions the robotic gripper adjacent to the gripping structure and opens and closes the door. As the robot opens and closes the door, a temporary holding area positioned adjacent to the incubator is typically used for temporarily holding a sample holder, e.g., as it is moved into or out of incubator. In addition, an incubator device of the invention optionally includes custom VCR doors and one or more plate carousel. An example incubation system for use in the present

WO 02/31747

PCT/US01/32454

invention is described, e.g., in USSN 60/306,481, entitled "High Throughput Incubation Devices (VCR DOORS)," filed July 18, 2001.

Detectors are also typically included in at least one work perimeter of the invention. These devices are optionally any detection device or any device used to measure physical properties of a sample. For example, fluorescence, luminescence, phosphorescence, x-ray, radio-frequency (RF), electrical or optical detection, such as IR or UV, electrochemical detection, enzymatic or binding assays, radioactivity, nuclear magnetic resonance spectrometry, light scattering, chromatography, or mass spectrometry, e.g., electrospray MS, are optionally used to quantify and/or characterize various properties of the sample. Alternatively, the detection devices are charged-couple devices (CCD) or bottom scanning devices. In one embodiment, a camera is used to take images of assay results, in which case, the assay results are optionally analyzed at a later point in time. This speeds up the processing throughput because each individual well need not be scanned in real time. Typically, the camera images are stored in a digital format. Other detectors, diagnostic tools, or screening devices known to those of skill in the art are also optionally used to detect, screen, analyze, or otherwise process samples in the present systems.

For example, in cell analysis systems, a variety of detectors are optionally used, such as a Fluorometric Imaging Plate Reader system (FLIPR[®]), e.g., from Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA. In addition, Chemiluminescent imaging plate reader is also optionally used (CLIPR[™]) (Molecular Devices Corp.). It integrates a high sensitivity CCD camera, telecentric lens, high precision positioning mechanism, and computer system with software to control the instrument and record data. In fact, Molecular Devices makes a whole line of microplate reader systems, including luminescence microplate readers, fluorescence microplate readers, absorbance microplate readers that are optionally incorporated into the systems provided herein. For more on imaging systems, e.g., high content imaging, see, e.g., WO 00/17643 (PCT US99/21561).

An LIL Acquest (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) peripheral device is another integrated workstation optionally used in the present system. It has a multi-mode reader and a modified nest for robotic access.

Other devices, include, but are not limited to, a Modified Forma Incubator, Custom Compound Storage Carousels.

Another automated device of for use in the present systems is a replating system. The device or system is used, e.g., to replate a plurality of samples from one or more

WO 02/31747

PCT/US01/32454

small sample plates into a single large sample plate. Because the integrity of a compound collection, e.g., one or more large libraries, and database is of great importance to most discovery processes, management of the compounds is an important issue. Therefore, the present invention also provides a replating system and method for making the difficult transformation from low density format microtiter plates to high density microtiter plates. For example, compounds are optionally transferred or replated from 96 well to 384 well microtiter plates and/or from 384 to 1536 well plates. This is typically a difficult transformation because it is labor intensive, there are many steps in which error can be introduced, it is difficult to track the transformation while at the same time being important to rigorously track it. The present invention provides an efficient and flexible method to track the reformatting of microtiter plates. The system uses visual and readable controls to track the reformatting and allows the user to verify that the reformatting was successful. Such a system is optionally included in the systems provided, e.g., at a station location in one or more work perimeter. Alternatively, the replating procedure is performed in combination with a storage module.

Replating typically involves multiple fluid manipulations. For example, a fluid dispenser, e.g., a programmable fluid dispenser, and a pipettor system are optionally used in a replating device, e.g., to transfer the samples contained in a lower well-density plate, e.g., a 96-well plate or 384-well plate, to a plate having more wells, e.g., a 384-plate or 1536-well plate. In addition to transferring the samples in the smaller sample plate to the higher well density sample plate, the device also provides and/or transfers markers or labels to the higher well density sample plate as explained in greater detail below. A Tecan Miniprep (Tecan US, Durham NC), which comprises an automatic sample processor, is one example of a device that is suitable for replating operations.

D. Station Locations

A "station location," as referred to herein, is an area within a work perimeter, which area is used to accommodate one or more devices or sample plates. The station location is a place, e.g., a table, platform, or location, which is configured to receive a device, e.g., a fluid dispenser, a plate carousel, a detector, or the like. Each work perimeter of the invention typically comprises two or more station locations. For example, Figure 3 illustrates various station locations, e.g., station location, 380, 385, 390, 395, 400, and 405, in work area

WO 02/31747

PCT/US01/32454

110. Each work perimeter typically comprises two or more station locations, which station locations optionally comprise one or more device, e.g., an automated device.

Typically, each station location comprises one device for a given assay or process, e.g., a thermocycler, a pump, a fluid dispenser, an incubator, a storage module, or the like. The devices will typically remain at a single station location during an entire process and be accessed, e.g., in any order desired, by the rotational robots.

Alternatively, the station locations are adapted to a particular process before operation of the system, such that every station location comprises a device of use in the immediate process. In this manner, the station locations convey a great deal of flexibility to the system. Each location is typically set up or configured to receive a device. For example, a controller is optionally associated with each station location, e.g., for sending and receiving process information. In addition, electrical connections are typically provided for each station location, such that whenever a new device is desired, the hook up at a station location is easily accomplished. In addition, because the station locations are not necessarily located along a linear path, e.g., a conveyor, the alignment problems are decreased as compared to existing systems.

In some embodiments, however, one or more station locations are empty or unused. For example, a station location optionally is left empty or used as a holding area, as described below. In addition, some station locations have devices positioned therein that are not used in a particular process. In that case, the rotational robots are not instructed to transport the sample holders to that station location. The location is skipped in the transport path selected. No time is wasted by having to transport the sample holders through an unused station. Therefore, the system provides improved throughput and efficiency.

In some embodiments, the station locations comprise platforms, e.g., platforms that are optionally raised and lowered, e.g., mechanically or pneumatically. In other embodiments, the station location is merely a designated place on a table or bench to which a device is optionally affixed. The station locations act as place holders for devices and are optionally any shape and size depending on the devices of interest.

Although high throughput screening system 100, as shown in Figures 1 and 3, only defines a select number of station locations, more or fewer station locations are optionally defined depending upon the reach of each robotic arm and the size of selected devices. Further, station locations are optionally added, moved, or removed depending on

WO 02/31747

PCT/US01/32454

specific application needs. For example, a given work perimeter optionally includes about 2 to about 10 station locations, more typically about 3 to about 5.

Because station locations can remain the same irrespective of what device is positioned in that station location, the high throughput screening system is easily reconfigured to accommodate a variety of specific needs. Accordingly, high throughput screening systems of the invention are optionally reconfigured to add, delete, or replace devices in any station location. Advantageously, station locations are also optionally added or removed to accommodate changes in the area or robot orientation. Not only is the system thereby flexibly reconfigurable, but the system easily adjusts to accommodate adjustments in work flow.

In addition, to station locations, each work perimeter also optionally comprises holding areas, e.g., temporary holding areas, e.g., for storing sample holders until needed in a particular assay. For example, Figure 1 illustrates holding areas 245 and 250 in work area 130 and holding areas 255 and 260 in work area 110. Holding areas 255 and 260 in Figure 1 are shown with sample holders 210 and 205 positioned therein. The holding areas are typically used to temporarily position a sample holder. These holding areas optionally contain nest devices such as static exchange nests or interchange platforms. Other devices that are optionally employed in temporary holding areas are also contemplated within the present invention. In one embodiment, one or more of the static holding areas are used by the operator, e.g., to manually introduce specimen plates into the system. Fewer or more temporary holding area devices are optionally used in the high throughput screening systems of the invention. In fact, the number of holding areas is variable within the same system and is optionally changed from one operation to the next.

In the system illustrated in Figure 1, holding areas 245, 250, and 260 are positioned away from any instrumentation and provide a temporary resting area, e.g., for a specimen plate. For example, timing considerations sometimes dictate that a specimen plate should rest for a period of time, e.g., at a holding area. In addition, the holding areas are optionally used to carry out one or more processes. For example, filtration of samples, application of vacuum pressure, or UV exposure of the samples in the sample holder, are optionally carried out in a holding area. Also, a holding area optionally accommodates the temporary holding of a sample holder when the next sequential device is not yet available. The robotic system typically retrieves the sample holder from the temporary holding area and moves it to the next sequential device, when available, e.g., after processing is complete.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Typically, the station locations of the invention comprise one or more devices, e.g., as described above, for processing samples, e.g., as described in more detail below.

E. Transfer Stations

A transfer station (or hand-off area) is typically a location located proximal to two or more work perimeters, e.g., for transferring samples or sample holders between work perimeters. In some embodiments, the transfer station comprises one or more platform for placing the sample, e.g., until an adjacent robot retrieves it. However, the transfer station is also optionally an area, e.g., on the system surface or a table surface, in which two or more robotic arms meet and transfer a sample plate directly from one arm to the other, e.g., where adjacent robots directly pass a sample holder from one robot to the adjacent robot.

In addition to transferring samples from one device to a second device or from one work perimeter to another work perimeter, the transfer stations of the invention are also optionally used to transfer samples from one sample holder to another sample holder, e.g., in a replating procedure as described in more detail below. Typically, a sample plate, e.g., containing test compounds for screening, is transferred from a storage module to a transfer station. From the transfer station, samples can be transferred to the adjacent work perimeter. Either the entire sample plate can be transferred to the next work perimeter, or aliquots samples in the sample plate can be transferred to an assay plate. For example, the robot in one work perimeter transfers an assay plate to a transfer station, which transfer station includes a fluid transfer device that takes an aliquot of a test sample (from the sample plate) and puts the aliquot into a well of the assay plate. The plate that contains the test samples is then put back into a storage incubator, and the assay plate is subjected to further processing (e.g., addition of additional reagents, incubation, mixing, etc.). After the desired length of incubation time, the assay plates are moved to a detector. The sample plates and the assay plates never have to leave their respective work perimeters. As used herein, the "test samples" or "test compounds are typically added to assays to determine the effect of the test samples on the assays.

Figure 1 illustrates two transfer stations. Transfer station 195 is positioned between work perimeter 105 and 115 and transfer station 200 is positioned between work perimeters 115 and 125. In the figure, transfer station 195 comprises sample holder 215, which sample holder is available for pick up by robotic arm 155 or 150. The robotic arms

WO 02/31747

PCT/US01/32454

then transfer the plate to any device or station location within the associated work perimeter, e.g., work perimeter 105 or 115.

F. Sample Holders

In the high throughput systems provided, samples are typically stored, processed, and detected using sample holders. A "sample holder" is any container that holds or contains one or more sample, e.g., a dried or fluidic sample. A typical sample holder comprises a multiwell plate, microtitre plate, or specimen plate, which terms are used interchangeably herein. Multiwell plates are typically constructed according to industry standards to have several individual wells, with each well configured to hold a sample. For example, plates typically contain 96, 384, 968, or 1,536 wells. The high throughput systems of the invention are preferably configured to accommodate 96, 384, 968, and/or 1,536 well specimen plates. For example, one work perimeter is optionally configured to accommodate 384-well plates and a second work perimeter configured for 1536-well plates. Alternatively, all work perimeters in a system can be configured for one type of plate (e.g., 384-well plates or 1536-well plates). In addition, many other types of sample holders, for example, custom sample holders, petri dishes, gene chips, assay holders, test tube arrays, vial arrays, crucibles, reaction vessels, or flasks, are also used with the present invention.

"Array holders" typically comprise containers in which assay are conducted. For example, an assay holder is also optionally a microwell plate, e.g., one that contains the reagents and/or components for a particular assay or screen. In the present invention, a set of assay holders is optionally used in addition to a set of sample holders. The assay holders typically contain assay components, into which are added test compounds or test samples, e.g., from the sample holders. The test samples are added to the assay holders to determine the effect of the test sample on the assay results.

Samples contained within the sample holders typically include, but are not limited to, biological or microbiological samples, chemical or biochemical samples, cells, cell extracts, serum, plant extracts, parts for an electronic or medical devices, and the like. In some embodiments, the sample holders of the invention optionally contain one or more library of cDNA molecules, library of promoters, or library of gene regulatory regions operably linked to one or more reporter gene. For example, a library of gene regulatory regions is optionally derived from one or more genes that are differentially expressed in a cell, e.g., depending on the presence or absence of a particular stimulus. For assays using

WO 02/31747

PCT/US01/32454

these types of libraries, see, e.g., USSN 60/275,266, entitled "Identification of Cellular Targets for Biologically Active Molecules," filed March 12, 2001; and USSN 60/275,070, entitled "Genomics-Driven High Speed Cellular Assays," filed March 12, 2001. For example, USSN 60/275,070 describes screens designed to identify gene regulatory regions and methods of producing libraries of gene regulatory regions. USSN 60/275,266 describes methods for rapidly identifying targets of any molecule that is biologically active. The methods involve making a library of cells in which the level of a molecular target is varied among library members, and identifying those library members that exhibit a change in response to the test compound.

The robotic arms described herein are optionally configured to hold, e.g., for transport, any type of sample container useful for the assays of interest. In addition, the robotic arms typically comprise a gripper mechanism for lifting sample holders. The gripper mechanism is typically configured to hold the various size multiwell plates, e.g., including, but not limited to 1536-well plates. Gripper mechanisms are described, e.g., in USSN 09/793,254, entitled "Gripper Mechanism," filed February 26, 2001.

