

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/019131 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

G01N

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT02/00255

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HEXAL PHARMA GMBH** [AT/AT]; Wilhelminastrasse 91/II f/3, A-1160 Wien (AT).

(22) Internationales Anmeldedatum:

29. August 2002 (29.08.2002)

(72) Erfinder; und

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DAHM, Michael, W.** [DE/DE]; Gleimstrasse 2, D-81677 München (DE). **PHELPS, Robert, C.** [US/DE]; Dohlenweg 6, D-85757 Karlsfeld (DE).

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(74) Anwalt: **SECKLEHNER, Günter**; Rosenauerweg 268, A-4580 Windischgarsten (AT).

(30) Angaben zur Priorität:

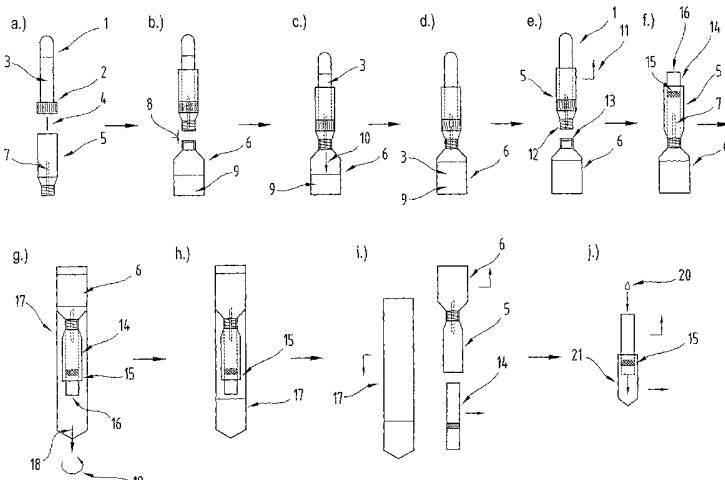
A 1364/2001 29. August 2001 (29.08.2001) AT

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PREPARING A SAMPLE OF BIOLOGICAL ORIGIN IN ORDER TO DETERMINE AT LEAST ONE CONSTITUENT CONTAINED THEREIN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR VORBEREITUNG EINER PROBE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS FÜR DIE BESTIMMUNG ZUMINDEST EINER DARIN ENTHALTENEN KOMPONENTE



WO 03/019131 A2

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing a primary sample (3) of biological origin in order to determine at least one constituent contained therein. According to the invention, the primary sample (3) is contained in a first container (1) and at least one part of said primary sample (3) is transferred from the first container (1) into at least one reaction container. A reagent (9) or a reagent mixture for treating the primary sample (3) or the constituent to be determined is placed in at least one of the reaction containers. In order to transfer the at least one part of the primary sample (3), at least two respective containers (1,6) are interconnected to form a hermetically sealed system until the constituent(s) to be determined are stabilised at room temperature by means of a reaction with a reagent (9) or a reagent mixture.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Vorbereitung einer Urprobe (3) biologischen Ursprungs für die Bestimmung zumindest einer darin enthaltenen Komponente, bei dem die Urprobe (3) in einem ersten Behälter (1) enthalten ist und zumindest ein Teil dieser Urprobe (3) aus dem ersten

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI (Gebrauchsmuster), 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

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

Behälter (1) in zumindest einen Reaktionsbehälter transferiert wird, wobei in zumindest einem der Reaktionsbehälter ein Reagens (9) bzw. Reagenzgemisch zur Aufarbeitung der Urprobe (3) bzw. der zu bestimmenden Komponente vorgelegt ist. Für den Transfer des zumindest einen Teils der Urprobe (3) werden zumindest solange jeweils zwei Behälter (1,6) zu einem geschlossenen, luftdichten System miteinander verbunden, bis die zu bestimmende(n) Komponente(n) durch Reaktion mit einem Reagens (9) bzw. Reagenzgemisch bei Raumtemperatur stabilisiert vorliegt.

