



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 21 302 T2** 2004.11.25

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 904 841 B1**

(51) Int Cl.⁷: **B01L 9/06**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 21 302.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 117 824.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **19.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.03.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.11.2004**

(30) Unionspriorität:

97116891 29.09.1997 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

CH, DE, FR, GB, LI

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

Fattinger, Christof, CH-4249 Blauen, CH; Tschirky, Hansjörg, CH-4107 Ettingen, CH

(74) Vertreter:

**Mitscherlich & Partner, Patent- und
Rechtsanwälte, 80331 München**

(54) Bezeichnung: **System zur Handhabung von Verbindungen, bestehend aus Gefäßen und Trägern**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

aufweisen.

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum gemeinsamen Einsetzen einer Vielzahl gewählter Aliquots chemischer oder biologischer Verbindungen oder Proben.

[0002] Die Erfindung betrifft ebenfalls ein System zur Bildung einer Anordnung, die eine Vielzahl gewählter Aliquots chemischer oder biologischer Proben umfasst.

[0003] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Gestell zur Verwendung in einem System zur Verbindungs-Handhabung zur Handhabung einer Vielzahl von Röhrchen, die Aliquots chemischer oder biologischer Verbindungen oder Proben enthalten.

[0004] In der pharmazeutischen Forschung werden routinemäßig chemische oder biochemische Verbindungen im Hinblick auf ihre potentielle Aktivität durchgeprüft. Für diesen Zweck müssen Proben von Hunderten oder Tausenden von Verbindungen in möglichst kurzer Zeit verfügbar sein. Typischerweise werden ausgewählte einige Hundert oder Tausend kleine Probenmengen (Aliquots) benötigt. Gegenwärtig werden diese Probenaliquots auf Anfrage aus Reservoirbehältern, in denen die einzelnen Verbindungen aufbewahrt werden, in Probenröhrchen pipettiert. Oftmals sind die Verbindungen für eine lange Lagerzeit tief gefroren. Sie müssen für die Pipettierung der Aliquots aufgetaut werden und dann wieder eingefroren werden. Abgesehen von der Tatsache, dass diese Prozedur mühsam und zeitraubend ist, können die häufigen Einfrier- und Tautzyklen zu der Zerstörung der Verbindungen führen. Außerdem kann die wiederholte Pipettierung zu einer Kontamination der Verbindungen führen. In jedem dieser Fälle müssen die wertvollen und teuren Verbindungen herausgenommen und ersetzt werden, bevor die gesamte Menge aufgebraucht ist. Dieses kann zu einem Substanzverlust führen.

[0005] Die U.S.-Patent-Spezifikationen Nr. 4,510,119 und 5,048,957 beschreiben Gestelle mit Vertiefungen zur Aufbewahrung, welche jeweils an beiden Enden offen sind. Diese Gestelle sind so ausgestaltet, dass die Probenröhrchen in diese Vertiefungen zur Aufbewahrung von Proben nur von oben in nach unten gerichteter Richtung eingesetzt und daraus von oben in nach oben gerichteter Richtung entfernt werden können. Um zu verhindern, dass das Probenröhrchen durch den Boden des Gestells rutschen, weisen die Vertiefungen zur Aufbewahrung einen verjüngten Querschnitt auf, oder das Gestell umfasst einen Bodenträger.

[0006] Es ist Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren, ein System und ein Gestell zur Verfügung zu stellen, die die oben erwähnten Nachteile nicht

[0007] Nach einem ersten Aspekt der Erfindung wird das obige Ziel mit einem Gestell nach Anspruch 1 erreicht.

[0008] Nach einem zweiten Aspekt der Erfindung wird das obige Ziel mit einem System nach Anspruch 4 erreicht.

[0009] Nach einem dritten Aspekt der Erfindung wird das obige Ziel mit einem Verfahren nach Anspruch 11 erreicht.

[0010] Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Patentansprüchen definiert.