To reduce contamination and evaporative effects, it is sometimes desirable to provide at least some of the sample holders with lids. A lid that sufficiently seals a sample holder not only reduces evaporation and contamination, but allows gases to diffuse into sample wells more consistently and reliably. Lids generally have a gripping structure, such as a gripping edge, that the robotic arm gripper engages. Accordingly, a robot is able to lid and delid the specimen plate as needed. Copending U.S. patent application serial number 09/569,325 entitled "Specimen Plate Lid and Method of Using", filed May 11, 2000 discloses a specimen plate lid for robotic use, and is incorporated herein by reference as if set forth in its entirety. In one embodiment, the sample holder lids, e.g., stainless steel lids, comprise a cover having a top surface, a bottom surface, and a side. In addition, an alignment protrusion extends from the side of the cover, e.g., positioned to cooperate with an alignment member of a multiwell plate. The lids further comprise a sealing perimeter positioned on the bottom surface of the cover, wherein the alignment protrusion facilitates aligning the lid to the plate so that a seal is compressibly received between the sealing perimeter and a sealing surface of the multiwell plate. The lids are of sufficient weight to compress the seal and form a tight seal between the lid and the plate. For example, the lids typically weigh between about 100 grams and about 500 grams. A lidding and/or de-lidding station is also optionally included as a device in the present systems, e.g., to add and/or remove the lids described above to or from

WO 02/31747

PCT/US01/32454

the sample holders. Alternatively, the entire robotic system is optionally enclosed, thus creating a controlled environment, to further reduce contamination and evaporative effects.

In some embodiments, the high throughput processing systems of the invention include one or more automated systems for precisely positioning an object, as described in USSN 09/929,985, entitled "Automated Precision Object Holder and Method of Using," filed August 14, 2001. Microtiter plates must be placed precisely under liquid dispensers to enable a liquid dispenser, for example, to deposit samples or reagents into the correct sample wells. A tolerance of about 1 mm, which can sometimes be obtained by systems that do not include this type of automated precision object holder, is adequate for some low density microtiter plates. However, such a tolerance is often unacceptable for high density plates, such as a plate with 1536 wells. Indeed, a positioning error of one mm for a 1536 well microtiter plate could cause a sample or reagent to be deposited entirely in the wrong well, or cause damage to the system, such as to needles or tips of the liquid dispenser. Accordingly, positioning devices as described in USSN 09/929,985 are also optionally included in the systems of the invention, particularly when 1536 well plates are used.

These positioning devices have at least a first alignment member that is positioned to contact an inner wall of the microtiter plate when the microtiter plate is in a desired position on the support. An inner wall 88 of a microtiter plate is shown in, for example, Figure 13. In some embodiments, two or more alignment members are positioned to contact a single inner wall of the microtiter plate when the microtiter plate is in the desired position on the support. The use of an inner wall of the microtiter plate as an alignment surface greatly increases the precision with which the microtiter plate is positioned on the support compared to, for example, aligning the microtiter plate using an outer wall, thereby facilitating further processing of the samples contained in the microtiter plate. The positioning devices can further include at least a second alignment member that is positioned to contact a second wall of the microtiter plate when the microtiter plate is in the desired position on the support. This second wall is preferably an inner wall of the microtiter plate. The positioning devices can include: a) a first pusher for moving the plate in a first direction so that a first alignment surface of the object contacts a first set of one or more alignment members; and b) a second pusher for moving the plate in a second direction so that a second alignment surface of the object contacts a second set of one or more alignment members. In presently preferred embodiments, either or both of the pushers includes a lever pivoting about a pivot point. The lever can be operably attached to a spring or equivalent, which causes the

WO 02/31747

PCT/US01/32454

pusher to apply a constant force to the object to, for example, move the object in the first direction against the first set of alignment members. Figure 14 illustrates the positioner in operation, including the use of alignment tabs 30. For further information, see, USSN 09/929,985.

The automated precision object holders can also include a retaining device for retaining a microtiter plate in a desired position on a support. These retaining devices can include, for example, a vacuum plate which, when a vacuum is applied, holds the microtiter plate in the desired position. The vacuum plate, in some embodiments, has an interior surface and a lip surface, with the interior surface being recessed relative to the lip surface.

Sample holders, e.g., empty multiwell plates or sample holders comprising a plurality of samples, are typically introduced into the system in one of two ways. First, they are optionally manually placed into an incubator and registered in the system, e.g., at a controller PC. Second, they are optionally introduced from a static plate hotel, e.g., that is also used for plate queuing during operation of the system.

In some embodiments, sample holders are labeled with at least one identifier or label, for example, a bar code, RF tag, color code, or other label. When the sample holders are labeled with a bar code, each robot is typically provided with a bar code reader. The bar code readers are optionally positioned on the robotic arms or any other position on the robot depending upon the application and type of sample container used. By identifying each specimen plate with a bar code, RF tag, or color code, the system can positively identify each sample holder, e.g., when retrieving, processing, or detecting each sample. In addition, the information is also optionally used to provide reports regarding assay outcomes and results, and to provide an inventory of a large number of samples, e.g. libraries of nucleic acid samples. For example, an inventory is optionally used to compare a list of desired plates with a list of plates present in the system, and notify an operator of any discrepancies.

Advantageously, when a sample holder is provided with a bar code at opposite ends, and the bar codes have indicia relating orientation, the present invention determines which end of the sample holder is facing the robot. For example, one end of the sample holder optionally has a bar code with an even code, while the opposite end of the sample holder has an odd numbered code. Accordingly, the robots of the invention easily determine whether a leading or trailing edge of a sample holder is facing the bar code reader in the robot. More advantageously, in this example, the robot reliably and consistently determines which end of a sample holder to insert into each device.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Because compound management is a fundamental part of any research institute, the integrity of the compound collections and the databases is important. Therefore, the bar codes described above or other markers or labels affixed to the sample holders are optionally used to provide a compound or sample plate inventory, e.g., that is tracked by a controller module, for the high throughput processing systems of the invention. The inventory typically keeps track of what samples and/or sample holders are in the system, as well as their location and status within the system. By providing a bar code system on the sample plates, the robotic arms are used to track the plates throughout the system. In addition, information can be transferred to a central controller, e.g., a PC, that coordinates locations with resulting data from various processes to provide an inventory combined with assay results.

Further to providing a complete inventory of samples, the present invention provides a method for plating materials using markers to track the plating procedure. For example, samples, e.g., libraries of samples, often enter the system in a 96-well format and are subsequently condensed into a single 384 or 1536-well plate. To aid in the inventory and tracking process, the transformation from a low-density format to a high density format is tracked using markers as described below.

The system described below is typically used for the specific application of condensing the contents a first set of microwell plates into a second set of microwell plates. Typically the number of wells in the second set is a whole number multiple of the number of wells in the first set of plates. For example, four unique 96-well plates are optionally condensed into a single 384-well plate in a method comprising tracking the reformatting to insure accuracy, e.g., 100% accuracy, e.g., in locating and tracking samples. The concept also applies to 384 to 1536 transformations and reverse processes. The accuracy of the database depends on knowing exactly where each 96-well plate is located within the 384-well plate after the transfer is completed. By giving the operator a simple visual check as well as providing a detector check system, the method ensures tracking accuracy.

Compounds provided in 96-well plates are typically in an 88-well format with one column empty, e.g., column 12. One column is typically kept empty so that when compounds are assayed there are blank wells, e.g., for assay controls. The entire column is not typically needed for controls but it is the standard way of plating compounds. Also used is an 80-well format in which two columns, e.g., the first and last columns 1 and 12, are left open.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

The process typically starts with samples, e.g., samples stored as dry films or fluidic samples, in one or more 96-well plates in the 88-well format described above. Typically, four 96-well plates are converted up to a single 384-well plate. A marker is then added to one or more of the empty wells, e.g., well A12, in the first 96-well plate. See Figure 11A and 11B for labeling of wells and marker wells. The second plate receives a second marker or label, e.g., in well A12 also. The third and fourth plates, if they are used, also receive a marker in the similarly located well in those plates, e.g., well A12. Each marker used is different, e.g., a different colored dye, a different fluorescent dye, or a different concentration of fluorescent dye. The contents of the four plates (or fewer if that is the case) are added sequentially into the larger plate. If dried films are used in the smaller plates, they are typically dissolved in the smaller plates prior to transfer to the larger plate. In the larger plate, e.g., the 384-well plate to 1536-well plate, a pattern of markers results, e.g., in the upper right corner, such as in wells A23-24 and B23-24. In this manner the accuracy of the transfer is monitored. When a colored dye is used, the process is optionally monitored visually to ensure accuracy by observing whether the intended pattern is obtained. If fluorescent dyes are used, a fluorescent detector is used to monitor whether the plates were accurately transferred. In some embodiments, a fluorescent dye is used in combination with a colored dye to allow visual as well as instrument tracking of samples. In other embodiments, wells other than A12 are used for markers. Any well may be used as long as the resulting pattern is predetermined to track the transfer.

In one example, a solution of colored dye, e.g., about 0.5mg/ml, plus a fluorescent dye is added to well A12 in each 96-well plate. The first plate in the transformation receives a red dye and a fluorescent dye at concentration 1x. The second plate receives a yellow dye with a fluorescent dye concentration of 0.5x, the third plate receives a green dye and a fluorescent dye at 0.25x. Finally the fourth plate receives a blue dye and a fluorescent dye at 0.125x. For example, the dye concentration is optionally an FITC solution ranging in concentration from about 0.1 mg/ml to about 0.0125 mg/ml. The contents of the four plates are then added in sequence to a single 384 well plate. In the final 384 well plate a colored pattern is formed in the upper right corner (e.g., wells A23-24, B23-24), as shown in Figures 11 and 12. For example, Figure 11 illustrates four 96 well plates with markers, which are then replated into a 384-well plate as shown in Figure 12A and then four 384-well plates are optionally replated in a 1536-well plate, e.g., in a format as shown in Figure 12B. Each pattern in the figures is indicative of a different type of dye in the well as shown in the

WO 02/31747

PCT/US01/32454

figure legends. As illustrated in the figures, the colors allow for the human eye to monitor the process to ensure accuracy. A simple check to determine the orientation of the colored dyes allows an operator to be sure of the plate orientation. The fluorescent dye is detected by one of various fluorescent detection instruments and allows the plating procedure to be monitored by instrumentation.

In some embodiments, the samples from one or more plates are to be mixed with the corresponding sample in one or more additional plates. In this case, the mixing can be monitored by determining the color of the dye in the marker well of the target plate. For example, if a first plate has a yellow marker and the second plate has a red marker, when the markers are mixed, the corresponding well in the target plate will have an orange marker. Similarly, if the markers are fluorescent dyes of different concentrations, the target plate will have a concentration of dye can be determined based on the amounts in the original plates and the dilution factor.

In the systems of the present invention the markers can be dispensed into a sample plate at one station location, e.g., comprising a fluid dispenser, and typically transferred into a higher well density plate, e.g., at the same station location or at a different location. The plate having the higher well density is then typically transferred to a detection station location, e.g., in the same or a different work perimeter to detect the resulting color and/or fluorescent pattern in the larger plate, e.g., the 384 or 1536-well plate. In addition, a color photograph is optionally taken or an operator optionally views the resulting larger plate to ensure the correct color pattern. Alternately, a colorimetric detector is used.

Although the high throughput systems of the invention are primarily automated robotic systems, certain functionality is optionally manual. For example, an operator optionally manually introduces a particular sample holder into a high throughput screening system, e.g., by placing the sample holder onto a table device, holding area, or the like. For example, holding areas 240 and 250 in Figure 1, are optionally used to manually introduce a sample holder into the system, e.g., into work perimeter 105 or 115 respectively. A rotational robot arm optionally retrieves the sample holder from the manual holding table or area. It is optionally moved to a storage or station location, or moved to a transfer area, such as transfer area 195 or 200, e.g., to be retrieved by a second rotational robot. The rotational robot that retrieves the sample plate from the holding area or transfer station typically moves the sample holder into any of its associated station locations, to be operated on or processed by the device associated with that station. For example, a rotational robot

WO 02/31747

PCT/US01/32454

positions a sample holder in one of the detectors included in the system or deposits the plate into a receptacle for a dispensing device. To facilitate such manual operation, the operator typically uses a basic command set to introduce, move, and process individual sample holders. Any combination of manual and automated processes is contemplated within the present invention. However, sample holders are also optionally introduced into the system automatically, e.g., from a storage module within the system or coupled to the system. In this case, a central controller or a controller coupled to the storage module is used to direct which sample holders are introduced into the system.

G. Controllers

The high throughput screening systems of the invention typically operate under control of one or more computer systems. For example, a control unit is optionally coordinated with the operation of the high throughput system. Alternately, a single computer or multiple computers are optionally used to control and monitor the entire system or a desired portion of the system. Operator stations, e.g., including alerts, are also typically provided to allow an operator to control and/or monitor the system.

For example, Figure 1 illustrates a control unit 320, which is optionally used to coordinate the operation of high throughput screening system 100. As operator monitoring is typically desired for such a system, an operator station, e.g., station 310 is also provided. Operator station 310 optionally accommodates, for example, operator console 315 for monitoring computer and process functionality, and operator alert 325, e.g., for alerting an operator with either a visual, audio, or pager alert. The operator console indicates, for example, what station locations and/or devices are occupied, what transfer stations are occupied, robot status, incubator status, temperature of various system components, and any other information the operator wishes to know about the system.

Operator alert 325 is optionally an automated paging system that pages one or more operators upon notice of an error condition, e.g., requesting operator intervention. Alternatively, the alert is a visual or an audible alarm. For example, a telephonic system allows a control PC to initiate calls to predetermined numbers, e.g., to telephone or pager numbers. For example, if an error condition develops during operation, the system calls a number from a predetermined list of contacts, plays a recorded message and waits for a telephone keypad response. In this manner, the system is optionally controlled and kept in operation from a remote location. The system can also include one or more cameras, e.g., a

WO 02/31747

PCT/US01/32454

webcam, which allows the operator to view the system remotely. This can allow the operator to troubleshoot the system from a remote location.