Verfahren und Vorrichtung zur Vorbereitung einer Probe biologischen Ursprungs für die
Bestimmung zumindest einer darin enthaltenen Komponente

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Vorbereitung einer Urprobe biologischen Ursprungs für die Bestimmung zumindest einer darin enthaltenen Komponente, eine Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Strömungsverbindung zwischen zwei Behältern, einen Behälter mit einer Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Verbindung zu einem weiteren Behälter, eine Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs, einen Analysekit sowie einen Puffer entsprechend den Merkmalen in den Oberbegriffen 1, 7, 8, 27, 53, 54, 58 und 60. Weiters betrifft die Erfindung die Verwendung der Vorrichtung des Behälters bzw. des Analysekits zur Analyse von Proben biologischen Ursprungs entsprechend den Ansprüchen 61 bis 66.

Die molekulare Analytik, d.h. der Nachweis von Nukleinsäuren nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert in der klinischen Diagnostik ein, z.B. zur Bestimmung von genetischen Defekten oder aber zur Aufklärung von Verbrechen, um nur einige Beispiele zu nennen. Methode der Wahl zum Nachweis von DNA ist dabei derzeit die Polymerase Kettenreaktion (PCR) bzw. die Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR), nachdem mit diesen selbst geringste Mengen von spezifischen Nukleinsäuren nachgewiesen werden können.

Aus der WO 00/09746 A ist ein Gefäß zur Entnahme von Blut mit gleichzeitiger Nucleinsäurestabilisierung bekannt. Die Wirkung der zellulären und extrazellulären Nucleasen ist normalerweise unter physiologischer Kontrolle, solange die Zellen in ihrer normalen Körperumgebung sind. Die Entnahme von Blut führt jedoch zu mehr oder weniger starken Veränderungen der in den Zellen enthaltenen Nucleinsäuren. Die Zellen enthalten Nucleasenenzyme, die die Nucleinsäuren zerstören. Zur Vermeidung dieses Abbaues enthält das aus dieser WO 00/09746 A bekannte Gefäß eine wäßrige Lösung eines Guanidiniumsalzes mit einer Puffersubstanz, einem Reduktionsmittel und/oder einem Detergent, so daß im Moment der Blutabnahme das Blut lysiert wird und die Nucleasen freigesetzt werden. Das stabilisierte Blut kann danach mit den gängigen Analysekits für Nukleinsäuren analysiert werden kann. Nachteilig ist dabei, daß, obwohl das Blutabnahmeröhrchen evakuiert ist, nicht mit hundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden kann, daß ein Rückfluß dieser Mischung in den Blutkreislauf des Patienten stattfindet und in der Folge eine Lyse, d.h. Zerstörung von Zellen im lebenden Körper eintritt.

Andererseits ist aus dem Stand der Technik auch bekannt, die Lyse in einem separaten Gefäß durchzuführen, wozu das Blut in dieses überführt werden muß. Dies erfolgt bis dato durch Öffnen des Blutabnahmeröhrchens und Entleeren des Inhaltes in das Gefäß, wodurch eine potentielle Gefahr für das medizinische Personal durch Viren, z.B. HIV, HCV gegeben ist.

In den letzten Jahren ist das Interesse an sogenannten Prognosemodellen zum Nachweis und zur Überwachung von minimalen Resterkrankungen angewachsen, z.B. zur Klassifizierung eines Tumorstadiums durch quantitativen Nachweis von im Blut zirkulierenden Tumorzellen. Ein derartiges System ist z.B. unter der Bezeichnung „OncoQuick®“ erhältlich. Dabei werden während einer Zentrifugation die sich im Blut befindlichen Zellen entsprechend ihrer spezifischen Dichte getrennt. Aufgrund der besonderen Eigenschaften eines Separationsmediums sowie wegen der Anordnung einer Trennscheibe im Zentrifugenröhrchen werden Blutzellen wie Erythrozyten und Leukozyten in das untere Kompartiment des Röhrchens sedimentiert und verdrängen dabei das Trennmedium in das obere Kompartiment. Die Zellfraktion mit der geringeren Dichte, die auch die Tumorzellen enthält, wird in der Interphase im oberen Kompartiment zwischen Plasma und Trennmedium angereichert und kann von dort entnommen werden. Nach einer weiteren Aufbereitung können die Tumorzellen für bekannte Nachweisverfahren verwendet werden.