[0011] Das Gestell mit den darin eingesetzten Probenröhrchen ähnelt in vorteilhafter Weise der Form einer Mikrotiterplatte, die mit herkömmlichen Robotern, die beim Hochdurchsatz-Screening verwendet werden, gehandhabt werden kann.

[0012] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden nun nachfolgend beschrieben, wobei auf die anliegenden Zeichnungen Bezug genommen wird. In den Zeichnungen zeigen

[0013] **Fig. 1** eine perspektivische Ansicht eines Aufbewahrungsgestells mit Behältern in verschiedenen typischen Positionen;

[0014] **Fig. 2** eine Querschnittsansicht entlang der Linie A-A in **Fig. 1**;

[0015] **Fig. 3** eine detailliertere Ansicht eines Teils von **Fig. 2**;

[0016] **Fig. 4** eine Innenansicht eines Aufbewahrungsraums;

[0017] **Fig. 5** eine perspektivische Ansicht eines Übertragungssystems zum Übertragen einzelner Behälter von den Aufbewahrungsplatten zu den Transportplatten.

[0018] Die Aufbewahrungsplatte oder das Gestell **1**, gezeigt in perspektivischer Darstellung in **Fig. 1**, weist einen peripheren Rahmenbereich **2** für die mechanische Steifheit und gitterähnliche Trennwände **3** auf, wobei sechzehn Reihen **4** mit vierundzwanzig einzelnen rechteckigen Vertiefungen zur Aufbewahrung **5** jeweils, das heißt, 384 Vertiefungen zur Aufbewahrung für eine gleiche Anzahl von Mikroröhrchen **6**, definiert werden.

[0019] Die Vertiefungen zur Aufbewahrung **5** sind an beiden Enden offen, das heißt, an der oberen als auch an der unteren Oberfläche des Gestells. Der Zweck für diese zwei Öffnungen wird später in dieser

Spezifikation beschrieben.

[0020] Verschiedene Gruppen von Mikroröhrchen **6** sind in den **Fig. 1–3** in verschiedenen Positionen relativ zum Gestell **1** gezeigt. Diese Situation dient nur für Demonstrationszwecke in Zusammenhang mit der vorliegenden Spezifikation und stellt nicht eine aktuelle Situation dar. In Wirklichkeit sind alle Röhrchen, die zu einem Gestell gehören, in der gleichen Position, die eine von denen, die in **Fig. 1** gezeigt sind, sein kann.

[0021] Die erste Gruppe an der linken Seite entspricht der Position vor dem Einsetzen des Röhrchen in das Gestell. Die zweite Gruppe von Röhrchen wird in das Gestell eingesetzt, allerdings nur in eine Position, wo die oberen Ränder der Röhrchen noch über die obere Oberfläche des Gestells herausragen. Dieses ist die Einfüllposition, wo Aliquots von Verbindungen in die Röhrchen pipettiert werden. Nachdem die Röhrchen gefüllt worden sind, verbleiben sie in der gleichen Position für den nächsten Verarbeitungsschritt, das heißt, das Verschließen. Alle Röhrchen eines Gestells werden zusammen mit einer Aluminiumfolie **7** bedeckt, die verschlossen wird, beispielsweise durch Schweißen auf die oberen Kanten der Röhrchenöffnungen. Die Technologie für diesen Schritt ist auf dem Gebiet der Verpackung wohl bekannt, wie beispielsweise das Verschließen von Blisterverpackungen mit einer Aluminiumfolie.

[0022] Diese Verarbeitungsschritte, insbesondere das Füllen und Verschließen, werden bevorzugt unter sterilen Bedingungen oder Inertgas durchgeführt, so dass irgendwelche Kontaminationen der Verbindungen vermieden werden. Darüber hinaus wird das Pipettieren bevorzugt mit Pipettiersystemen mit mehreren Pipetten zur gleichzeitigen Befüllung von Gruppen von Röhrchen durchgeführt.

