

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4257032号
(P4257032)

(45) 発行日 平成21年4月22日 (2009. 4. 22)

(24) 登録日 平成21年2月6日 (2009. 2. 6)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 37/00 (2006. 01)	GO 1 N 37/00
B 6 5 G 43/00 (2006. 01)	GO 1 N 37/00 1 0 3
C 1 2 M 1/00 (2006. 01)	B 6 5 G 43/00 Z
GO 1 N 31/20 (2006. 01)	C 1 2 M 1/00 A
	GO 1 N 31/20

請求項の数 3 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2000-564056 (P2000-564056)
 (86) (22) 出願日 平成11年7月30日 (1999. 7. 30)
 (65) 公表番号 特表2002-522768 (P2002-522768A)
 (43) 公表日 平成14年7月23日 (2002. 7. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/005542
 (87) 国際公開番号 W02000/008473
 (87) 国際公開日 平成12年2月17日 (2000. 2. 17)
 審査請求日 平成18年7月14日 (2006. 7. 14)
 (31) 優先権主張番号 198 35 071.6
 (32) 優先日 平成10年8月4日 (1998. 8. 4)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 597141922
 カール ツァイス イェナ ゲーエムペー
 ハー
 ドイツ連邦共和国 D-O 7 7 4 5 イェ
 ナ カールツァイスプロメナーデ 1
 O
 (73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微量滴定量板輸送および取扱い装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

異なる装置間での微量滴定量板 (MTP) 輸送のためのモジュール内輸送システムと、
 入力および出力バッファ (EAP) を介して各個のモジュール (M) 間の非同期的板移送
 ための少なくとも1つの中央輸送システム (TS) とを有し、検体を準備するないし検体
 を導入するための、ないし光学的読出ししないし板保管のための装置、ないし、さらに処理
 ステップあるいは読出しステップのための装置を有するモジュールを具備する、好ましく
 は高スループットスクリーニング、診断ないし組合せ化学における使用のための微量滴定
 量板輸送および取扱いのための輸送システムにおいて、

前記モジュール内輸送システムは、

前記入力および出力バッファ (EAP) の機能を有するとともに、一つの微量滴定量
 板 (MTP) を導入し、かつ他の微量滴定量板 (MTP) を導出する2つの板位置を有す
 る回転テーブル (DT) と、

前記微量滴定量板 (MTP) を前記少なくとも1つの中央輸送システム (TS) から
 持ち上げ、該微量滴定量板 (MTP) を前記回転テーブルに搬送する停止・スライド装置
 とを含む、輸送システム。

【請求項 2】

入力および出力バッファ (EAP) および輸送ユニット (TRS) がモジュール (M)
 に設けられる請求項 1 に記載の輸送システム。

【請求項 3】

少なくとも1つのモジュール(M)は、外的に標準化されたインターフェースを有するローカルコンピュータ(PC)と接続され、輸送ないし処理ないし積込みないし光学的読出しは、これらのインターフェースを介してマスターコンピュータ(LR)により制御される、請求項1又は2に記載の輸送システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の技術分野

この発明は、微少滴定量板輸送および取扱い装置に関する。ここで、微少滴定量板は、医学的診断等における薬剤の開発のために試験ないし処理される検体のための標準化されたキャリアを意味する。

10

【0002】

従来技術

この分野の従来技術は、実質的に以下の出版物に述べられている。

1. 「高スループットスクリーニングにおけるオートメーションおよびロボット工学とともに加速する薬剤発見過程」 編者 ジョン P. デルピン 1997年 マーセルデッカー社 ISBN 0-8247-0067-8。

【0003】

2. 「実験室オートメーションニュース」における例 編者 ロビン A. フェルダーヘルスサイエンスセンター シャーロットビルバージニア 22908。

【0004】

3. 「微少板標準化レポート3」 ジャーナルオブバイオモレキュラーズスクリーニング 第1巻 No. 4 1996年

4. 「スペクトル学スペシャル No. 6」薬学研究 1997年 スペクトル学出版社 mbH ハイデルベルク ISSN 0943-7096 ("Spektrum der Wissenschaft Spezial Nr. 6," Pharmaforschung 1997, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg, ISSN 0943-7096...).