Es sind also aus dem Stand der Technik bislang unterschiedlichste Ansätze und Hilfsmittel zur molekularen Diagnostik bekannt. Nachteilig ist daran, daß die Einzelsysteme nicht oder nur mit einem mehr oder weniger großen Aufwand miteinander kombiniert werden können, so daß es letztendlich dem Endverbraucher überlassen bleibt, sich diverser Hilfsmittel zu bedienen. Ein geschlossenes und sicheres System zumindest für jenen Teil der Analyse, bei dem Infektionsgefahr durch kontaminiertes Probenmaterial gegeben ist, ist damit nicht möglich.

Zur Verbindung von zwei Behältern, um zwischen diesen Flüssigkeitsmengen auszutauschen, sind aus dem Stand der Technik unterschiedlichste Ansätze für Verbindungsvorrichtungen bekannt. So ist z.B. aus der DE 38 17 101 A1 eine Vorrichtung zum Überleiten einer Flüssigkeit aus einem Behälter in einen zweiten, eine zu lösende Substanz enthaltenden Behälter bekannt. Diese Vorrichtung besteht aus einem Hohlkörper mit zwei einander gegenüberliegend angeordneten Öffnungen zur Aufnahme der Behälterstützen. Zwischen diesen Öffnungen ist eine Kanüle derart angeordnet, daß diese in ihrer Längsrichtung gegen einen überfahrbaren Anschlag verschiebbar gelagert ist, dessen Überfahrwiderstand größer ist als der Durchdringwiderstand des Verschlußstopfens des in Verschieberichtung der Kanüle einsteckbaren ersten

Behälters, wobei die Kanüle nach Überfahren des Überfahrwiderstandes den Verschlußstopfen des in den Hohlkörper eingesteckten zweiten Behälters durchsticht. Damit soll eine definierte Reihenfolge für das Durchstechen der Verschlußstopfen ermöglicht werden.

Die US 5,653,686 A beschreibt eine zylinderförmige Vorrichtung für die Überleitung von Blut von einem ersten, dieses enthaltenden Blutprobenrörchen in ein zweites Röhrchen. Die Vorrichtung weist zwei Aufnahmefelder für verschlossene Blutprobenrörchen auf, zwischen denen eine Kanüle für den Bluttransfer und eine Belüftungsnael angeordnet ist. Die Belüftungsnael mündet in eine Belüftungskammer in der Vorrichtung, um eine Gefährdung des Verwenders derselben durch infektiöses Blut über Aerosolbildung während des Druckausgleiches beim Aufschieben des ersten Röhrchens zu vermeiden. Erst nach erfolgtem Druckausgleich wird der Verschlußstopfen des ersten Röhrchens von der Kanüle penetriert. Da das zweite Röhrchen evakuiert ist, kann dieses erst danach in den zweiten Aufnahmefeldern der Vorrichtung eingesetzt und damit die Strömungsverbindung zwischen den Röhrchen hergestellt werden. Aus dieser US-A ist weiters bekannt, ein bestimmtes Blutvolumen für eine Antikörper-Nachweisreaktion aus dem Blutprobenrörchen dem zweiten, evakuierten Röhrchen zuzuführen. Das Vakuum ist dabei so bemessen, daß ein an eine im Röhrchen vorgelegte Menge eines monokonalen Antikörpers angepaßtes Blutvolumen überführt wird.

Aus der DE 195 13 666 C1 ist eine Vorrichtung zum Zusammenführen einer ersten, flüssigen und einer zweiten, festen oder flüssigen Komponente mittels Unterdruck unter sterilen Bedingungen bekannt. Die Überführung der ersten flüssigen Komponente aus einem Behältnis in ein weiteres, unter Unterdruck stehendes Behältnis erfolgt dabei mit Hilfe eines Zweischrittmechanismus, bei dem zunächst der Verschluß des die flüssige Komponente aufweisenden ersten Behältnisses mittels einer Kanüle der Vorrichtung durchstochen wird und dann die Kanüle aufnehmender Kanülenträger mittels diesem Behältnis in Richtung des die feste oder flüssige Komponente aufnehmenden Behältnisses verschoben und hierdurch der Verschluß mittels der Kanüle durchstochen wird. Der die Kanüle aufnehmende Kanülenträger ist als plattenförmiger, senkrecht zur Längsrichtung des die beiden Behältnisse aufnehmenden Hohlkörpers orientierter Körper ausgebildet, der über Haltestege mit der Innenwandung des Hohlkörpers verbunden ist, wobei die Haltestege durch Aufbringen einer manuellen Kraft zerreißbar sind, die größer ist als die Durchdringkraft der Kanüle beim Durchstechen des Verschlußstopfens des zuerst geöffneten Behältnisses.