[0023] Die nächste Gruppe von Röhrchen ist gezeigt, nachdem die Folie um die oberen Kanten der Röhrchenöffnungen ausgestanzt worden ist. So ist ebenfalls der Rest **8** der Folie nach dem Ausstanzen gezeigt. In der Position, die an der rechten Seite gezeigt ist, sind die Röhrchen vollständig in den Vertiefungen zur Aufbewahrung **5** eingesetzt. Um die Röhrchen in diese Position zu bewegen, können sie mit einem geeigneten Stempel oder Kolben nach dem Ausstanzen der Folie heruntergedrückt werden. Alternativ, nach dem Schweißen der Folie, können die Röhrchen nach unten und vollständig aus dem Gestell in das Ausstanzwerkzeug gedrückt werden und danach wieder von unten in das Gestell eingeführt werden. Diese Alternative ermöglicht eine sichere Trennung der Folie ohne irgendein Einreißen.

[0024] In der vollständig eingesetzten Position werden die Röhrchen in dem Gestell **1** in einem Aufbewahrungsraum unter geeigneten Aufbewahrungsbe-

dingungen, wie niedrige Temperatur, Dunkelheit etc. aufbewahrt. Aufgrund dieser Aufbewahrungsbedingungen und ebenfalls aufgrund der Sterilität während des Füllens und Verschließens, können die Verbindungen für sehr lange Zeiträume ohne Schaden aufbewahrt werden.

[0025] Die Röhrchen sind aus einem Material hergestellt, das bei tiefen Temperaturen elastisch bleibt. Es ist festgestellt worden, dass beispielsweise Polypropylen für diesen Zweck geeignet ist.

[0026] In der detaillierteren **Fig. 3** kann man bestimmte Merkmale der Röhrchen und der Vertiefungen zur Aufbewahrung zum Halten der Röhrchen an ihrem Platz sehen. Die Röhrchen weisen zwei parallele ringförmige Kanten **9** um den oberen Bereich ihrer äußeren Wand auf. Die Trennwände **3**, die die Vertiefungen **5** definieren, weisen Vorsprünge **10** auf, die sich parallel und in einem geringen Abstand darunter zu ihrer äußeren Kante erstrecken. Wenn die Röhrchen vollständig eingesetzt sind, was für die Gruppe von Röhrchen an der rechten Seite des Gestells gezeigt ist, schnappen die Vorsprünge **10** zwischen die beiden Kanten **9** ein. In dieser Position werden die Röhrchen sicher in ihren Positionen gehalten.

[0027] Die Aufbewahrungsgestelle mit den Röhrchen, die die Verbindungsaliquots enthalten, werden in einem kalten Raum, was in **Fig. 4** gezeigt ist, aufbewahrt. Der kalte Raum wird feuchtigkeitsgesteuert und bei einer Temperatur von -20°C gehalten. Der kalte Raum ist mit vertikalen bretterartigen Trennwänden **11** ausgerüstet, die Trägerelemente **12** aufweisen, die sich daraus erstrecken. Die Trägerelemente weisen abgeflachte obere Kanten **13** auf, um die Gestelle **1**, die sich darauf befinden, zu zentrieren.

[0028] Das Zusammensetzen einer Auswahl von Verbindungsaliquots nach bestimmten Auswahlkriterien wird in einer Übertragungsstation **20**, die in **Fig. 5** gezeigt ist, durchgeführt. Diese Übertragungsstation befindet sich innerhalb des Aufbewahrungsraums oder in einem Bereich, der damit verbunden ist und die gleichen Temperaturbedingungen erfüllt. Die Verbindungsauswahl wird auf einem Transportgestell **21**, die sich in der Station befindet, angeordnet. Das Gestell **21** kann dem gleichen Typ wie die Aufbewahrungsgestelle **1** entsprechen, oder es kann eine andere Größe einnehmen. Es ist allerdings vorteilhaft, dass es das gleiche Vertiefungsmuster wie die Aufbewahrungsgestelle aufweist.