20

【0005】

5. 「産業ロボット」 クルーザー/ルーテンバーグ/メイブナー/ツルケンプロット 1994年 スプリンガー出版 ISBN 3-540-54630-8 ("Industrieroboter [Industrial Robots]", Kreuzer / Lugtenburg / Meibner / Trukenbrodt 1994, Springer Verlag ISBN 3-540-54630-8)。

30

【0006】

以下の略語を以降使用する。

HTS 高スループットスクリーニング

MTP 微少滴定量板

SPS 格納プログラム制御

多数の試料の分析は、医学的診断と同様、医薬物質の開発において繰り返し発生する仕事である。

新たな医薬物質の開発は、長年にわたってなされ、高いコストを必要とする過程である。このような過程において、適切な医薬物質がターゲット構造(ターゲット)として求められている(従来技術文献4参照)。適切な生化学的決定反応(検定)を用いることにより、ターゲットと適切な結合相手との間の反応を定量的に検出することが可能である。

40

【0007】

現在、活性薬剤の薬学的産業ライブラリにおいて30万から100万の異なる純物質が存在する。これらの物質から、各新しいターゲットに対して、適切な検定により結合相手あるいは配位子が特定されなければならない。このようなプロセスは、高スループットスクリーニング(HTS)として知られている。この種のスクリーニングにおいては、検定で陽性反応を示す物質が少量(典型的には総量で0.5%から1%)である。このような主要体制は、引きつづいてなされる薬物の開発の基礎をなす。

【0008】

50

医学的診断において、感染、疾患、遺伝的気質等の決定を、多数の個人的検体（この場合、殆どが血液検体、尿検体等）の標準決定反応に基づく分析を通してなす際、同様な環境が生じる。この一例としては、感染に関し、ドナー血液の血液バンクにおいてスクリーニングを行うこと、および感染あるいはその他の病気の症状に関し、リスクグループにおいてルーチン検査をおこなうことである。

【 0 0 0 9 】

生化学の分野における応用のその他の領域は、組合せ化学の領域である。この場合、適切な技術により、数百の別個の個人的物質が平行合成により同時に発生され、処理され、引き続いて特性づけられることになる。

【 0 0 1 0 】

検体キャリアー標準が大量の検体の平行処理のために開発されてきている。それは標準寸法と、96溜め、384溜め、および1536溜め格子（従来技術文献3参照）を有する微量滴定量板（MTP）である。このような装置により多くの個人的検体の平行処理が可能になる。そのようなMTPに対する分析は、検定プロトコルの自動運転により実行される。この種のプロトコルは、例えば物質の溶解および混合、所定の期間の温置、適切な分析装置による測定値の決定を含む所定数の処理ステップを有している。この用途のために、溶解、ピペット移動、混合、温置、および測定を行う自動検定処理装置（従来技術文献2参照）がある。

【 0 0 1 1 】

典型的なHTSシステムとしては、中央取扱いシステムによりともにリンクされた実験室用装置がある。そのような取扱いシステムは本質的に、円形運動（回転スライドアーム）あるいは直線運動により板を個別のステーション間で輸送するMTP用のハンドルを有するロボットを具備している。

【 0 0 1 2 】

存在する境界条件（例えば、板がある自由位置に対してのみ輸送されるとか、所定時間間隔が連続する処理ステップ間で維持されねばならないとか等）に対応して、各個の作業ステップの実行は、処理ステップのフローを最適化するソフトウェア制御（スケジューラ）により調整される。

【 0 0 1 3 】

多くの場合、ロボットアームは次の動作がなされる位置に位置しないために、上記のような取扱いシステムの性能あるいは効率が制限されている。前記位置に到達するために必要とされる時間は、それ以前に行われた動作に依存するため、いつも同じではない。