Preferably, operator station 315 is located adjacent to one or more work perimeters, such as work perimeters 105, 115, and/or 125. In such a manner the operator not only sees operator console 315 but is also able to visually inspect robotic activity and the devices of the invention. Accordingly, components of operator alert 325 may be placed in a work perimeter or even on the devices themselves. The work perimeters are also optionally positioned distant from the operator and the operator console, with the operator alert operating to page the operator.

Referring now to Figure 2, an example of interconnecting controllers in high throughput screening system 100 is provided. Automated instrument devices typically have an integral controller or a controller assigned to operate that instrument device. For example, instrument device 225 is shown with integral controller 345, instrument device 265 is shown with integral controller 365, and instrument device 270 is shown with integral controller 370. Also, instrument device 230 is shown with a separate dedicated controller 350, and in a similar manner, instrument device 280 is shown with separate dedicated controller 360. For some instrument devices, a single controller operates more than one instrument device. For example, instrument devices 290 and 285 are shown under the control of controller 355. Any controller devices and configurations known in the art are contemplated within the present invention.

The controllers not only operate the devices of the invention, but also typically off-load processing from a system controller, e.g., controller 320. For example, in one embodiment, instrument device controllers collect and analyze data and send summary data information to a system controller. In such a manner, data communication requirements and bandwidths are reduced, thus requiring lower speed and therefore less costly communication connections. Some instrument devices, such as instrument device 235 and instrument device 295, optionally do not have a separate station controller, but are instead controlled directly from a system controller, e.g., controller 320. Also, an individual station optionally takes direction and passes data to more than one controller. For example, instrument device 235 optionally receive operational direction from robotic controller 330, but also passes data back to the central controller 320.

Although most of the communication links shown in Figure 2 are shown as point-to-point connections, other types of connections are optionally used, such as network,

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Ethernet, wireless, or multi-drop connections, such as the multi-drop connection shown between system controller 350 and system controller 345. Further, instrument device and system controllers can be physically configured and connected in other arrangements known to those of skill in the art.

Preferably, each rotational robot has its own robot controller. For example, robot controller 330 controls robot 135, robot controller 335 controls robot 140, and robot controller 340 controls robot 145. Although Figure 2 shows each robot controller directing a single robot, a single robotic controller also optionally controls multiple robots. Conversely, multiple robotic controllers can cooperate to control a single robot, e.g., controlling a carousel and reach associated with each robot. For example, robotic controller 330, which is primarily responsible for controlling robot 135, optionally accepts input from robotic controller 335 which can effect robotic movements. The robotic and system controllers are also optionally configured in other physical and logical arrangements.

In the example illustrated in Figure 2, each robotic controller 330, 335, and 340 is preferably connected to system controller 320. System controller 320 is connected to operator console 315 located at operator station 310. System controller 320 also communicates to operator alert 325. Operator alert 325 is, for example, an automated paging system that pages one or more operators when an error condition occurs. Further, operator alert 325 optionally includes lights and audible signals for providing warnings and alerts to operators and technicians in the area. For example, a light bar having color-coded lights is optionally positioned adjacent to key devices. In such a manner, an operator receives a quick visual indication of process status.

Further, system controller 320 accepts instruction and passes data to other systems, e.g., via central system link 375. This link is optionally an internet link, a wireless link, or a local area network link such as an Ethernet system. Other links, e.g., electronic, optic, magnetic, or otherwise known in the art, are used to link system controllers. Advantageously, system controller 320 provides input to a centralized control and data collection facility and receives software and operational updates from a remote source. For example, establishing a web link provides alert and status information.

In one embodiment, the system and robots are typically programmed in AIM and/or V+. Each robot typically has a controller that is typically DeviceNet and Ethernet compatible. For example, the controllers are accessed via DeviceNet back to a Controller PC, which is typically a Pentium III, IV, or other appropriate, e.g., faster, computer known to

WO 02/31747

PCT/US01/32454

those of skill in the art. In addition to motion of the robot, the robot controllers are responsible for all motion within a designated work perimeter or station.

Software for the PC is typically written in Microsoft Visual C++, e.g., version 6.0, or other programming language known to those of skill in the art. The controller PC is typically used to coordinate the entire system, e.g., providing high level coordination that reports and acknowledges all faults and/or errors, and provides user interface functionality. The PC also typically acts as a data concentrator, recording all data, e.g., in an Oracle format, and optionally processing such data. Alternatively, the data is stored for future processing, e.g., on another PC.

The controllers and controller links described above are used with any system as described above or those examples provided below. In addition, various methods of using the system and the controllers are discussed below.

H. Example systems

In the embodiment illustrated in Figures 1-7, high throughput screening system 100 includes three work perimeters. The first work perimeter 105 is generally directed to the task of storing samples or compounds. The second work perimeter 115 is generally directed to processing samples by, for example, adding reagents, shaking, or incubating. The third work perimeter 125 is generally directed to analyzing the samples, for example, by detecting the samples, or measuring physical properties of the samples. Although the disclosed example has three work perimeters defined, fewer or more work perimeters are optionally utilized depending upon application specific requirements. Advantageously, there is no particular order that must be followed in transporting samples from one work perimeter to another work perimeter because of the multi-directional utility of the present invention. For example, a sample may be processed in work perimeter 105, transported to work perimeter 125 for detection, and transported back to work perimeters 105 and 115 for further processing.

Although each work perimeter is generally directed to a particular type of task, the functionality for each work perimeter may overlap with the functionality of other areas. For example, the area generally directed to storing compounds may also perform certain functions related to processing, detecting or other type of sample property determination.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

In the high throughput system 100 disclosed in this example, samples are typically stored, processed, and detected using specimen plates, e.g., 96, 384, 968, or 1,536 wells. For example, plates 210, 205, and 215 as shown in Figure 1.

Each disclosed work perimeter 105, 115, and 125 has an associated rotational robot. For example, work perimeter 105 has rotational robot 135, work perimeter 115 has rotational robot 140, and work perimeter 125 has rotational robot 145. Each rotational robot preferably rotates about its rotational axis close to a full 360 degrees. Further, each robot preferably adjusts vertically and horizontally to align relatively higher or lower work positions. In a preferred embodiment, each rotational robot is a Stäubli RX-60 robot that is pedestal mounted.

Preferably, each rotational robot has a robotic arm that optionally extends or retracts from the robot's rotational axis. For example, robotic arm 150 and robotic arm 155 are both shown in Figure 1 in a moderately extended position. Robotic arm 160, however, is shown in Figure 1 in an extended position. Accordingly, each rotational robot has an associated rotational reach. For example, robot 135 has rotational reach 105, robot 140 has rotational reach 115, and robot 145 has rotational reach 125. Although the rotational reach patterns are shown to be generally circular or oval, the rotational reach can accommodate other geometries.

A transfer station is preferably positioned between each adjacent work perimeter. In one embodiment, the transfer station provides a temporary area for positioning sample holders to facilitate moving a sample holder in or out of an area. For example, transfer station 195 is positioned between work perimeter 105 and work perimeter 115. In a similar manner, transfer station 200 is positioned between work perimeter 115 and work perimeter 125. Although transfer stations 195 and 200 are shown centered between adjacent work perimeters, the transfer station may be relatively closer to, or even within, a work perimeter. The transfer area is also optionally positioned where adjacent robots directly pass a sample holder from one robot to the adjacent robot.

Preferably, each robotic arm has a robotic gripper. For example, robotic arm 150 has gripper 165, robotic arm 155 has robotic gripper 170, and robotic arm 160 has robotic gripper 175. In this disclosed example, each robotic gripper 165, 170, and 175 is configured to removably couple with a specimen plate, such as standard 384 or 1,536 well plates. Robotic arms 150 and robotic grippers 170 are optionally operated pneumatically, magnetically, or by other means known in the art.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

The robotic grippers of the embodiment illustrated in Figure 1 are configured to removably couple to specimen plates, such as specimen plates 205, 215, and 220. To transfer between adjacent work perimeters, a first robot retrieves a specimen plate, positions the plate into a transfer station, and then a robot from an adjacent work perimeter retrieves the plate from the transfer station. For example, Figure 1 shows sample plate 215 positioned in transfer station 195. Accordingly, either robot 140 or robot 135 can engage and use specimen plate 215. In a similar manner, Figure 1 shows robot 145 either returning specimen plate 220 to transfer station 200 or retrieving specimen plate 220 from transfer station 200 and transporting specimen plate 220 for further processing, measurement, or detection.

Work perimeter 115 also provides incubator device 290 which can be, for example, set to provide the proper conditions for facilitating growth of cellular material. Due to the particular environment within the incubator, the incubator may have a sealed door 300, provided, for example, by an airlock. Accordingly, sealed door 300 preferably has a gripping structure 305 coupled to robotic gripper 170. In such a manner, robotic arm 155 can position robotic gripper 170 adjacent to the gripping structure 305 and open and close door 300. As the robot must open and close door 300, preferably a temporary holding area 260 is positioned adjacent to incubator 290 for temporarily holding a specimen plate as it is moved into or out of incubator 290.

In the illustrated embodiment, work perimeter 125, which is primarily directed to analyzing samples, comprises detector 265 and detector 270, e.g., fluorescent detectors. After the specimen plates have been detected in either or both detectors 265 and 270, the specimen plates are optionally returned to a storage facility, such as storage facility 230, or may be deposited in a container device 275 for disposal or reuse.

Referring now to Figure 3, the specific configuration of a variety of work perimeters will be further addressed. In the illustrated example, high throughput screening system 100 provides configuration flexibility by, for example, providing a plurality of station locations within each work perimeter. For example, work area 110 contains station locations 380, 385, 390, 395, 400, and 405. Work area 120 includes station locations 410, 415, 420 and 425, while work area 130 contains station locations 430, 435, 440, 445, 450, and 455. Although high throughput screening system 100 only defines a select number of station locations, more or fewer station locations are optionally defined depending upon the reach of each robotic arm and the size of selected devices. Further, station locations are optionally added, moved, or removed depending on specific application needs.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Devices for performing process steps are typically selected according to specific application requirements. After selection, each device is assigned to a particular station location within a work perimeter. For example, device 225 is assigned to station location 380, while device 230 is assigned to station location 385.

Because station locations remain the same irrespective of what device is positioned in that station location, the high throughput screening system 100 is easily reconfigured to accommodate a variety of specific needs. For example, Figure 3, when compared to Figure 1, shows that a new station location 390 was defined and holds a new storage device 232. Figure 3 also shows that station location 400 has been reconfigured to have incubator 237 replace compound storage device 235. Further, work area 120 has had incubator 290 removed from station location 410. Accordingly, the high throughput screening system 100 is reconfigured to add, delete, or replace devices in any station location. Advantageously, station locations are optionally added or removed to accommodate changes in the area or robot orientation. Not only is the system thereby flexibly reconfigurable, but the system easily adjusts to accommodate adjustments in work flow.

In another embodiment, the robotic work perimeters are arranged in a substantially honeycomb configuration that permits a non-linear processing system 800, as shown in Figure 8. In this non-linear processing system, specimen plates 810 are moved, e.g., from a first station location 815 to a different station location 815, e.g., in a non-linear fashion. This setup optimizes throughput of the overall system by permitting sample holders, e.g., specimen plates 810, to be moved to the closest appropriate station rather than through a series of stations. In non-linear processing system 800, a plurality of rotational robots 820, are provided, each having a rotating robotic arm 825 ending with a robotic gripper 830. The robots are positioned within a rotational reach 840 of each other. The rotational reach 840 of each robotic gripper 830 defines a circle and each robot 820 is positioned so that the circles defined by the robotic grippers 830 intersect at several points. At these intersection points and at other points around rotational reach 840 of each robotic gripper 830, station locations 815 are located. Station locations 815 are configured to accept specimen plates 810 and/or to conduct procedures or processes on specimen plates 810. For example, any station location 815 optionally stores, processes, and/or detects the samples in specimen plate 810. A station location 815 is also optionally used to perform reagent additions, PCR, purification, filtration, washing, transfer of samples to new plates, vacuum/pressure treatment, light/UV exposure, and/or sample removal/addition.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

In non-linear processing system 800, shown in Figure 8, a specimen plate 810 moves from one station location 815 to other station locations in a non-linear fashion thereby allowing a higher throughput. In addition, this arrangement of rotational robots 820 with accompanying robotic arms 825 and robotic grippers 830 is optionally used to efficiently assemble devices, e.g., medical devices or electronic devices. Because process steps sometimes require a device to be cured, incubated or otherwise processed in a manner that requires a specific time, a non-linear processing system 800 optionally comprises nesting stations as part of a station location 815. In contrast, a linear processing system requires the device to pass down a linear pathway while it is being cured or otherwise processed. In a non-linear processing system, the device can be left at a station location 815 and then when required, a robotic gripper 830 moves the device to the next desired station location 815, which is optionally any station location in the system. In this way, extremely efficient and high throughput processing systems is provided.