[0029] Die Übertragungsstation enthält Beförderungsmittel, um ein Aufbewahrungsgestell **1**, das mindestens ein Röhrchen mit einem gewünschten Verbindungsaliquot darin enthält, auf das Transportgestell zu setzen. Die beiden übereinandergestellten

Gestelle sind in der Weise angeordnet, dass die Vertiefung, die das gewünschte Röhrchen enthält, mit der Vertiefung des Transportgestells, das das gewünschte Aliquot erhalten soll, in Linie ist. In dieser relativen Position wird das Röhrchen einfach aus seiner Aufbewahrungsposition in die geeignete Position im Transportgestell gedrückt.

[0030] Das Beförderungsmittel und das elektronische Steuermittel, die für die relative Positionierung der beiden Gestelle benötigt werden, sind im Stand der Technik gut bekannt und brauchen hier nicht beschrieben zu werden.

Patentansprüche

1. Gestell zur Verwendung in einem System zur Verbindungs-Handhabung zur Handhabung einer Mehrzahl von Röhrchen (6), die Aliquots mit chemischen oder biologischen Verbindungen oder Proben enthalten, wobei dieses Gestell

- einen Umfangsrahmen (2), wobei der Umfangsrahmen eine obere Seite und eine untere Seite aufweist;
- gitterähnliche Trennwände (3), die eine Vielzahl von Reihen mit Vertiefungen (5) zur Aufbewahrung innerhalb des Rahmens definieren, wobei jede dieser Vertiefungen dafür geeignet ist, ein Röhrchen (6), das eine chemische oder biologische Verbindung oder Probe in Aliquotform enthält, aufzunehmen und zu halten, wobei die Vertiefungen (5) zur Aufbewahrung durch die Trennwände (3) definiert sind, wobei jede der Vertiefungen zur Aufbewahrung eine Innenwand aufweist und an der oberen Seite des Rahmens offen und an der unteren Seite des Rahmens offen ist, so dass ein Probenröhrchen (6) in die Vertiefung zur Aufbewahrung entweder von der oberen Seite des Rahmens oder der unteren Seite des Rahmens einsetzbar ist und aus der Vertiefung zur Aufbewahrung entweder von der oberen Seite des Rahmens oder der unteren Seite des Rahmens entfernbar ist und
- ein Mittel (10) zum Halten des Probenröhrchens (6) innerhalb der Vertiefungen (5) zur Aufbewahrung, wobei dieses Haltemittel einen Vorsprung (10) der inneren Oberfläche der Wand jeder Vertiefung zur Aufbewahrung umfasst und dieser Vorsprung dafür geeignet ist, zwischen zwei Kanten (9) der äußeren Wand eines Teströhrchens (6), das innerhalb der Vertiefung zur Aufbewahrung angeordnet ist, einzuschnappen, umfasst.

2. Gestell nach Anspruch 1, worin jede dieser Vertiefungen (5) dafür geeignet ist ein Probenröhrchen (6) aufzunehmen, das vollständig in der Vertiefung platziert ist.

3. Gestell nach Anspruch 1, worin jede dieser Vertiefungen zur Aufbewahrung (5) rechteckig ist.

4. System zur Ausbildung einer Anordnung, die eine Vielzahl ausgewählter Aliquots mit chemischen

oder biologischen Proben umfasst, wobei dieses System dadurch gekennzeichnet ist, dass es

- (a) eine Übertragungsstation (20),
- (b) ein erstes Gestell (1) nach Anspruch 1 zur Aufbewahrung der Probenröhrchen (6), die Aliquots mit einer oder mehreren chemischen oder biologischen Verbindungen oder Proben enthalten, wobei die Aliquots jeweils in einem Probenröhrchen (6) enthalten sind, das in einer der Vertiefungen (5) angeordnet ist und gehalten wird, wobei das erste Gestell ein Vertiefungsmuster aufweist,
- (c) ein zweites Gestell (21) nach Anspruch 1 für den Transport der Probenröhrchen (6), wobei das zweite Gestell dafür geeignet ist, dass es innerhalb der Übertragungsstation (20) angeordnet ist und das zweite Gestell (21) das gleiche Vertiefungsmuster wie das erste Gestell (1) aufweist,
- (d) ein Beförderungsmittel zum Platzieren des Aufbewahrungsgestells auf den oberen Bereich des Transportgestells (21) innerhalb der Übertragungsstation (20), so dass eine der Vertiefungen des Aufbewahrungsgestells (1), die ein Probenröhrchen (6) enthält, mit einer leeren Vertiefung des Transportgestells (21) übereinstimmt, und
- (e) ein Mittel zum Ausstoßen dieses Probenröhrchens (6) aus der Vertiefung des Aufbewahrungsgestells (1) in die leere Vertiefung des Transportgestells (21), umfasst.