【 0 0 1 4 】

ロボットアームは2枚の板を1つの位置に進ませるために3つの動きを必要とする。上述の制限は、全システムを制御するソフトウェア上で考慮に入れられねばならない。

【 0 0 1 5 】

処理ステップをリニアにリンクするためには、2つの処理ステップ間の所定時間間隔を全ての動作で維持するという境界条件を固守する必要がある。

回転サイクル（回転スライドアーム）においては、プロセスに組み入れられている構成要素の数と大きさは制限されるが、経路は短くなる。逆に、直線移動の場合、アームが次の位置へ移動する遊び時間は長さの増加に伴い益々長くなる。

【 0 0 1 6 】

この種のシステムの制御はスケジューラ、つまり、制御指令のフローを時間に関して計算するプログラムにより調整され、各MTPは同一の処理（処理ステップおよび処理持続時間）を受ける。スケジューラには2つの種類がある。

【 0 0 1 7 】

静的スケジューラによれば、時間に関する制御指令のフローがプロセス開始前に計算され、更新はされない。

動的スケジューラによれば、時間に関する制御指令のフローがプロセス開始前に計算され、偏差があるときに連続的に再計算される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

動的スケジューラによればプロセス中のわずかの外乱や変異に起因する変化に対応することができるが、全ての板に対して同一の処理しか行えないことになる。両タイプのスケジューラは、H T S で現在使用されている輸送システムにおいて、上述の境界条件による非常に複雑な最適化を実行しなければならない。

【 0 0 1 9 】

発明の記述

本発明は、最初に言及したタイプの輸送システムで、上記制限を克服したものを提供することを目的とする。

本発明によれば、リニアな処理フローは、各々がそれ自体の輸送システムを有する自律処理ユニット（モジュール）において実行される部分的ステップに分割される。

10

【 0 0 2 0 】

培養時間に対して厳しく固執していく事のように、互いに固定した時間関係を必要とするプロセスの処理ステップの全てが、この種の1つのモジュールの中で組み合わせられている。

【 0 0 2 1 】

1つのモジュール内の処理ステーション間輸送は同期的に実行される。各々の処理フローに依存する動作のシーケンスは、自由に定義可能である。各モジュールは、到来するおよび出て行く板のためのバッファを有している。全モジュールは、共通の標準インターフェースを有する。

20

【 0 0 2 2 】

モジュール間輸送は、連続するモジュールの出力バッファと入力バッファ間の個別の輸送システムをもって非同期的に実行される。板輸送のシーケンスは自由に定義可能である。モジュールの制御はローカル制御ユニットを介して実行される。

【 0 0 2 3 】

個別のモジュール制御は、標準ネットワーク（イーサネット（登録商標）、フィールドバス、あるいは将来開発されるもの）を介して適切なプロトコル（TCP / IP、CAN、あるいは将来開発されるもの）と互いに接続されている。

【 0 0 2 4 】

マスターコンピュータは全システム（クライアントサーバーアーキテクチャ）にわたって制御を行う。

30

モジュール間の輸送システムは、

ハンドルを有するリニアな輸送システム、

ハンドルを有する回転スライドアームおよび対応するモジュール装置（従来技術文献5参照）、

モジュールにおいてストッパーを有するコンベヤーベルトおよび板用イン / アウトロック、

により実現できる。

【 0 0 2 5 】

モジュール内の輸送システムは、モジュール上の個別構成要素への輸送システムを有するコンベヤーベルトにより実現できる。移送のために入手可能なものとして以下のものがある。

40

「取り上げるおよび設置する」動作用としてのハンドルの手段、

輸送システムと個別の構成要素との間にある入力スライドおよび出力スライドと組合せとなるベルト上ストッパーの手段、

その間で板が移動されるM T Pのための2つのレセプタクルを有する回転テーブル、

その到達範囲で個別の構成要素が位置される関節アームロボット（従来技術文献5参照）

。

【 0 0 2 6 】

モジュールの制御は、

50

格納プログラム制御 (S P S)、例えばシーメンス S 5、
プラグイン位置を有する産業的 P C、
周辺モジュール (P L C = プログラマブルロジックコントローラ) を有するマイクロコン
トローラ
により実現できる。