Figure 9 illustrates an example high throughput processing system of the invention. For example, system 900 comprises three work perimeters, 902, 920, and 940. Each work perimeter is associated with a rotational robot, e.g., rotational robots 916, 936, and 946. Two transfer stations, stations 918 and 983, are provided to bridge the area and provide transport between work perimeters 902, 920, and 940. Work perimeter 902 comprises three station locations, e.g., 904, 906, and 908. Station location 904 comprises compound incubator 910 and station location 906 comprises compound incubator 912. A miniprep device, e.g., device 914, such as a Tecan Miniprep, is positioned in station location 908. Work perimeter 920 comprises three station locations, e.g., 922, 924, and 926. Station location 922 comprises assay plate incubator 930 and station location 924 comprises a Hydra 384, device 934. A Cartesian Synquad, e.g., device 932, is positioned in location 926. In addition, a Hydra workstation device, e.g., device 928 is positioned at a station location proximal to both work perimeter 902 and work perimeter 920 and is accessible by either robot 916 or robot 918. This device can thus function as a transfer station to transfer sample aliquots from a sample plate in work perimeter 902 to an assay plate in work perimeter 920. A pin tool can also be used for this purpose in place of the Hydra. Work perimeter 940 comprises two station locations, e.g., locations 942 and 944. Station location 944 comprises a LLL Acquest plate reader, e.g., device 948. Station location 942 is left empty in the example, but is optionally fitted with a device at any time, e.g., before or during operation of the device, e.g., as needed.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Many other embodiments are also available in the present invention. For example, a system optionally comprises ten station locations occupied as follows: two compound libraries, 2 plate interchange platforms or transfer stations, an incubator, 2 liquid handling devices, 2 plate readers, and a mini-prep station. These stations are optionally divided into two or three work perimeters. Other combinations other devices, and different numbers of devices are also optionally used for various processes, e.g., as described in more detail below.

Figure 10 illustrates the control hardware used for the above configuration comprising ten stations or devices. In Figure 10, three robot controllers are used, e.g., controllers 1006, 1008, and 1010, one for each robot in the system, e.g., to handle all motion control. Each robot controller is typically DeviceNet and Ethernet compatible. Plate carousels and incubators each have a controller, e.g., first carousel dial 1000, second carousel dial 1002 and incubator dial 1004. In addition, each piece of peripheral hardware optionally has its own controller, e.g., with an RS-232 interface to Device Net. For example, Tecan Mini prep 1014 has liquid controller 1016 and an RS232 DeviceNet protocol converter, e.g., converter 1038. Likewise for Hydra 96 1018 and Hydra 384 1022, which are controlled via controllers 1020, 1024, with converters 1040 and 1042. A liquid handler is also typically controlled using its own liquid controller, e.g., Cartesian liquid handler 1026 with controller 1028 and converter 1044. The plate readers, e.g., 1030 and 1034, are also connected to controllers, e.g., controllers 1032 and 1036 and to the central system via converters 1046 and 1048. All controllers are accessed, e.g., via DeviceNet, to supervisor PC 1012, which is typically a Pentium III 600 MHz or faster machine. Other control hardware and devices set ups are also optionally used in the systems provided. The above is only one of many possible examples for use in the methods described below.

II. High Throughput Processing Methods

The present invention provides high throughput processing systems and methods of using such systems. In general, the systems above are used to process a number of samples, e.g., simultaneously or sequentially. Processing typically refers to screening, testing, building, or the like. For example, a library of drug candidates is optionally screened or tested for efficacy or an electronic or medical device is constructed. A typical process comprises screening a number of a biochemical or chemical compounds.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

The samples are typically contained in sample holders, such as microwell plates or specimen plates, which are transported through the system by rotational robots. For example, a robot optionally retrieves a sample plate from a storage module in a first work perimeter, transports the sample holder to a second work perimeter for processing and then to a third work perimeter for detection and analysis.

The sequence of steps performed in a given process is typically specified, e.g., by an operator. The order of the steps need not follow a linear path through the system and need not involve each device of the system in a sequential manner. Each device of the invention is optionally accessed as needed and the devices are optionally used in a non-sequential or random order. For example, a sample holder is optionally transported from a first device to a second device to a third device and then back again to the first device, e.g., for further mixing or incubating prior to detection, e.g., at a fourth device. In addition, the order followed for transporting a sample holder through the system need not be the same each time the system is used. The order is changeable and is typically directed at the beginning of each assay, e.g., by an operator. In addition, upon receipt of the assay status, an operator optionally changes the assay and directs a new path for a sample holder in response to the information.

In one embodiment, the invention is used to screen a plurality of samples. A screen is typically a test that is conducted on a number of specimen plates, and may include multiple steps. A screen is performed by operating a defined method on a given set of specimen plates. Using the high throughput systems of the invention, an unprecedented amount of samples are optionally processed and screened simultaneously, serially or in parallel, including screening arrays of chemical entities such as small molecules, combinatorial chemical compounds, synthetics, natural products, extracts, drugs or drug candidates, nucleic acids, short oligonucleotides, anti-sense oligonucleotides, single-stranded DNA, RNA, double stranded DNA, RNA, RNA/DNA hybrids, triplexes, proteinaceous substances such as wild-type and synthetic proteins, peptides, both natural and synthetic, antibodies, Fab fragments, antibody epitopes, constrained peptides, protein fragments, dominant-negative and dominant-positive proteins, mutated proteins, synthetically modified proteins, as well as expressed sequence elements including eukaryotic and prokaryotic expression cassettes, retroviruses, adenoviruses, CMV, SV40, Th10 driven full length cDNAs, DNA fragments, peptides, truncated proteins, and the like. For example, see e.g.,

WO 02/31747

PCT/US01/32454

published PCT application PCT/US98/27233 (WO 99/32619) for information regarding double stranded RNA molecule (RNAi) methods for modulating gene expression.

Samples for these screens are optionally derived from synthetics derived from laboratories or engineered organisms, as well as those obtained, extracted, cloned, or expressed from naturally occurring species including, but not limited to, mammalian species (e.g., human, mouse, rat, rabbit, goat), eukaryotes including *Drosophila*, yeast, *C. elegans*, prokaryotes including bacterial strains, and plants such as algae, aloe vera and arabidopsis, among others. Additionally, the present systems are useful for screening whole organisms, especially microorganisms such as bacteria, yeast, *c. elegans*, and parasites such as malaria, and viruses (i.e., hepatitis and other flaviridae, retroviruses, adenoviruses, and viroids). In one embodiment, the present invention screens combinations of these organisms or entities, either serially or in parallel to test their influence on a particular biological test or assay.

In this manner, any type of screen is contemplated within the present invention, and in particular, screens for agonists/antagonists, natural and synthetic, e.g., for G-protein coupled receptors, kinases, proteases, phosphatases, and transcription; agonists/antagonists of cellular, neuronal, hepatic, tumor cell differentiation, and redifferentiation; agonists/antagonists of viral and parasite mechanisms of entry, replication, exit, and pathogenesis; agonists/antagonists of immune cell activation, inactivation, energy, migration, or apoptosis; and agonists/antagonists of protein-protein interactions important in immunology, cardiovascular, signaling biology, metabolic disease, diabetes, osteoporosis, and other disease areas, e.g., as determined by synthetic and engineered reporter readouts using cell-free, cellular and organismal targets.

Methods of using the above described systems for a particular screen are described in more detail below, e.g., methods of designing and performing screens. For further information on various types of screens that are optionally carried out using the systems and methods of the invention, see, e.g., USSN 60/275,266, entitled "Identification of Cellular Targets for Biologically Active Molecules," filed March 12, 2001; USSN 60/275,148, entitled "Chemical and Combinatorial Biology Strategies for High Throughput Gene Functionalization," filed March 12, 2001; USSN 60/274,979, entitled "Cellular Reporter Arrays," filed March 12, 2001; and USSN 60/275,070, entitled "Genomics-Driven High Speed Cellular Assays," filed March 12, 2001. For example, USSN 60/275,070 describes screens designed to identify gene regulatory regions and producing libraries of gene

WO 02/31747

PCT/US01/32454

regulatory regions. USSN 60/275,148 describes, e.g., methods for screening genes for a variety of functions, e.g., disease related functionality.

A. Designing a process for use in a high throughput system

As described above, the systems provided herein are optionally used for a variety of different processes, e.g., screening processes, which are described in more detail below. In general, the system relies on a modular approach to defining the process. Such an approach not only enables logical development of screens, but also facilitates reusability of method modules and supports rapid reconfiguration of the system. Modular development of methods provides substantial flexibility in defining process steps, and facilitates reuse of steps and methods. Accordingly, Figure 4 illustrates software architecture, e.g., for a high throughput screening system. Although other industries also optionally benefit from other arrangements of a high throughput system. The embodiment illustrated is primarily directed to operating screens for biotechnology or biomedical industries. For example, Figure 4 shows that screen 470 includes and is defined by combining information in method module 490 and system variable module 495.

Methods are also typically defined in a modular manner, with a method defining and organizing individual process steps, e.g., using rules and directions. More specifically, a method is defined as if the method were to be executed on a single sample, which simplifies method definition.

Preferably, after method steps have been defined, the operator indicates the sample plates on which the method is to operate. In a similar manner, the operator optionally defines a plate or a series of plates on which the method is not to be operated. This permits the operator to define selected plates for control plates or as exception plates. Accordingly, defining methods and screens is a logical and efficient process.

Typically, a screen is defined by a method or combination of methods. In Figure 4, for example, in screen 470, method 490 defines a set of individual steps 520. Preferably, each step is a discrete stage in a method, and is usually associated with a specific device. Because these steps typically operate on specific devices, the method also optionally incorporates specific device commands 530. In one embodiment, these steps are defined to operate on a specific class of instruments. For example, steps can be configured to "dispense 100 nl" or "aspirate 500 nl". Accordingly, each step is typically defined to address specific desired functionality from a class of instruments. During execution of the method, a device

WO 02/31747

PCT/US01/32454

drive, e.g., device drive 505, generates the low-level commands necessary to drive a specific model of the instrument actually configured into the system.

For example, Figure 5 shows an example of an input screen, screen 600, e.g., for defining a step for an incubator. The screen uses a graphical user interface and permits the operator to easily define incubator duration 610, settings 620, dependencies 630, and alarms 640.

Steps 520 are optionally combined or arranged, e.g., in one or more step lists, e.g., step list 545, for performing steps in a sequential manner. However, the sequential order need not follow a predetermined order dictated by the physical setup of the devices in the system. Any device is accessed at any point in the sequence, thereby allowing the assay alone, rather than the physical setup of the system, to dictate the sequence of the step list.

Further, the start or pace of one step optionally depends on the result of one or more other steps. Therefore, the method allows dependencies 535 to be declared. In such a manner, the step list is optionally interrupted or paused until prerequisite dependencies are met. This not only simplifies defining methods, but also enables steps to operate in parallel, thereby increasing throughput efficiency.

Furthermore, any number of screens and/or methods are optionally performed simultaneously, serially, or in parallel. For example, a high throughput system of the invention optionally performs three screens, e.g., in parallel, operating multiple methods simultaneously. For example, an operator optionally defines the three screens with priorities for certain steps. For example, the operator initiates screen one, which begins with a dispensing step followed by an incubation step, another dispensing step, another incubation step, and a detecting step. Screen two includes a dispensing step, another dispensing step, an incubation step, an aspirating step and a detecting step. Screen three entails a dispensing step, a detection step, a dispensing step and another detection step.

A controller system typically coordinates the robots and/or robot controllers to preserve the priorities programmed in each screen. For example, a specimen plate A is optionally incubating in screen one. In parallel, a specimen plate B has undergone a dispensing step and another dispensing step in screen two, and must wait for the incubation station now occupied by specimen plate A. The controller system directs the appropriate robot controller to move specimen plate B to a temporary holding area until specimen plate A has completed its incubation. In this manner, a specimen plate C undergoing screen three can utilize the dispensing station that was formerly occupied by specimen plate B in screen two.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

As a result, multiple screens are run at the same time, thus maximizing the efficiency and throughput of the overall system with minimal human intervention.

Referring again to Figure 4, method 490 not only performs steps on individual instrument devices, but also accounts for moving specimen plates between instrument devices, between work perimeters, and to and from holding areas. Therefore, method 490 includes move/position information 550. Figure 6 illustrates a preferred input screen, screen 680, for defining a move step. A graphical input screen allows the user to select a "from" device 685 from a pull down menu, and a "to" device 690 from another pull down menu. Preferably, dependencies 695 are typically set such that they must be satisfied before the move occurs. Typically, moves are defined from device to device, independent of either devices' station location. Only later, as the method is compiled or run will the system associate a physical location with each device so robotic moves are determined. And thus advantageously, the physical location of devices can be changed without affecting defined methods.

Further, many samples are time, temperature, and moisture sensitive, so the processing times are typically monitored. Accordingly, method 490 allows for a default or defined time slice 525. Time slice 525 defines the maximum time that a specimen plate can be in transition between devices. For example, if the time slice is set at five minutes, then the maximum time a specimen plate can be in transport between devices would be five minutes. If such time is exceeded, then an error condition occurs and the specific specimen plate would be identified as a reject. Preferably, this error condition triggers an operator alert. Alternatively, the rejected specimen plate is moved, e.g., to a receptacle and/or disposed.

Screens also optionally consider information captured in the system variables, e.g., variables 495 in Figure 4. For example, plate descriptions 555 define which specimen plates are active in the system, e.g., and log that information into a central inventory, and associate specimen plates with particular bar codes, if present. The plate descriptions 555 can be modified using the editor 560. Plate descriptions also include such information as the number of wells and plate dimensions. By editing plate description 555, an operator optionally introduces new plates into the system, or requests that certain plates be removed from the system. Further, an operator defines which specimen plates are used in a particular screen, for example, by setting a range of plates to be used or setting a location from which to retrieve plates.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

The system variables 495 also optionally contain system configuration table 565. Preferably, system configuration table 565 associates particular station locations to specific devices. Accordingly, system configuration table 565 provides the logical association of a device to a physical location. In a preferred embodiment, steps are typically defined to operate on devices, which are logically identified. As long as a device is consistently identified with the same logical identifier, the device can be physically positioned in any available physical location. In such a manner, a device can be moved to a new station location in a rapid and convenient manner without disturbing the method or developing a new screen.