Aus der EP 0 592 689 A1 ist ebenfalls eine Vorrichtung zur Transferierung einer Flüssigkeit

zwischen zwei Behältern, wovon einer ein Medikament enthält, welches mit der Flüssigkeit vermischt werden soll, bekannt, die zylinderförmig ausgebildet ist und in welcher eine entlang der Zylinderachse verschiebbar gehalterte Kanüle angeordnet ist. Durch das Einschieben des Behälters mit dem Medikament in Richtung auf den zweiten Behälter wird die Kanüle in gleicher Richtung verschoben und werden dabei die beiden Behälterverschlüsse penetriert. Bei dieser Vorrichtung bilden der das Medikament enthaltende Behälter und die Flüssigkeitstransfervorrichtung eine Einheit, die gegebenenfalls von dem als Infusionsbeutel ausgebildeten ersten Behälter abgezogen werden kann. Die mehrmalige Verwendung dieser Vorrichtung ist nicht vorgesehen.

Gemeinsamer Nenner dieser Vorrichtungen zur Überführung von Flüssigkeiten bzw. der damit gebildeten Systeme ist, daß das Hauptaugenmerk auf den Zeitpunkt des Penetrierens der einzelnen Behälterverschlüsse gerichtet ist, insbesondere auf eine bestimmte Reihenfolge der Penetration dieser Verschlüsse.

Wenn Zellen als Einzelzellsuspension vorliegen, wie z.B. in Zellkultur, Blut und anderen Körperflüssigkeiten, können diese direkt auf chemischen Wege lysiert werden. Gewebe hingegen bestehen aus Zellverbänden mit unterschiedlicher bindegeweblicher Einbindung und müssen zur Weiterverarbeitung zuerst mechanisch homogenisiert werden. Die Homogenisierung erfolgt standardgemäß durch zwei Methoden: 1. Das Zermörsern gefrorenen Gewebes in flüssigen Stickstoff und der Überführung des gewonnenen Pulvers in geeignete Puffersysteme oder 2. die Zerkleinerung der Gewebestücke im speziellen Puffersystem in einem Mixer. Das Puffersystem übernimmt neben der chemischen Lyse der Zellen auch die Konservierung der enthaltenen Zielsubstanzen, d.h. Proteine und Nukleinsäuren, welche im gekühlten bzw. gefrorenen Zustand dann über lange bzw. sehr lange Zeiträume gelagert oder sofort ausgearbeitet werden können.

Nachdem die Polymerase Kettenreaktion (PCR) selbst geringste Spuren von spezifischen Nukleinsäuren auf Zellebene nachzuweisen vermag, wird diese molekularbiologische Technik in immer breiterem Rahmen zu den unterschiedlichsten medizinischen Fragestellungen eingesetzt: Zielsubstrat der Wahl ist das periphere Blut. Die molekulare Gewebediagnostik wird zur Zeit nur experimentell durchgeführt. Beispiele hierfür sind der Nachweis von Mikroorganismen, wie Mykrobakterien oder Borelien in Hautläsionen oder der molekulare Tumor bzw. Metastasenachweis in Lymphknoten oder Geweben durch die gewebe- bzw. tumorspezifischen Genexpressionen von Tumorzellen zur unterstützenden Beurteilung histologisch getroff-

fener Aussagen. Dies kann z.B. durch den Nachweis des Tyrosinasegens beim mallgnen Melanom oder Prostata-spezifischen Antigens beim Prostata-Ca erfolgen. Als Beispiel werden in der klinischen Praxis bei Tumorpatienten Lymphknoten der dem Tumorgewebe nächst- oder nahe liegenden Lymphknotenstationen entnommen und in einer Serie von histologischen Schnitten mikroskopisch auf Absiedelungen untersucht. Nachdem nur einige Schnitte pro Gewebe untersucht werden können, ist das mikroskopische Fehlen von Metastasen kein absolut sicherer Beweis gegen das Vorkommen von Mikrofiliaeim untersuchten Gesamtgewebe. Die Teilung des Lymphknotengewebes zur einerseits histologischen und andererseits molekularbiologischen Untersuchung wird dem Kliniker bei bestimmten Krebserkrankungen sichere prognostische Aussagen oder über die Ausdehnung der Erkrankung ermöglichen und helfen, Entscheidungshilfen bei therapeutischen Maßnahmen zu geben.