5. System nach Anspruch 4, worin jede der Vertiefungen zur Aufbewahrung das Einsetzen und Entfernen eines Probenröhrchens aus entweder der oberen oder der unteren Seite des Gestells und mit der gleichen Orientierung des Probenröhrchens (6) in Bezug auf das Gestell (1) ermöglicht.

6. System nach Anspruch 4, worin jede der Vertiefungen (5) des Aufbewahrungsgestells (1) dafür geeignet ist, ein Probenröhrchen (6), das vollständig in der Vertiefung platziert ist, aufzunehmen.

7. System nach Anspruch 4, worin jede der Vertiefungen (5) des Aufbewahrungsgestells (1) rechteckig ist.

8. System nach Anspruch 4, worin jedes der Probenröhrchen (6) eine allgemein zylindrische Form und eine äußere Oberfläche mit einem Paar aus parallel ringförmigen Kanten (9), die dafür geeignet sind, den Vorsprung (10) des Haltemittels einzugreifen, aufweist.

9. System nach Anspruch 4, worin jedes Röhrchen (6) eine Öffnung aufweist, die mit einer Folie (7) geschlossen ist.

10. Verfahren zum Zusammenlegen einer Vielzahl ausgewählter Aliquots aus chemischen oder biologischen Verbindungen oder Proben, wobei