For example, a device is optionally physically moved from a first physical station location to a second physical station location. As an illustration, e.g., in Figure 3, storage device 295 at station location 425 is optionally moved, e.g., 180° in relation to work robot 140, e.g., to station location 410. Editing the system configuration table 565 records the physical change, e.g., now associating station location 410 with device 295. Since the system controller still identifies the device with the same logical identifier and not the physical station location, the process proceeds normally, without having to develop a new screen. Using system configuration table 565 greatly improves the flexibility and ease of reconfiguration for the high throughput screening systems disclosed herein. Alternatively, no configuration table is used. Instead, each device has a set of Cartesian coordinates associated therewith and the system is reprogrammed with a set of points that are associated with the device whenever equipment is moved. In this manner, the robots are optionally reprogrammed each time a new device is added at a particular location and defined station locations are not needed.

In one embodiment, a method is compiled once a screen has been completely identified by its method, plate set, and system variables. During the compiling process, the system controller preferably performs numerous quality checks on the method and utilized devices. For example, the compiler checks that the system has sufficient incubator capacity for the proposed method. Preferably, the compiler not only checks for circular, conflicting, or irrelevant step dependencies, but also optimizes the method by recognizing steps that can operate in parallel. The compiler also verifies all devices specified in the method are present in the system, and determines the station locations for each device. Accordingly, with the physical location of each device known, the required robotic motions are calculated and

WO 02/31747

PCT/US01/32454

sequenced. If errors are found in the method, the operator is notified and the compilation optionally aborted.

Provided the method compiles properly, the screen is bundled into a schedule 475 that executes. For example, the schedule executes the appropriate method on the identified specimen plates and collects and reports data according to specific application needs. In addition, once the steps, methods, screens, and schedules are defined, they are optionally rearranged and reused, e.g., to facilitate the development of new schedules.

Still referring to Figure 4, the software architecture also includes input-output control 465. The input-output control includes physical connections and logical communication to the individual instrument devices using instrument device drivers 505. It also includes network or other links back to the central system 515, and communications to the operator, which optionally include an operator console and operator alerts. The present inventions also typically provide input-output to other devices or systems. For example, the input-output control could provide imaging or printed output.

Software architecture 460 also contemplates that errors will arise on occasion within the screening systems. For convenience, errors are classified as hard errors 570 or soft errors 580 as shown in block 500. For example, soft errors can occur when a robotic gripper fails to couple to a specimen plate after three tries. Other soft errors may include low fluids in fluid-handling devices, and humidity or temperature out of range in an incubator. In one embodiment, such soft error failures require the attention of an operator, but do not warrant halting the process or rejecting one or more specimen plates. Therefore, upon detecting a soft error, the system preferably notifies an operator, such as by paging the operator according to paging or activating warning lights or audible signals using an operator alert.

However, the high throughput screening systems provided may also experience hard errors 570. Hard errors typically comprise major system failures such as a broken gripper, a failed robot, or any situation that substantially affects the process in operation. For example, a fluid well running dry or a critical error reported by one of the automated instrument devices would trigger a hard error. Upon detecting a hard error, the system preferably notifies the operator via paging or visual and audible alerts using an operator alert. Alternatively, the system rejects one or more specimen plates, and dispose of them, e.g., in a disposal station.

Preferably, the paging rules define an escalating order of operator notification. For example, the paging rules typically define that one or more junior operators be notified

WO 02/31747

PCT/US01/32454

for soft errors, but that more senior operators or managers be notified upon a hard failure. In another example, the paging rules include time dependencies so that if an operator does not respond within a given time period, then another operator is paged. Paging rules are optionally adjusted and configured according to specific application requirements.

Referring now to Figure 7, a method of defining a screening process, 700 is shown. Generally, defining a screen includes defining a process method 705, selecting a set of specimen plates 710 on which to operate the defined method, and scheduling the screen 715.

As shown in Figure 7, the method in block 705 is defined by creating device steps 720, creating move steps 725, and arranging the device and move steps into a step list 730. Block 735 defines any order dependencies. Block 740 associates specific devices with their respective station locations. Alternative steps are optionally used in defining the method of block 705. After the method has been defined in block 705, the method is optionally compiled as shown in block 745. Compiling the method typically includes optimizing the method for more efficient operation as shown in block 750. Further, compiling preferably checks for dependency errors 755, such as circular, redundant, and irrelevant dependencies. Also, compiling typically includes checking that all utilized devices are available in the system as in block 760. Preferably, the method of defining a screen 700 provides a modular and hierarchical method of defining screens. Advantageously, the present invention develops efficient screens, provides reusable methods, and easily reconfigures or scales high throughput systems to meet changing production requirements.

By using the above methods of designing processes and/or screens, large amounts of compounds are optionally tested in a relatively short period of time with accuracy, reliability, and efficiency. For example, about 500,000 samples are optionally processed in about 1 day to about 4 days. Example processes designed as described above, e.g., for use with the systems described above are detailed below.

B. Example screening processes

In one embodiment, a combination of analytical devices, such as dispensing devices, incubators, and detectors are installed in various station locations, each device preferably correlating to a unique and individual logical identifier. Multi-well specimen plates such as 1,536 well plates are processed robotically and in an automated fashion, although any size specimen plate is optionally used. In a particular example, a T-cell

WO 02/31747

PCT/US01/32454

activation antagonist screen is performed. A dispensing device robotically plates Jurkat cells in specimen plates at a rate of about one to two minutes per plate. Once robotically transported to another workstation, another dispensing device dispenses about 50 µl of liquid into the specimen plates. After subsequent dispensing steps and an incubation step, a detector analyzes the specimen plates. Using this method, about 7000 compounds are optionally screened for T-cell activation in about 70 minutes. This embodiment further illustrates the integration of commercially available analytical devices into the present invention in order to easily and conveniently reap the benefits of all the aforementioned advantages. Example protocols are provided below.

Loading Plates into Hotel

Typically, an operator loads a plate storage area with micro-plates that contain the test compounds. The operator then typically inputs, e.g., to the supervisor PC, a protocol to load the plates into an appropriate incubator or compound storage hotel. The robot individually unloads plates from the plate storage area and loads them into the appropriate incubator or other compartment, e.g., storage compartments 910 and 912 in Figure 9. The robot associated with that work perimeter scans all the bar codes on the plates to be loaded, and the hotel locations of the plates.

Plate Replication

Empty target plates are loaded, e.g., into a first plate storage area in work perimeter 940, again referring to Figure 9. The operator writes the protocol and lists specific library plates to be replicated. The robot in work perimeter 902 unloads a compound plate from the hotel and loads it onto the table of a 384 Hydra 928. The robot in work perimeter 940 removes an empty plate from the plate storage area to transfer station 983, from which the robot in work perimeter 920 moves it onto the table of a 384 Hydra workstation 928. The Hydra aspirates a pre-determined volume of DMSO from the wash reservoir and dispenses it into the empty (target) plate. The Hydra aspirates a pre-determined volume of compound from the source plate and dispenses it into the target plate. The source and target plates are removed from the 384 Hydra and loaded back onto the appropriate incubators or hotels such as, for example incubators 910 and 912 in work perimeter 902.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Compound Picking

The operator enters, e.g., into the supervisor PC, the specific compounds and volumes to be retrieved from the library. Empty multiwell plates are loaded into an incubator 930, referring to Figure 9. The robot scans all the bar codes on the plates and the hotel locations to verify the location and presence of these target plates. The robot in work perimeter 920 unloads an empty plate from the hotel and loads it onto the Cartesian liquid handler 932. The robot in work perimeter 902 removes the appropriate compound plate from a hotel on the dial and loads it onto transfer station 918. The robot in work perimeter 920 removes the plate from the transfer station and loads it onto the Cartesian liquid handler.

The Cartesian aspirates a pre-determined volume of fluid from the correct well(s) of the compound plate and transfers the fluid to the target multiwell plate. The compound (source plate) is removed from the Cartesian and loaded back onto the transfer station 918. The compound plate is removed from the transfer station by robot 916 and loaded back into the appropriate hotel or incubator. After the desired number of target compounds have been picked (or the protocol completed), the target multiwell plate is unloaded from the Cartesian and loaded into a hotel or other plate storage area (e.g., incubator 912) for further use.

Dispensing Cells

1536 well assay plates are loaded into the incubator 930. Robot 936 removes the empty 1536 well assay plate from the incubator and positions it onto the Cartesian 932. Cells are dispensed into the wells of the 1536 well assay plate, e.g., with an approximately 30 second cycle time. Robot 936 unloads the plate from the Cartesian and places it back into the incubator. The process is optionally repeated for all 135 plates.

Adding Compound

In this embodiment, about 540 compound plates are present in the library plate hotel. Robot 916 loads a library plate from the library hotel to the Hydra 96 Ultra 928, which functions as a transfer station between work perimeter 902 and work perimeter 920. Robot 936 removes a 1536 well assay plate (with cells) from the incubator 930 and loads it onto the Hydra 96 Ultra 928. Fluid is aspirated 4 times, e.g., using the 96-dispenser head, from the 384 compound plate and dispensed into the 1536 well assay plate (it takes approximately 3 min to complete 4 washes and 4 aspirate and dispenses). Robot 936 removes the assay plate from the

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Hydra and loads it back into the incubator 930. Robot 916 removes the compound plate from the Hydra and loads it back into the library hotel 912. Typically, robots 936 and 916 load a total of 135 assay plates and 540 compound plates into and out of the Hydra 96 Ultra.

Incubation

Assay plates are typically incubated for about 4 hours (plus or minus 10%), e.g., prior to being removed for imaging. Therefore, plates are typically being moved to the readers while compounds are being dispensed into assay plates.

Dispensing Reagent and Plate Reading

A 1536 well assay plate is removed from the incubator 930 and loaded into the Cartesian 932. One or more reagent is dispensed into each of the 1536 wells in the assay plate (approx 45 seconds). Robot 936 removes the plate from the Cartesian and loads it onto the material handling dial 983. The material handling dial transports the assay plate from work perimeter 920 to work perimeter 940. The robot in work perimeter 940 removes the plate from the transfer station (which, in this case, is a material handling dial) and loads it into the plate reader 948. Plates are preferably loaded to the reader in less than about 30 seconds after dispensing of reagent. The plate is read (approx 5 minutes). After the plate is read, robot 946 removes the plate from the incubator and loads it back on the material handling dial. The material handling dial transports the plate from work perimeter 940 to work perimeter 920. The robot in work perimeter 920 returns the completed assay plate to the incubator. The process is typically repeated for each of about 135 assay plates.

When kinetic plate reading is desired, the robot optionally returns the plates to the plate reader after additional incubation times. For example, robot 936 removes the plate from the incubator and loads it into a hotel in work perimeter 940. After 30 minutes robot 946 removes the plate from the hotel in work perimeter 940 and loads it back into the plate reader 948. The plate is read (approx 1 minute). After the plate is read, robot 946 removes the plate from the incubator and loads it into the hotel in work perimeter 940. After an additional 30 minutes, robot 946 removes the plate from the hotel in work area 940 and loads it back into the plate reader. The plate is read (approx 1 minute). After the plate is read, robot 946 removes the plate from the plate reader and loads it back on the material handling dial 983. The material handling dial transports the plate from cell work perimeter 940 to work perimeter 920.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

Dispensing Equipment Process Development

The operator typically writes a protocol to dispense 5 μ l of cells into one 1536 well plate and then manually loads one or more 1536 well microplates onto the table comprising a Cartesian workstation, which automatically dispenses cells into wells of 1536 well plate. The operator optionally manually removes the plate and visually inspects it. The plate is then typically manually loaded into a plate reader, which reads the plate. The plate is then typically removed, e.g., manually.

One skilled in the art will appreciate that the present invention can be practiced by other than the embodiments which are presented in this description for purposes of illustration and not of limitation, and the present invention is limited only by the claims which follow. It is noted that equivalents for the particular embodiments discussed in this description may practice the invention as well.

While the foregoing invention has been described in some detail for purposes of clarity and understanding, it will be clear to one skilled in the art from a reading of this disclosure that various changes in form and detail can be made without departing from the true scope of the invention. For example, all the techniques and apparatus described above may be used in various combinations and other uses for the present invention are also contemplated. In particular, other high throughput processes may utilize the present invention. Also, the present invention is optionally employed to assemble electronic devices, medical devices, or other devices that require multiple assembly steps. In addition, the present invention can be used to perform medical testing, chemical synthesis, or any other multiple process procedure.