Daß die klinisch-molekulare Gewebediagnostik im allgemeinen nur im experimentellen Rahmen betrieben wird, liegt u.a. an dem relativ großen Aufwand, der zur Sicherung der molekularen Güte des Gewebes betrieben werden muß. Ist das zu untersuchende Gewebe aus dem Operationssitus entnommen worden, muß es möglichst rasch in flüssigen Stickstoff schockgefroren, in ein vorgekühltes Behältnis eingebracht und sofort bei -20 °C oder wie bisher bei -70 °C tiefgefroren werden. Dies setzt jedoch in Kliniken wie in Praxen gute Organisation im Operationssaal selbst und entsprechende Infrastruktur wie flüssigen Stickstoff in speziellen Containern, ausreichenden Kühlraum, zusätzliche Zeit, zusätzliche Arbeitskraft, spezielle Räumlichkeiten und aufgrund der Toxität der herkömmlichen Homogenisierungspuffer bzw. der potentiellen Infektiosität der Proben zusätzlichen Arbeitsschutz voraus. In vielen Kliniken, selbst in Universitätskliniken sind nicht immer alle Vorbedingungen erfüllt oder erfüllbar. Damit ist die tatsächliche Durchführung einer molekularen Gewebediagnostik in den meisten Fällen, trotz der Vorteile, nur das Produkt der Initiative von Einzelnen. Gleichermanng schwierig gestalten sich Gewebeentnahmen und deren Konservierung in Gebieten wie z.B. in Entwicklungsländern mit schwacher molekularbiologischer Infrastruktur.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, eine Möglichkeit aufzuzeigen, d. h. ein Verfahren sowie Vorrichtungen zur Verfügung zu stellen, mit denen die Infektionsgefahr für den Anwender derartiger Vorrichtungen bei der Aufbereitung bzw. der Analyse von Proben biologischen Ursprungs auf ein Minimum reduziert werden kann. Es ist dabei weiters eine Teilaufgabe der Erfindung, mit diesen Vorrichtungen einen Analysekit zur Verfügung zu stellen, der dem Anwender eine Arbeitsvereinfachung ermöglicht. Darüber hinaus ist es aber auch eine Teilaufgabe der Erfindung, Proben biologischen Ursprungs vor einer Kontamination aus der umge-

benden Atmosphäre nach Probenziehung zu verringern.

Diese Aufgabe der Erfindung wird jeweils eigenständig durch die Merkmale in den Kennzeichenteilen der Ansprüche 1, 7, 8, 27, 53, 54, 58, 60 sowie 61 bis 66 gelöst. Von Vorteil ist dabei, daß der Anwender des Verfahrens bei ordnungsgemäßer Durchführung mit der Urprobe biologischen Ursprungs ab dem Zeitpunkt der Probennahme solange nicht mehr in Beührung kommen kann, bis die Urprobe bzw. ein Teil dieser Urprobe oder aber auch eine daraus zu bestimmende Komponente durch Reaktion mit einem Reagens bzw. Reagenzgemischen bei Raumtemperatur stabil vorliegt, beispielsweise Nukleinsäuren durch RNAsen nicht mehr abgebaut werden. Die in der Aufbereitung von Nukleinsäuren verwendeten Reagenzien, wie z.B. Lysepuffer, welche ein Guanidiniumsalz umfassen, können nach dem Verfahren nunmehr in einem separaten Behälter aufbewahrt werden, so daß unter normalen Umständen ein Kontakt mit dem Patienten während der Blutabnahme nicht mehr möglich ist. Dies insbesondere deswegen, da derartig vorbereitete Behälter, beispielsweise in Form eines Kits zur Analyse von Blutproben, nicht durch den behandelnden Arzt, sondern in die Analyse der Blutproben durchführenden Labors verwendet werden. Durch diese Aufsplittung von Probennahme und Probenaufarbeitung ist es anderseits vorteilhafterweise möglich, z.B. zum Unterschied zu dem System nach der WO 00/09746 A, Proben in ihrem Urzustand „einzufrieren“, so daß also nur ein Teil dieser Proben für die Analyse verwendet wird, und unverfälschte Rückstellmuster zur späteren Nachkontrolle zur Verfügung stehen. Durch den Transfer der Probe bzw. Bestandteile der Probe von einem Behälter in einen weiteren Behälter über ein geschlossenes, luftdichtes System ist aber nicht nur der direkte Kontakt von Personen mit der Probe bzw. in weiterer Folge auch mit Reagenzien zur Aufbereitung der Probe verhindbar, sondern ist damit auch weitestgehend eine Verunreinigung, wie sie z.B. auftreten kann, wenn die Probe mit Hilfe von Pipetten zwischen einzelnen Gefäßen transferiert wird, zu verhindern. Damit kann in weiterer Folge auch die Qualität des Analyseergebnisses positiv beeinflußt werden, insbesondere die Sicherheit des Resultats. Durch die Herstellung eines geschlossenen, luftdichten Systems zwischen den beiden Behältern ist es weiters möglich, die Bearbeitung der Urprobe jederzeit zu unterbrechen, ohne daß die Gefahr einer oxidativen Beanspruchung der Probe durch Luftsauerstoff besteht. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn beide Behälter vor deren Verwendung evakuiert waren.