【 0 0 2 7 】

全システムの制御は、例えば、
格納プログラム制御 (S P S)、例えばシーメンス S 5、あるいは、
プラグイン位置を有する産業的 P C
により実現できる。

10

【 0 0 2 8 】

図面の詳細な説明

1 つの実施態様において、制御はモジュール制御装置およびクライアントサーバアーキ
テクチャ内のマスターコンピュータにより実行される。制御ユニットは、イーサネットに
より互いにリンクされた P C である。 T C P / I P によるイーサネットを介した通信を実
現するために使用されるオペレーティングシステムは、例えばウインドウズ N T である。

【 0 0 2 9 】

これは図 1 に示される。各モジュール M は、ローカルコンピュータ P C を有しており、全
てのローカルコンピュータは同じインターフェースを有しており、モジュール M を介して
マスターコンピュータ L R と接続されている。モジュール M 内の別個のハードウェアはロ
ーカルコンピュータ P C を介して制御されており、マスターコンピュータ L R は均一のイン
ターフェースを介し、モジュール M 内で動作されるハードウェアへのアクセスを有し、
制御ユニット A E を介して後者を制御する。

20

【 0 0 3 0 】

上述の構成は以下のような利点を有している。時間に関して重要な処理ステップは、微少
滴定量板をバッファを介して受け取り移送するモジュール M 内に含まれる。バッファの故
に、処理ステップの全てが板フローの制御中に同期される必要はなく、むしろ、モジュ
ール M 内に生じるプロセスのみがそれを必要とする。

【 0 0 3 1 】

モジュール M は、プロセスの部分的ステップを実行できる自律機能ユニットである。それ
らは適切な制御による全システムがなくとも、単独で動作できる。単一の動作において、
バッファ位置を介して、あるいは、複数の微少滴定量板を受け取り移送できる追加的板保
管器 (スタッカー) とともに、微少滴定量板の移送は実行される。

30

【 0 0 3 2 】

モジュール M は全システムより複雑でない。これにより、新たなプロセスのテスト同様、
新たなハードウェアのメンテナンスおよび統合が促進される。モジュール M が機能する
とき、標準インターフェースに基づいた全システムへの統合が確実なものとされる。

【 0 0 3 3 】

全システムはスケール可能である。モジュール M は追加も除去も可能である。中央輸送手
段として機能するベルトシステムは拡張され得る。効率はモジュール M の平行接続により
向上され得る。

40

【 0 0 3 4 】

図 2 は同期あるいは非同期微少滴定量板輸送の原理を示す。

図面は、微少滴定量板中の検体を取り扱うために必要とされる例えばピペット装置である
複数の実験室装置 C 1 , C 2 , C 3、リーダー、および定温器 (培養器)、を各々が有す
る 2 つのモジュール M 1、M 2 を示す。

【 0 0 3 5 】

モジュール M 1 , M 2 は、微少滴定量板をモジュール M 1 あるいは M 2 のいずれか 1 つへ
と進めるための移送点 E 1 およびモジュール M 1、M 2 を出る微少滴定量板を搬送するた
めの移送点 E 2 で中央輸送システム T S (例えばコンベイヤーベルト) と接触する。ここ

50

で、輸送システム T S はモジュール M 1、M 2 間だけでなく、読み出される微量滴定量板のための入力格納ユニット間および読み出された微量滴定量板のためのエンド格納ユニット間の輸送をも司る。