All publications, patents, patent applications, or other documents cited in this application are incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual publication, patent, patent application, or other document were individually indicated to be incorporated by reference for all purposes.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A high throughput processing system, the system comprising:
 - (a) a plurality of rotational robots, wherein each of the rotational robots has a reach which defines a work perimeter associated with that rotational robot;
 - (b) at least one device associated with each of the work perimeters, wherein at least one of the work perimeters has two or more devices exclusively within the reach of the rotational robot associated with that work perimeter;
 - (c) one or more transfer stations associated with at least a first work perimeter and a second work perimeter, for transferring one or more samples from the first work perimeter to the second work perimeter; and
 - (d) a plurality of sample holders, which sample holders are transported between two or more devices or between two or more work perimeters during operation of the system.
2. The high throughput processing system of claim 1, wherein members of a first set of sample holders each comprise a plurality of test samples.
3. The high throughput processing system of claim 2, wherein the test samples comprise chemical or biochemical compounds, nucleic acids, peptides, polypeptides, proteins, carbohydrates, cells, serum, phage particles, virions, enzymes, cell extracts, lipids, or antibodies.
4. The high throughput processing system of claim 3, wherein the test samples comprise a library of cDNA molecules.
5. The high throughput processing system of claim 3, wherein the test samples comprise a library of gene regulatory regions operably linked to a reporter gene.
6. The high throughput processing system of claim 5, wherein the regulatory regions in the library are derived from genes that are differentially expressed in a cell depending upon the presence or absence of a particular stimulus.
7. The high throughput processing system of claim 3, wherein the test samples comprise a library of antisense nucleic acids or double-stranded RNA molecules.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

8. The high throughput processing system of claim 3, wherein the test samples comprise a combinatorial library of chemical compounds.
9. The high throughput processing system of claim 2, wherein a second set of sample holders are assay holders that comprise containers for conducting an assay.
10. The high throughput processing system of claim 9, wherein the assay containers comprise one or more components of an assay, and a test sample is added to the assay containers to determine the effect of the test samples on the assay.
11. The high throughput processing system of claim 10, wherein the assay is selected from the group consisting of a G-protein coupled receptor assay, a kinase assay, a protease assay, a phosphatase assay, and a transcription assay.
12. The high throughput processing system of claim 10, wherein the assay is a cell-based assay.
13. The high throughput processing system of claim 1, wherein the sample holders comprise one or more of specimen plates, multiwell plates, petri dishes, test tube arrays, vials, crucibles, flasks, reaction vessels, or slides.
14. The high throughput processing system of claim 13, wherein the sample holders comprise one or more of 1536-well plates, 384-well plates, or 96-well plates.
15. The high throughput processing system of claim 14, wherein a first work perimeter comprises 384-well plates and a second work perimeter comprises 1536-well plates.
16. The high throughput processing system of claim 1, wherein the rotational robots each comprise one or more grippers configured to transport the sample holders.
17. The high throughput processing system of claim 16, wherein the gripper comprises a sensor structured to determine a location of the gripper apparatus relative to the object.
18. The high throughput processing system of claim 16, wherein the gripper comprises a deflectable member structured to couple the gripper apparatus to a robotic

WO 02/31747

PCT/US01/32454

member, which deflectable member is structured to deflect when the gripper apparatus contacts an item with a force greater than a preset force.

19. The high throughput processing system of claim 1, wherein the transfer station transfers the one or more samples by transferring a sample holder from a first work perimeter to a second work perimeter.

20. The high throughput processing system of claim 1, wherein the transfer station comprises a fluid transfer device which transfers samples from a sample holder in the first work perimeter to a sample holder in the second work perimeter.

21. The high throughput processing system of claim 1, wherein the rotational robots are configured to transport one or more sample holders along a multi-directional path.

22. The high throughput processing system of claim 1, wherein the system comprises between 2 and 10 rotational robots.

23. The high throughput processing system of claim 1, wherein the devices are selected from the group consisting of a fluid transfer device, a mixer, an incubator, a storage compartment, a thermocycler, a plate carousel, an automatic sample processor, a detector, and a replating station.

24. The high throughput processing system of claim 23, wherein one or more of the devices comprises a fluid transfer device.

25. The high throughput processing system of claim 24, wherein the fluid transfer device comprises an apparatus selected from the group consisting of a pin tool, a syringe, and a pump.

26. The high throughput processing system of claim 24, wherein at least one of the sample holders is a multiwell plate and the fluid transfer device comprises an array of receptacles arranged such that outlets of the receptacles are aligned with a plurality of wells of the multiwell plate.

27. The high throughput processing system of claim 26, wherein the fluid transfer device comprises 96 or 384 receptacles.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

28. The high throughput processing system of claim 26, wherein the receptacles are syringes.

29. The high throughput processing system of claim 26, wherein the fluid transfer device:

aspirates a volume of sample into one or more of the receptacles from a well of a multiwell plate which is aligned with the outlet of the receptacle;

returns a substantial portion of the volume of the aspirated sample to the well of the multiwell plate, the returned volume of the liquid being less than the aspirated volume so that a volume of sample is retained in the receptacle;

dispenses a portion of the retained volume of sample into a well of a second multiwell plate; and

discards any remaining volume of retained liquid.

30. The high throughput processing system of claim 29, wherein the volume of the aspirated sample is at least several times the volume of dispensed sample.

31. The high throughput processing system of claim 25, wherein at least one of the sample holders is a multiwell plate and the fluid transfer device is a pin tool that comprises an array of pins that are aligned with a plurality of wells of the multiwell plate.

32. The high throughput processing system of claim 31, wherein the pin tool further comprises one or more wash stations in which the pins are washed between transfers of fluid from one multiwell plate to another by the pin tool.

33. The high throughput processing system of claim 24, wherein the fluid transfer device does not comprise disposable pipette tips.

34. The high throughput processing system of claim 33, wherein no fluid transfer device in the system comprises disposable pipette tips.

35. The high throughput processing system of claim 24, wherein the fluid transfer device comprises a positive displacement pump coupled to a dispenser valve.

36. The high throughput processing system of claim 1, wherein one or more of the devices comprises an automatic sample processor.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

37. The high throughput processing system of claim 23, wherein one or more of the devices comprises an incubator or storage compartment.

38. The high throughput processing system of claim 37, wherein the system comprises storage compartments that provide storage capacity for at least 350,000 samples.

39. The high throughput processing system of claim 38, wherein the storage compartments provide storage capacity for at least 700,000 samples.

40. The high throughput processing system of claim 39, wherein the storage compartments provide storage capacity for at least 1,400,000 samples.

41. The high throughput processing system of claim 37, wherein the incubator or storage compartment comprises:

- (a) a housing comprising a plurality of doors, which doors close at least one opening disposed through at least one surface of the housing;
 - (b) at least one movable shelf disposed within the housing, which shelf is capable of aligning with the opening;
- wherein each of the plurality of doors is independently accessible by the rotational robot.

42. The high throughput processing system of claim 23, wherein one or more of the devices comprises a detector which detects one or more readouts of assay results.

43. The high throughput processing system of claim 42, wherein the detector comprises a device selected from the group consisting of a fluorescence detector, a spectrophotometric detector, a luminescence detector, a phosphorescence detector, an X-ray detector, a radio-frequency detector, a bar code reader, a mass spectrometer, a radioactivity detector, and an optical detector.

44. The high throughput processing system of claim 42, wherein the detector comprises a camera which records images of the assay results.

45. The high throughput processing system of claim 44, wherein the images are digital images.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

46. The high throughput processing system of claim 44, wherein the images are analyzed to determine assay results which indicate a desired effect of a test sample.

47. The high throughput processing system of claim 1, wherein the system can perform assays of at least 100,000 samples in one day.

48. The high throughput processing system of claim 47, wherein the system can perform assays of at least 350,000 samples in one day.

49. The high throughput processing system of claim 48, wherein the system can perform assays of at least 700,000 samples in one day.

50. The high throughput processing system of claim 1, wherein the sample holders are multiwell plates and one or more of the devices comprises a positioning device that comprises at least a first alignment member that is positioned to contact an inner wall of the multiwell plate when the multiwell plate is in a desired position on the device.

51. The high throughput processing system of claim 50, wherein the positioning device further comprises a pusher that can move the multiwell plate in a first direction to bring at least a first inner wall of the multiwell plate into contact with one or more of the alignment members.

52. The high throughput processing system of claim 51, wherein the positioning device further comprises a second pusher that can move the multiwell plate in a second direction to bring a second inner wall of the multiwell plate into contact with one or more alignment members that are positioned to contact the second inner wall of the multiwell plate when the multiwell plate is in a desired position on the device.

53. The high throughput processing system of claim 1, wherein the sample holders comprise one or more lids.

54. The high throughput processing system of claim 53, wherein the sample holders are multiwell plates and the lids comprise:

a cover having a top surface, a bottom surface, and a side;

WO 02/31747

PCT/US01/32454

an alignment protrusion extending from the side of the cover, the alignment protrusion positioned to cooperate with an alignment member of the multiwell plate;

a sealing perimeter positioned on the bottom surface of the cover; and

wherein the alignment protrusion facilitates aligning the lid to the plate so that a seal is compressibly received between the sealing perimeter and a sealing surface of the multiwell plate.

55. The high throughput processing system of claim 53, wherein one or more of the work perimeters comprises a de-lidding station at which a lid is removed from a sample holder.

56. The high throughput processing system of claim 53, wherein the lid is constructed from stainless steel.

57. The high throughput processing system of claim 1, further comprising a controller operably coupled to the high throughput processing system.

58. The high throughput processing system of claim 57, wherein the controller directs transport of the sample holders between one or more of the work perimeters or between one or more of the devices.

59. The high throughput processing system of claim 58, wherein said transport is non-sequential or non-linear transport.

60. The high throughput processing system of claim 57, wherein the controller is configured to receive operator instructions and provide operator information.

61. The high throughput processing system of claim 60, wherein the operator instructions are received through a graphical user interface.

62. The high throughput processing system of claim 57, wherein a separate controller controls each rotational robot.

63. The high throughput processing system of claim 62, wherein the system further comprises an operator interface that receives operator instructions and provides operator information from each controller.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

64. The high throughput processing system of claim 1, further comprising an operator alert operably coupled to the system.

65. The high throughput processing system of claim 64, wherein the operator alert comprises a visual alert, an audio alert, or a paging alert.

66. The high throughput processing system of claim 1, wherein the system comprises a first work perimeter directed to test sample storage and a second perimeter directed to performing an assay.

67. The high throughput processing system of claim 66, wherein the test samples comprise chemical compounds.

68. The high throughput processing system of claim 66, wherein the transfer station comprises a fluid transfer device that transfers an aliquot of a test sample from a sample holder that comprises test samples to an assay sample holder in which an assay is to be performed.

69. The high throughput processing system of claim 68, wherein the assay sample holder comprises one or more of living cells, cell extracts, nucleic acids, polypeptides, antibodies, or chemicals.

70. The high throughput processing system of claim 66, wherein the assay comprises one or more of a biochemical, chemical, biological, microbiological, or cell-based assay.

71. The high throughput processing system of claim 66, wherein the second work perimeter comprises an incubator for maintaining the assay sample holders in a desired environment.

72. The high throughput processing system of claim 66, wherein the system further comprises a detection device for collecting data from the assay.

73. The high throughput processing system of claim 72, wherein the detection device is located in the second work perimeter.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

74. The high throughput processing system of claim 72, wherein the detection device is located in a third work perimeter.

75. A method of performing a high throughput assay, the method comprising:

(a) providing a library of test samples in a plurality of multiwell plates, wherein the multiwell plates are present in a high throughput processing system that comprises:

(i) a plurality of rotational robots, wherein each of the rotational robots has a reach which defines a work perimeter associated with that rotational robot;

(ii) at least one device associated with each of the work perimeters, wherein at least one of the work perimeters has two or more devices exclusively within the reach of the rotational robot associated with that work perimeter; and

(iii) one or more transfer stations associated with at least a first work perimeter and a second work perimeter, for transferring one or more samples from the first work perimeter to the second work perimeter;

(b) executing a computer program which directs the high throughput processing system to:

(i) dispense aliquots of the test samples into assay plates;

(ii) dispense cells, reagents, and other assay components into the assay plates;

and

(iii) transfer the assay plates to a detector which determines the results of the assay.

76. The method of claim 75, wherein the library of test samples is stored in a first work perimeter and the assay reagents are dispensed in a second work perimeter.

77. The method of claim 76, wherein the detector is present in a third work perimeter.

78. A method of defining a process for operation on a high throughput processing system as provided in claim 1, the method comprising:

(a) creating a plurality of device steps, each device step instructing one of the one or more devices in the high throughput processing system;

WO 02/31747

PCT/US01/32454

(b) creating a plurality of move steps, each move step instructing that at least a first member of the plurality of rotational robots move one or more of the sample holders to one of the one or more devices; and,

(c) arranging the device steps and the move steps into a step list, the step list defining an order for performing the process.

79. A method of transferring a plurality of samples from two or more members of a first set of multiwell plates to a member of a second set of multiwell plates, the method comprising:

(a) providing the two or more members of the first set of multiwell plates, which members comprise the plurality of samples, wherein each member comprises a marker in at least a first well of the multiwell plate;

(b) transferring the plurality of samples and the marker from the members of the first set of multiwell plates to a member of the second set of multiwell plates; and

(c) determining the location of the marker from each member of the first set of multiwell plates in the member of the second set of multiwell plates.

80. The method of claim 79, wherein determining the location of the markers comprises visual monitoring or fluorescent monitoring.

81. The method of claim 79, wherein the members of the second set of multiwell plates have a number of wells that is a whole number multiple of the number of wells in the members of the first set of multiwell plates.

82. The method of claim 81, wherein the first set of multiwell plates are 96-well plates and the member of the second set of multiwell plates is a 384-well plate.

83. The method of claim 81, wherein the first set of multiwell plates are 384-well plates and the member of the second set of multiwell plates is a 1536-well plate.

84. The method of claim 81, wherein the first set of multiwell plates are 96-well plates and the member of the second set of multiwell plates is a 1536-well plate.

85. The method of claim 81, wherein samples and markers are transferred from four members of the first set of multiwell plates to one member of the second set of multiwell plates.

WO 02/31747

PCT/US01/32454

86. The method of claim 79, wherein each member of the first set of multiwell plates from which samples are transferred to a member of the second set of multiwell plates comprises a marker which differs from the marker in other members of the first set of multiwell plates that are transferred to the member of the second set of multiwell plates.