Zur Durchführung des Verfahrens ist es möglich, einerseits eine Vorrichtung nach Anspruch 7 bzw. 8 oder aber einen Behälter nach Anspruch 27 zu verwenden. Von Vorteil ist dabei, daß mit der Vorrichtung nach Anspruch 7 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen

zwei Behältern diese nach dem Transfer der Urprobe vom ersten in den zweiten Behälter am ersten Behälter verbleibt und somit in einem Arbeitsgang vom zweiten Behälter, der insbesondere ein Reagens bzw. Reagenzmischung zur Aufarbeitung enthalten kann, zu trennen und zu entsorgen. Es wird damit insbesondere auch der Vorteil erreicht, daß, wenn der zweite Behälter mit einem selbsverschließenden Septum ausgerüstet ist, auf zusätzliche Schutzkappen für das Mittel zur Penetration dieses Septums verzichtet werden kann und damit die Gefahr, daß derartige Schutzkappen nicht dicht schließend dieses Mittel zur Penetration umgeben, vermieden werden kann. Dadurch, daß in der Regel beim Abnehmen des ersten Behälters und der mit diesem verbundenen erfindungsgemäßen Vorrichtung das Mittel zur Penetration nach unten weist, kann die Verletzungsgefahr für den Anwender mit dem Mittel zur Penetration des Septums verringert werden, indem die Vorrichtung nach oben abgezogen wird. Während dieses Abziehvorganges werden gegebenenfalls am Mittel zur Penetration anhaftende Probenreste vom Septum abgestreift, so daß sie im zweiten Behälter verbleiben und die Qualität der Analyse hinsichtlich quantitativer Auswertung verbessert werden kann. Selbst wenn die Vorrichtung mit den angeschlossenen Behältern auf den Kopf gestellt wird, d.h. der zweite Behälter, in dem die Probe transferiert wurde, über dem ersten Behälter angeordnet ist, besteht nicht die Gefahr, daß Teile der Probe während des Entfernens der Vorrichtung vom zweiten Behälter in die Umgebung freigesetzt werden, indem nämlich diese Probenteile über das Mittel zur Penetration wieder in den ersten Behälter zurückfließen. Der dadurch erreichte Sicherheitsgewinn für den Anwender ist insbesondere in Hinblick auf infektiöse Blutproben, beispielsweise HIV- bzw. HCV-Proben von Bedeutung. Durch das gleichzeitige Entfernen der Vorrichtung mit dem ersten Behälter ist eine sehr rasche Arbeitsweise möglich, was insbesondere bei vom Abbau gefährdeten Proben erforderlich ist, wobei in diesem Falle bereits mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung vorbereitete Behälter bzw. Behälter entsprechend Anspruch 27 unmittelbar nach Entfernung des ersten Behälters angeschlossen werden können. Die gleichzeitige Entfernung der Vorrichtung mit dem ersten Behälter spielt insbesondere auch dann eine Rolle, wenn Reagenzlösungen aus Behältern mit der Probe vermischt werden sollen, wobei die Behälter ein größeres Volumen an Reagenzlösung fassen können, als zur Einzelanalyse notwendig ist. In diesem Fall ist es aus verständlichen Gründen nicht möglich, bereits verwendete Vorrichtungen zur Verbindung zweier Behälter erneut zu verwenden, da ansonsten die Reagenzlösung durch die Probe verunreinigt werden könnte.