【 0 0 3 6 】

ユニット E 1、E 2 への移送は、例えば、微量滴定量板を上昇および下降させることによりスライドユニットを介して、あるいはハンドルを介して実行され得る。

【 0 0 3 7 】

図 3 は、中央輸送システム T S および、輸送システム T S へあるいはから微量滴定量板を移送するための入力出力パッファ E A P を含む本発明による全システムを示す。

【 0 0 3 8 】

さらに詳細な図は図 4 に示される。図 4 において、回転テーブル D T は、2 つの板位置を有する入力および出力パッファ E A P の機能を負う。微量滴定量板 M T P は中央輸送システム T S から持ち上げられ、停止・スライド装置（図示しない）を介して回転テーブル D T へ搬送される。後者は回転し、そして微量滴定量板 M T P は、他の回転テーブル D T によりモジュールユニット M 1、M 2、M 3、M 3、あるいは設けられた定温器 I K、ディスプレイ D P、およびピペットロボット P R への送りもまた実行される回転テーブル D T により、回転テーブル D T の径方向で反対の位置に運んで行かれる。

【 0 0 3 9 】

既に処理された微量滴定量板 M T P は、回転テーブル D T の各遠隔側上で同時に積み込まれ、そして回転テーブル D T の回転中にこの微量滴定量板 M T P は、モジュール出力あるいは微量滴定量板を積み重ねるスタッカー Z P の方向に輸送され得る。

【 0 0 4 0 】

例えば、回転テーブル D T の対応する側が占領されているか否かを検出するセンサにより、衝突が発生しないことが確実なものとされ、微量滴定量板 M T P が帰りの輸送のために積み込まれ得る。

【 0 0 4 1 】

他の可能な別態様としては、回転テーブル D T が常時 1 つの微量滴定量板 M T P を導入し他の微量滴定量板 M T P を導出するよう、同期付けされた動作が考えられる。

【 0 0 4 2 】

例えばモジュール 3 中の図 4 に示される微量滴定量板 M T P の光学的読出しのためのリーダー R E もまた、モジュール M の 1 つの構成要素であり得る。

リーダー R E による読出しは、透過光あるいは入射光により 1 回以上実行され得、ここで、吸収、蛍光、ルミネセンス、シンチレーション、あるいは他の発生する効果が個人的検体のために決定され得る。

【 0 0 4 3 】

例えば蛍光の検出は、従来技術文献 1、3 5 7 から 3 5 6 ページに記載されている。モジュール M 1 から M 5 中に微量滴定量板 M T P のために追加的中間保管器 Z P を設けることもできる。

【 0 0 4 4 】

例えば、検体準備はモジュール M 2 を介しても実行され得、また、光学的リーダー R E を介しての読出しはモジュール M 3 において実行され得る。

移送システム T R S および回転テーブル D T を介して輸送システム T S と連絡する板保管器 P S P は、一例としてモジュール M 1 中に設けられている。モジュール M 5 は追加の装置を備え、回転テーブル D T を介して輸送システム T S と接続されることもできる。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 T C P / I P によるイーサネットを介した通信を示す図。