- (a) ein erstes Gestell (1) nach Anspruch 1 zur Aufbe-

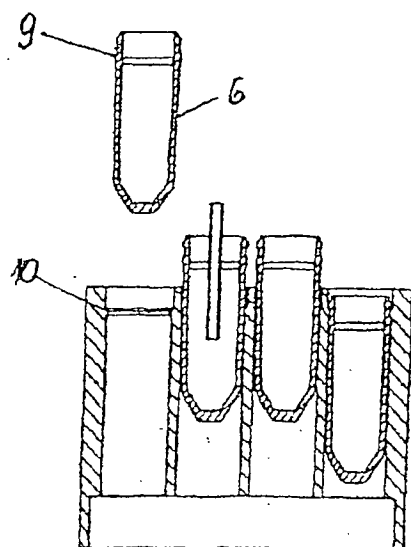
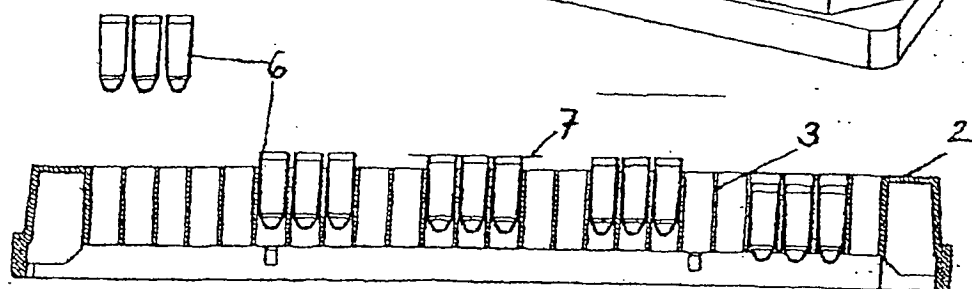
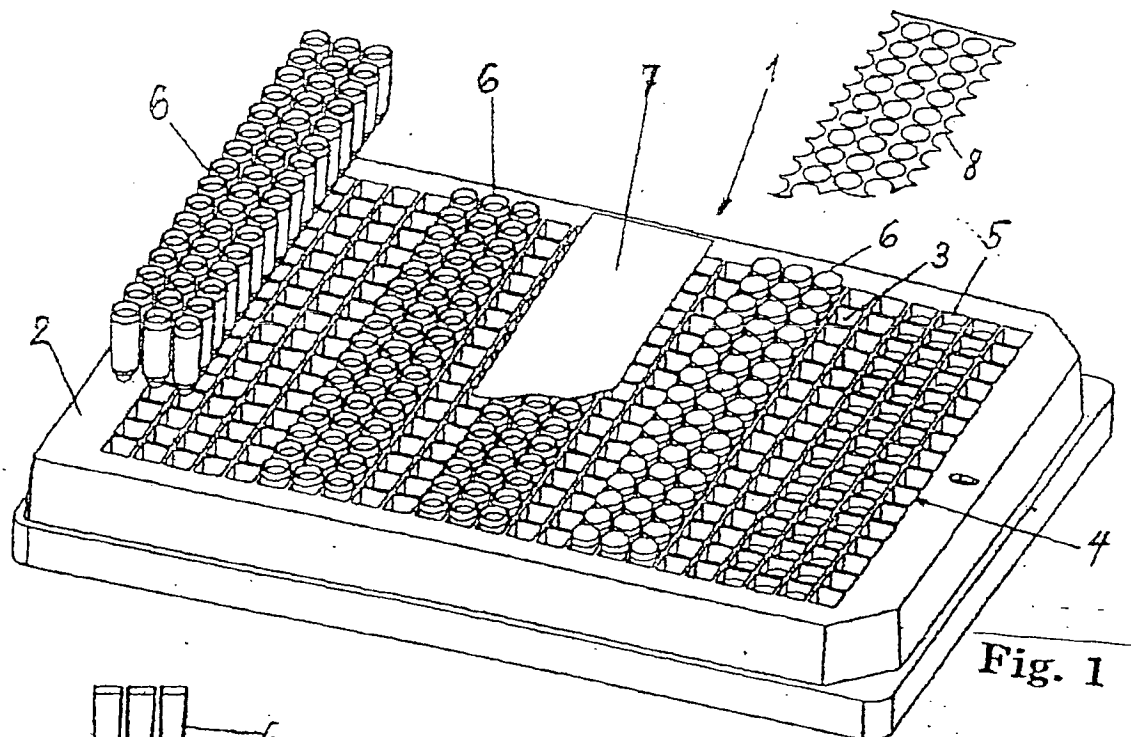
wahrung von Probenröhrchen (6), die Aliquots mit einer oder mehreren chemischen oder biologischen Verbindungen oder Proben enthalten, auf den oberen Bereich eines zweiten Gestells (21) nach Anspruch 1 für den Transport dieser Probenröhrchen (6) angeordnet wird, wobei das zweite Gestell zu einer Übertragungsstation (20) gehört und dafür geeignet ist, innerhalb dieser angeordnet zu werden, wobei die Aliquots jeweils in einem Probenröhrchen (6), das in einer der Vertiefungen (5) angeordnet und darin gehalten wird, enthalten sind,

dieses Anordnen vorsieht, dass eine Vertiefung zur Aufbewahrung des ersten Gestells (1), das ein Probenröhrchen (6) enthält, mit einer leeren Vertiefung zur Aufbewahrung des zweiten Gestells übereinstimmt und

(b) Ausstoßen eines Probenröhrchens (6) aus einer Vertiefung des ersten Gestells (1) in die leere Vertiefung des zweiten Gestells (21).