Es ist dabei von Vorteil, die erfindungsgemäße Vorrichtung mit einem Sperrelement zur Unterbrechung der Strömungsverbindung zwischen den beiden Behältern entsprechend Anspruch 8 zu versehen, da es damit möglich wird, die leitende Verbindung zwischen den Ge-

fäßen erst in dem Moment freizugeben, sobald die Behälter in den beiden Anschlußbereichen der Vorrichtung befestigt sind. Durch die Möglichkeit, die Strömungsverbindung jederzeit zu unterbrechen, wird der Vorteil erreicht, daß eine gezielte Teilentleerung des Behälters mit der Urprobe durchführbar ist, so daß also wiederum die Probe auf mehrere Einzelbehälter problemlos aufgeteilt werden kann. Aber auch in Hinblick auf die Versetzung der Probe mit einer Reagenzlösung ist ein derartiges Sperrelement von Vorteil, da damit eine gezielte Zugabe eines bestimmten Volumens an Reagenzlösung in die Probe möglich ist, gegebenenfalls mit Unterbrechung der Zugabe, um ein Abreagieren des bereits zugegebenen Teils zu ermöglichen. Es erweist sich dabei von Vorteil, wenn entweder am Behälter selbst oder aber an der Vorrichtung eine entsprechende Markierung zur Kenntlichmachung des jeweiligen Volumens, welches bereits überführt wurde, vorzusehen.

Von Vorteil ist es aber auch, wie bereits erwähnt, einen Behälter entsprechend Anspruch 27 auszubilden, einerseits für Reagenzlösungen, da diese damit in einem größeren Maßstab hergestellt werden können, als für eine Einzelanalyse benötigt, wodurch sich, insbesondere in Hinblick auf Serienanalysen, entsprechende Zeitvorteile erreichen lassen. Es wird damit aber auch möglich, eine gleichbleibende Qualität derartiger Reagenzlösungen für mehrere Proben zu erzielen. Andererseits bietet ein derartiger Behälter aber auch einen Vorteil in der Verwendung für einen erfundungsgemäßen Analysekit, insbesondere dann, wenn die einzelnen Komponenten des Kits für eine Einzelanalyse aufeinander abgestimmt sind, da damit eine entsprechende Verringerung der Einzelbestandteile des Kits erreicht und somit für den Anwender eine entsprechende Vereinfachung erzielt werden kann. Darüber hinaus ist es bei einer derartigen Ausgestaltung nicht erforderlich, den Behälter z.B. mit einem Septum zu versehen, so daß auch in Hinblick auf die Fertigung derartiger Analysekits entsprechende Kostenvorteile erreicht werden können, beispielsweise indem der Behälter in einem Arbeitsgang, z.B. das Spritzgießen, hergestellt werden kann.

Aber auch Vorrichtungen entsprechend den Ansprüchen 53 und 54 bilden, insbesondere bei Verwendung derartiger Vorrichtungen für den Analysekit, einen Vorteil, indem damit nunmehr auch feste Proben, wie z.B. Gewebe, für die Analyse vorbereitet werden können, ohne daß die Gefahr besteht, daß Verunreinigungen, beispielsweise verschmutztes Arbeitsgerät, in den Behälter, in dem derartige Proben bearbeitet werden, eingeschleppt werden. Es ist dabei insbesondere wiederum möglich, die Zerkleinerungseinrichtungen, z.B. aus Kunststoff, zu fertigen, so daß also derartige Vorrichtungen wiederum in einem Arbeitsvorgang hergestellt werden können, beispielsweise als Wegwerfprodukt.