87. The method of claim 86, wherein the markers comprise colored dyes and the markers differ in the color of the dye.

88. The method of claim 86, wherein the markers comprise fluorescent dyes and differ in the concentrations of the fluorescent dyes.

89. The method of claim 86, wherein the marker in each member of the first set of multiwell plates comprises both a fluorescent dye and a colored dye, and the markers differ among members of the first set that are transferred to a member of the second set of multiwell plates in the color of the colored dye and the concentration of the fluorescent dye.

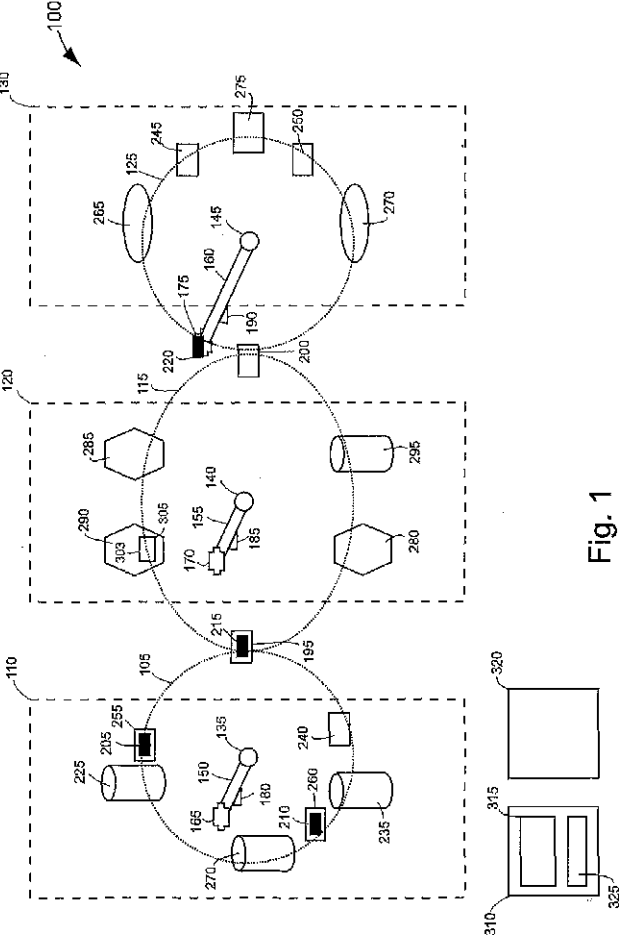


Fig. 1

2/13

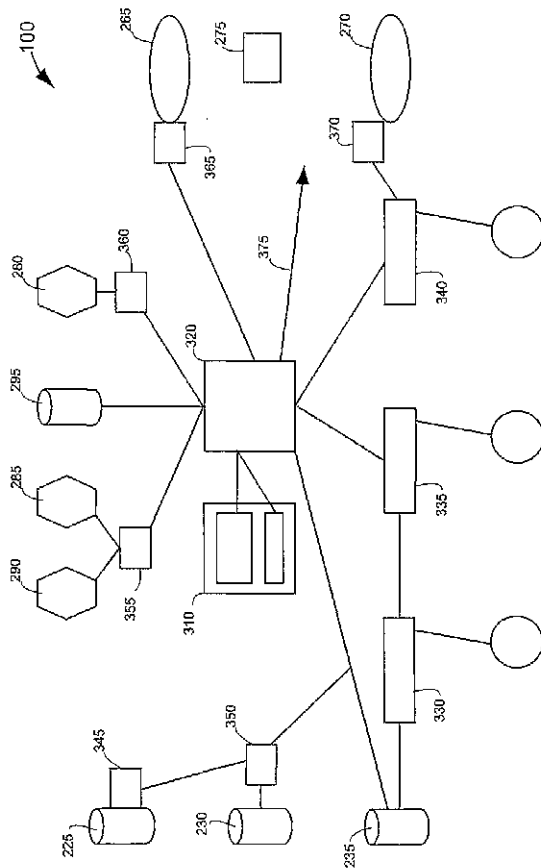


Fig. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

100

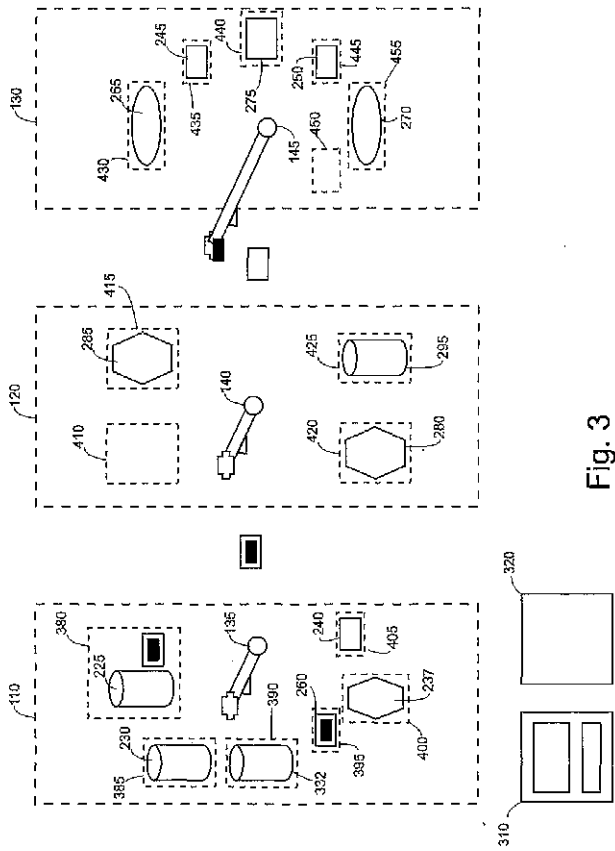


Fig. 3

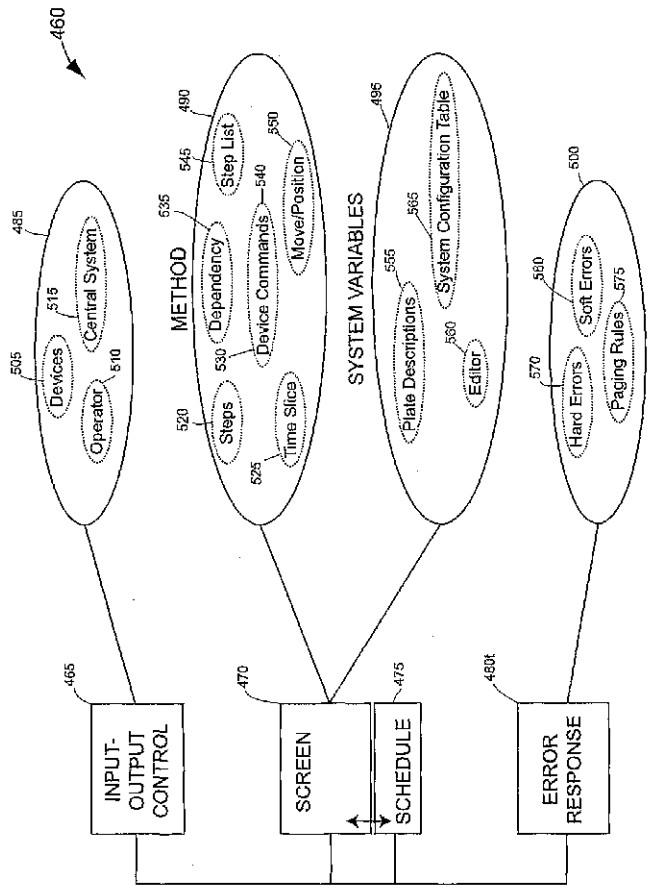


Fig. 4

WO 02/31747

PCT/US01/32454

5/13

600

610 620

NIFG Incubation Parameters

Incubation Duration = Minutes

Settings

☐ Temperature Setpoint = deg %

☐ Humidify Set Point = %

☐ CO2 Setpoint %

Alarms

Hi Lo

Hi Lo

Hi Lo

☐ Step Dependency = 630

OK Cancel Help

Fig. 5

680

685

Move Plate Parameters

From Device: 690

From Device: 690

☐ Step Dependency 695

OK Cancel Help

Fig. 6

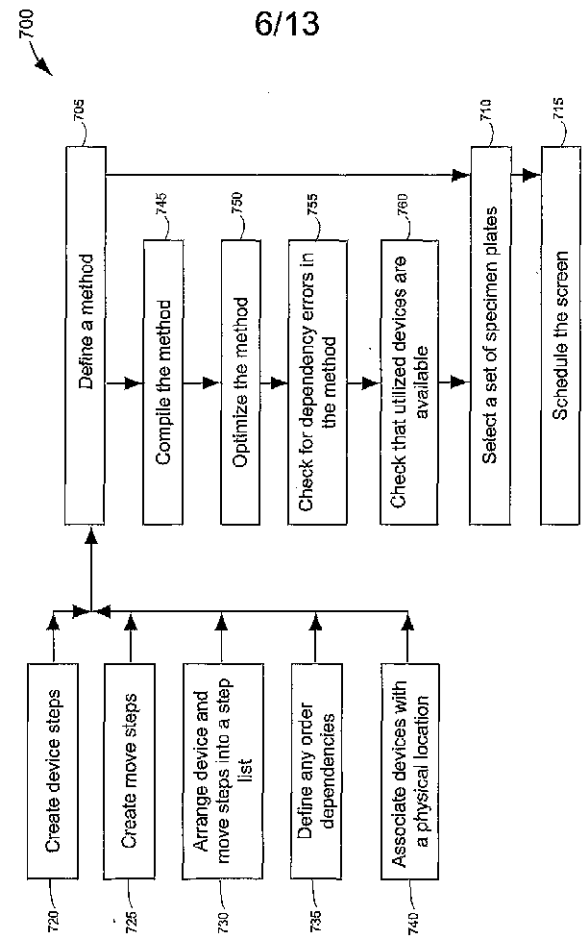


Fig. 7

WO 02/31747

PCT/US01/32454

7/13

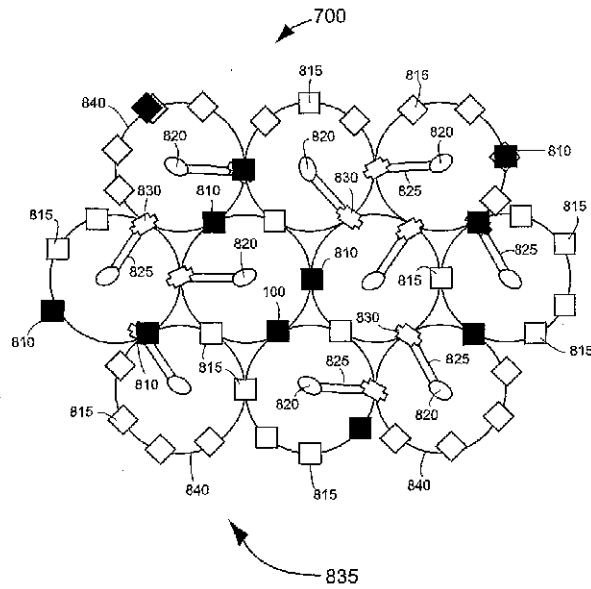


Fig. 8

8/13

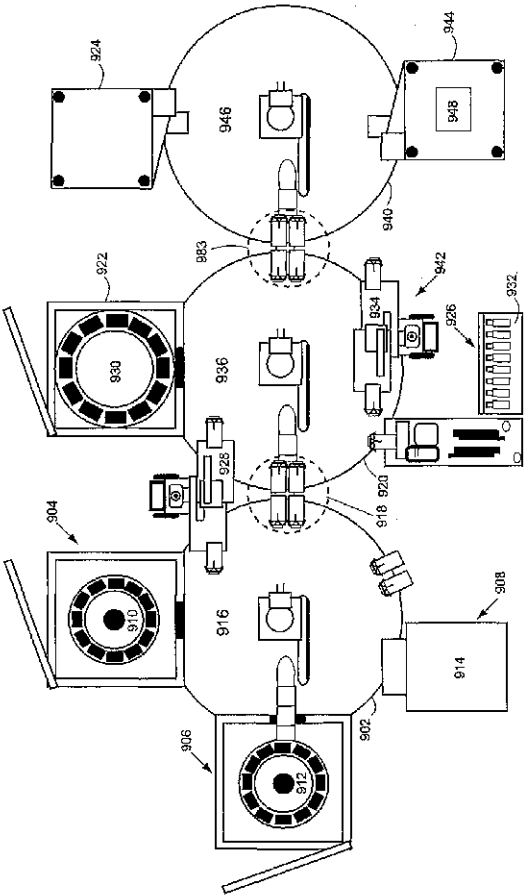


Fig. 9

WO 02/31747

PCT/US01/32454

9/13

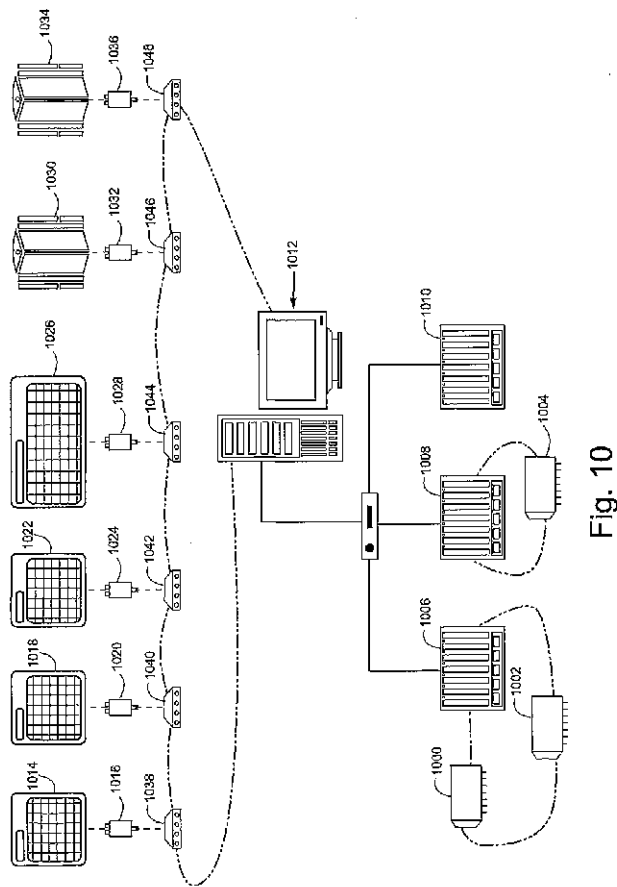


Fig. 10

10/13

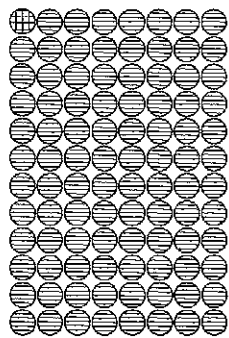


Fig. 11B

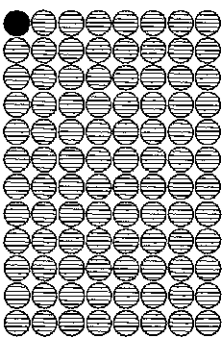


Fig. 11D

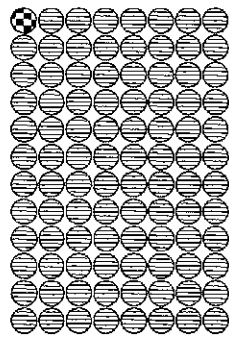


Fig. 11A

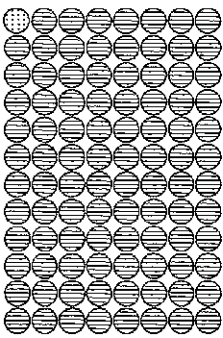
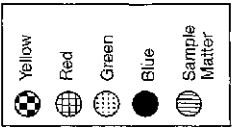


Fig. 11C



WO 02/31747

PCT/US01/32454

11/13

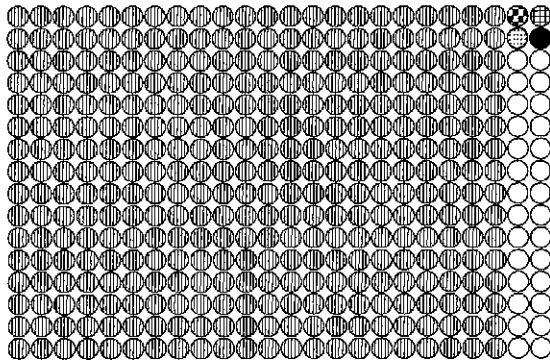


Fig. 12A

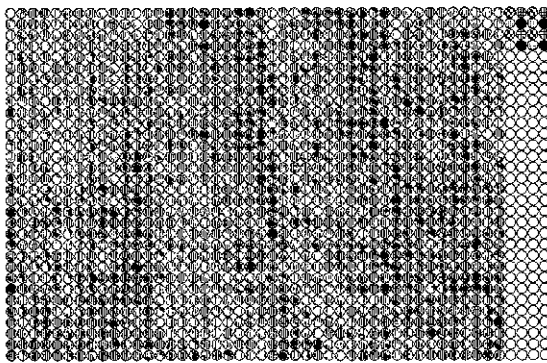
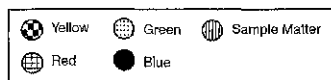


Fig. 12B



WO 02/31747

PCT/US01/32454

12/13

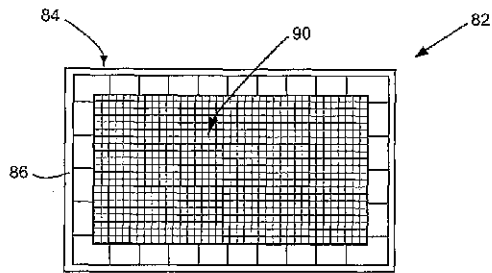


Fig. 13A

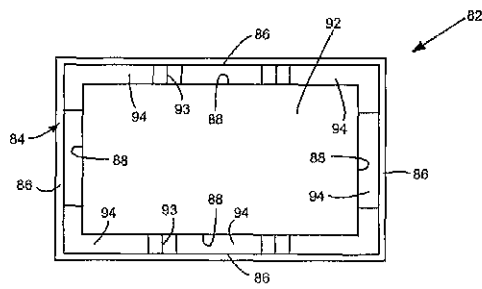


Fig. 13B

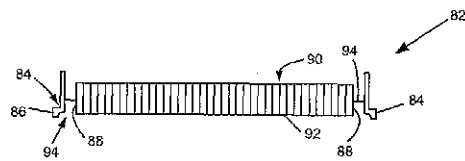


Fig. 13C

WO 02/31747

PCT/US01/32454

13/13

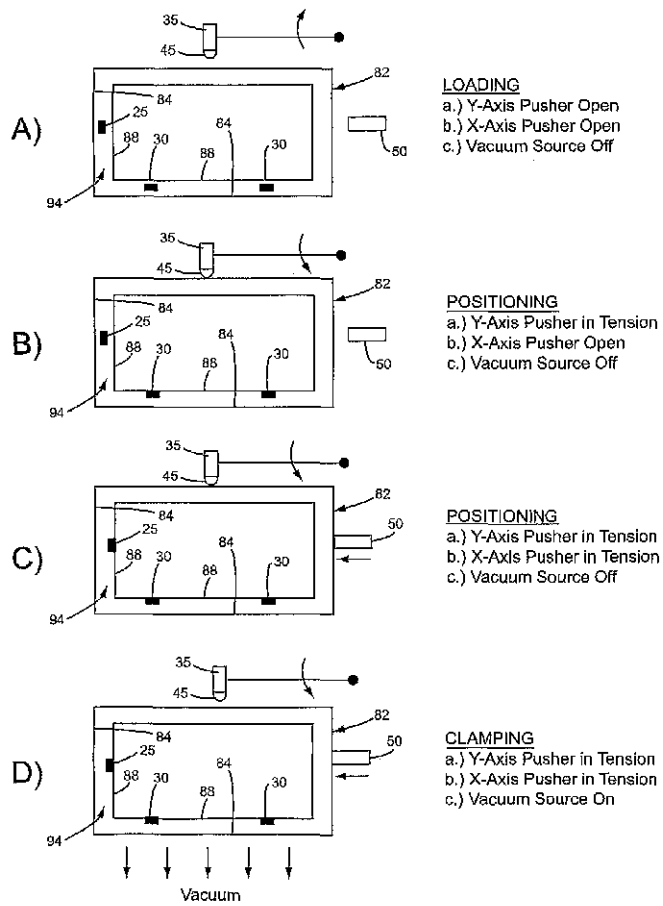


Fig.14

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/59451
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(Y) : G06F 19/00; G01N 33/10, 31/00, 33/00 US CL : 700/245, 247, 248, 249; 422/067, 068; 436/060 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) U.S. : 700/245, 247, 248, 249; 422/067, 068; 436/060 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) IEEE, Internet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,441,699 A (SO et al.) 15 August 1995, see entire document.	1-89
A	US 5,512,441 A (RONAJ) 30 April 1996, see entire document.	1-89
A	US 5,928,952 A (HUTCHINS et al.) 27 July 1999, see entire document.	1-89
A	US 5,985,214 A (STYLLI et al.) 16 November 1999, see entire document.	1-89
A	US 6,024,204 A (VAN DYKE, JR. et al.) 15 February 2000, see entire document.	1-89
A	US 6,056,106 A (VAN DYKE, Jr. et al.) 02 May 2000, see entire document.	1-89
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "X" Earlier document published on or after the international filing date "Y" Document which may throw doubt 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" Interdocument 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 "C" 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 cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "P" Document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 JANUARY 2002		Date of mailing of the international search report 07 FEB 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20535 Facsimile No. (703) 305-9930		Authorized officer MelDeunet Marc <i>MelDeunet</i> Telephone No. (703) 306-4478