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



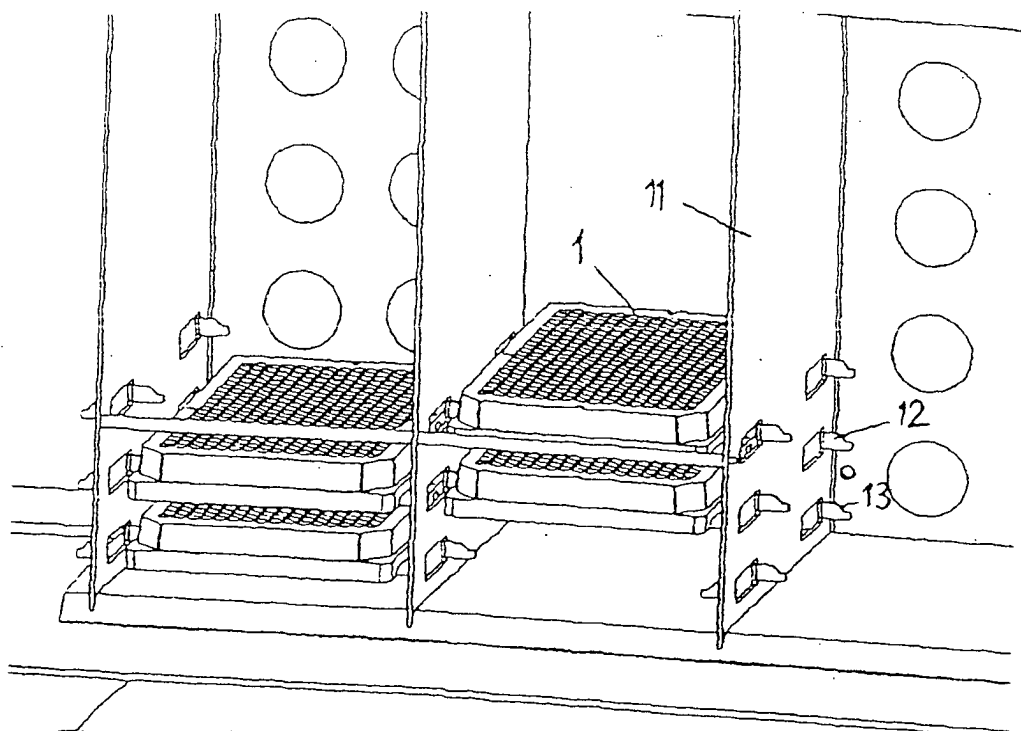


Fig. 4

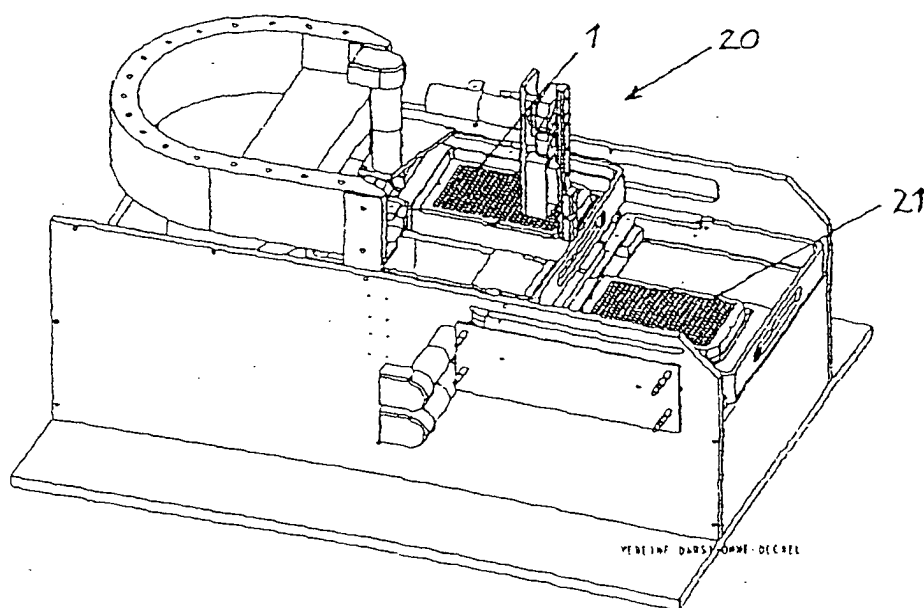


Fig. 5