【 図 2 】 同期あるいは非同期板輸送の原理を示す図。

【 図 3 】 本発明による全システムを示す図。

【 図 4 】 輸送システムへのあるいはからの微量板の輸送を示す図。

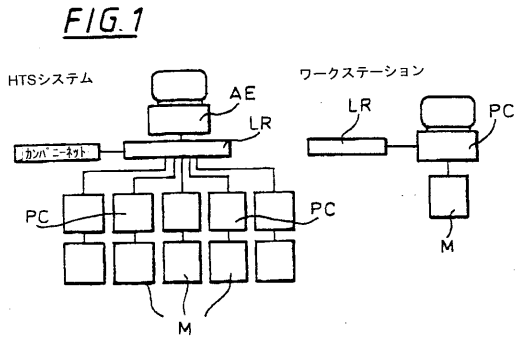
10

20

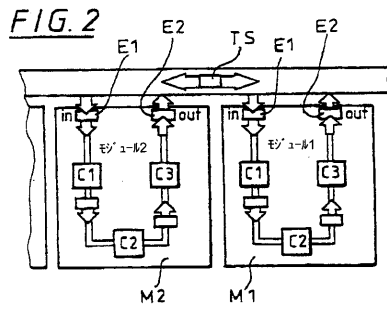
30

40

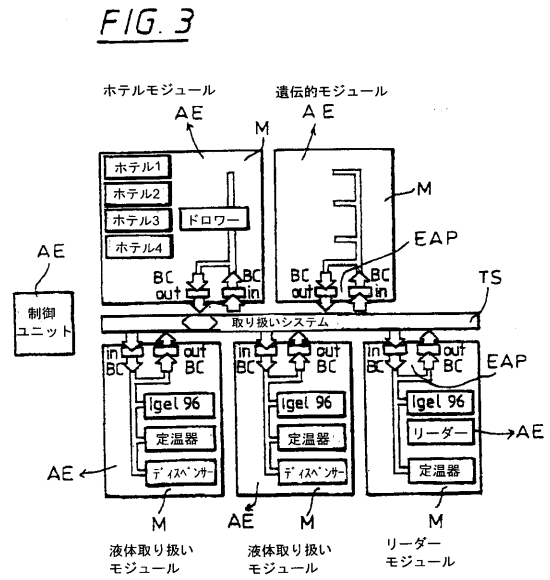
【 図 1 】



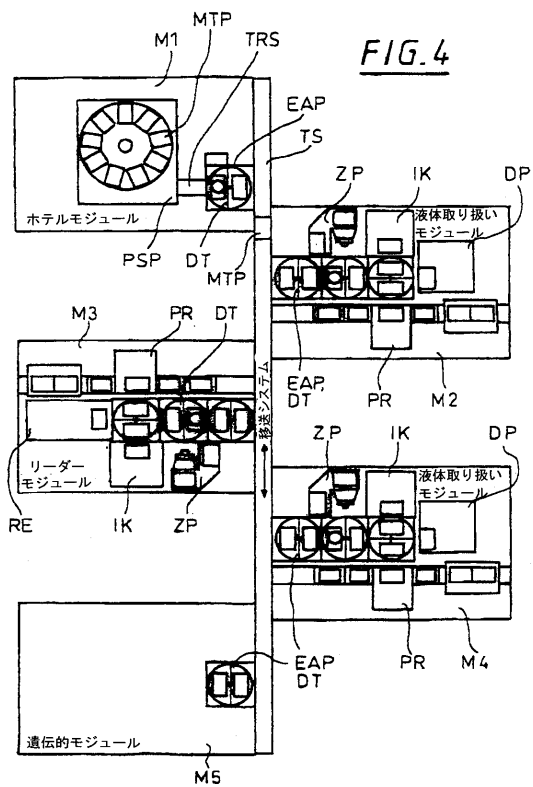
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100105957
弁理士 恩田 誠
- (72)発明者 アメリンク、リヒャルト
ドイツ連邦共和国 D - 7 3 4 3 4 アーレン スペアバアヴェク 3 8
- (72)発明者 エンデルレ、チロ
ドイツ連邦共和国 D - 7 9 6 1 8 ラインフェルデン クラナッハシュトラーセ 1 5
- (72)発明者 ファッティンガー、クリストフ
スイス国 CH - 4 2 2 3 ブラウエン エメンガッセ 7
- (72)発明者 グルッフ、マルティン
ドイツ連邦共和国 D - 0 7 7 4 3 イェナ リヒャルダ - フッフ - ヴェク 5
- (72)発明者 チルキー、ハンスイェルク
スイス国 CH - 4 1 0 7 エッティンゲン クントマットリンク 1 5

審査官 尾崎 淳史

- (56)参考文献 国際公開第97/022882(WO, A1)
特開平07-191045(JP, A)
特開平08-015269(JP, A)
特開平09-304396(JP, A)
特表2002-522768(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 37/00
B65G 43/00
C12M 1/00
G01N 31/20