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/52464
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Genome on a Chip", Genomics Group, web site: w95vcl.neuro.chop.edu/cheung/projects.htm, pages 1-6.	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 N 15/00	A
C 1 2 Q 1/37	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/42	C 1 2 Q 1/37	
C 1 2 Q 1/48	C 1 2 Q 1/42	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/48	Z
	C 1 2 Q 1/68	Z C C A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,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,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

ポケットベル

イーサネット

ペンティアム

- (72)発明者 ロバート・チャールズ・ダウンス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 3 7 ラ ジョラ ラ ジョラ コロナ ドライヴ
5 7 9 5
- (72)発明者 スコット・アラン・レスリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サン ディエゴ ホップシード レーン 8 4
7 4
- (72)発明者 ジェイムズ・ケヴィン・メインクイスト
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ アイーダ ストリート 1 2
6 9 5
- (72)発明者 アンドリュー・ジェー・・メーヤー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 9 サン ディエゴ 1 / 2 ハイネス ストリート
3 8 7 6
- (72)発明者 ダニエル・ジー・・サイプス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 1 1 ベセル アイランド ピー・オー・ボックス
8 5
- (72)発明者 マーク・リチャード・ウェセラック
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ ルーテ デ マー 5 3 6 0

F ターム(参考) 2G058 AA09 BA10 BB02 BB09 BB15 BB27 CA01 CB09 CC02 CD12
CD16 CF17 CF18 EA02 EA05 EA11 GA01 GA08 GC05 GE02
GE03
4B024 AA11 CA04 CA05 CA06 CA09 CA11 GA18 GA19 HA08 HA09
HA12 HA14 HA19
4B063 QA01 QA18 QQ05 QQ20 QQ22 QQ27 QQ33 QQ36 QQ42 QQ52
QR07 QR08 QR13 QR16 QR32 QR41 QR42 QR55 QR57 QR66
QR69 QR74 QS12 QS24 QS25 QS28 QS34 QS36 QS38 QX01
QX04 QX07

专利名称(译)	高吞吐量处理系统和使用方法		
公开(公告)号	JP2004511788A	公开(公告)日	2004-04-15
申请号	JP2002535057	申请日	2001-10-15
[标]申请(专利权)人(译)	艾伯爵EM LLC		
申请(专利权)人(译)	艾伯爵EM LLC		
[标]发明人	クリスティーナマリーバロウ ジェレミーエスコールドウエル ロバートチャールズダウンス スコットアランレスリー ジェイムズケヴィンメインクイスト アンドリュージェーメーヤー ダニエルジーサイプス マークリチャードウェセラック		
发明人	クリスティーナ・マリー・バロウ ジェレミー・エス・コールドウエル ロバート・チャールズ・ダウンス スコット・アラン・レスリー ジェイムズ・ケヴィン・メインクイスト アンドリュー・ジェー・メーヤー ダニエル・ジー・サイプス マーク・リチャード・ウェセラック		
IPC分类号	G01N33/53 B01L9/00 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/37 C12Q1/42 C12Q1/48 C12Q1/68 G01N15/10 G01N33/566 G01N35/00 G01N35/02 G01N35/04 G01N35/10 G01N37/00		
CPC分类号	B01L9/523 B01J2219/00587 B01J2219/00689 B01J2219/00691 B01J2219/00707 B01J2219/0072 B01L2300/0829 B01L2300/0893 G01N35/0099 G01N35/025 G01N35/026 G01N35/028 G01N35/04 G01N35/1074 G01N2015/1006 G01N2035/00306 G01N2035/00366 G01N2035/0405 G01N2035/0427 G01N2035/1037 G01N2500/10 G01N2500/20 Y02A50/58 Y10T436/114165 Y10T436/2575		
FI分类号	G01N35/00.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 G01N37/00.103 C12N15/00.A C12Q1/02 C12Q1/37 C12Q1/42 C12Q1/48.Z C12Q1/68.ZCC.A		
F-TERM分类号	2G058/AA09 2G058/BA10 2G058/BB02 2G058/BB09 2G058/BB15 2G058/BB27 2G058/CA01 2G058 /CB09 2G058/CC02 2G058/CD12 2G058/CD16 2G058/CF17 2G058/CF18 2G058/EA02 2G058/EA05 2G058/EA11 2G058/GA01 2G058/GA08 2G058/GC05 2G058/GE02 2G058/GE03 4B024/AA11 4B024 /CA04 4B024/CA05 4B024/CA06 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/GA18 4B024/GA19 4B024/HA08 4B024/HA09 4B024/HA12 4B024/HA14 4B024/HA19 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ05 4B063 /QQ20 4B063/QQ22 4B063/QQ27 4B063/QQ33 4B063/QQ36 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR07 4B063/QR08 4B063/QR13 4B063/QR16 4B063/QR32 4B063/QR41 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063 /QR57 4B063/QR66 4B063/QR69 4B063/QR74 4B063/QS12 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS38 4B063/QX01 4B063/QX04 4B063/QX07		
优先权	60/240361 2000-10-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

高通量处理系统和使用样本保持器的方法 (210,205)。该系统优选具有多个工作环境，其具有与每个工作周围区域 (105,115和/或125) 相关联的旋转机器人 (140)。为了便于将样本保持器 (210,205) 从一个工作周围区域 (105,115和/或125) 机械手转移到另一个工作周围区域，至少一个提供中转站 (195)。每个工作周边地区一般具有多个有限车站位置 (380,385,395,400,405)，