Durch die Anordnung der Zerkleinerungsvorrichtung in einer Verschlußvorrichtung für einen Behälter ist es aber darüber hinaus möglich, derartige Vorrichtungen mehrmals zu verwenden, insbesondere wenn diese aus einem sterilisierbaren Material gefertigt sind, und kann darüber hinaus der Behälter, auf welchen diese Vorrichtung aufgesetzt wird, nach der Zerkleinerung der Probe in der weiteren Probenvorbereitung bzw. Analyse der Proben weiter verwendet werden, wodurch sich ein Überleiten der Probe in einen weiteren Behälter vermeiden lässt und damit auch das Fehlerpotential der Gesamtanalyse verringert werden kann.

Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Ansprüchen 2 bis 6 gekennzeichnet. Von Vorteil ist dabei, daß damit das Verfahren sehr universell für verschiedenste Anwendungszwecke einsetzbar ist, wobei ein sicherer Transfer von Proben in flüssiger Form bzw. in Suspension oder Emulsion zwischen Behältern bis zu dem Stadium, in dem die Zielsubstanz in für die Analyse geeigneter Form vorliegt, durchgeführt werden kann. Darüber hinaus ist es damit möglich, auf bereits vorhandene Laborausstattung zurückzugreifen, so daß der Investitionsaufwand für die Labors verringert werden kann. Es kann damit, insbesondere durch Einwirkung einer Kraft, die durch Unter- oder Überdruck erzeugt wird oder durch die Zentrifugalkraft der Zeitbedarf für die Analyse verringert werden bzw. können damit auch Proben mit höherer Viskosität nach dem Verfahren verarbeitet werden. Von Vorteil ist dabei weiters, daß durch die Herstellung eines geschlossenen Systems für jeden Verfahrensschritt das Risiko einer Verunreinigung der Probe bzw. der Zielsubstanz minimiert werden kann. Weiters bietet eine derartige Vorgangsweise den Vorteil, daß damit gegebenenfalls auf eine Reinraumausführung des Labors verzichtet werden kann.

Ausführungsvarianten der Vorrichtung nach den Ansprüchen 7 bzw. 8 sind in den Ansprüchen 9 bis 26 gekennzeichnet.

So ist die Ausbildung der Sperreinrichtung mit einem verdrehbaren Kanal entsprechend Anspruch 9 von Vorteil, da es damit möglich wird, an der Vorrichtung z.B. einen weiteren Anschlußbereich für einen dritten Behälter anzurufen und diesen z.B. wechselweise mit einem der beiden Behälter in Strömungsverbindung zu bringen. Es ist dabei auch von Vorteil, diesen verdrehbaren Kanal als sogenannten Dreiwegekanal auszubilden, wodurch es möglich wird, drei Behälter gleichzeitig in Strömungsverbindung zueinander zu bringen, so daß Reagenzien aus verschiedenen Behältern gleichzeitig dem Behälter zugeführt werden können, in dem die Probe vorgelegt wird. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn die beiden Reagenzlösungen miteinander reagieren und somit nicht in einer einzigen Lösungen aufbewahrt werden

können.

Durch die Weiterbildung nach Anspruch 10, wonach der Strömungskanal als doppelendige Kanüle ausgebildet ist und die Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses durch die Kanülenenden gebildet sind, ist es möglich, diesen Strömungskanal dünnwandig auszuführen, wodurch sich der Widerstand, den das Septum bei der Penetration dieser Kanülenenden entgegengesetzt, verringern lässt. Zudem kann damit auf vorteilhafte Weise auf bereits vorhandene Bauteile, welche sich z.B. in der Praxis bei Blutabnahmen bestens bewährt haben, zurückgegriffen werden. Weiters ist dabei von Vorteil, daß im Falle, daß diese Vorrichtung mit einem Aufreinigungssystem, z.B. für Nukleinsäuren, verbunden wird, Kanülen mit einem geringen Nadeldurchmesser verwendet werden können, wodurch dadurch eine Fragmentierung von Nukleinsäuren ermöglicht wird.

Durch die Ausbildung eines Übergangsbereichs zwischen den Anschlußbereichen, in dem der Strömungskanal angeordnet und über eine oder mehrere Arretievorrichtungen befestigt ist, entsprechend Anspruch 11, wird der Vorteil erreicht, daß die Vorrichtung sehr universell für unterschiedlichste Behälter, insbesondere in Hinblick auf die Länge eines Behälterhalses, sowie z.B. unterschiedlichste Blutabnahmeröhrchen verwendbar ist.

Es ist weiters von Vorteil, wenn zwischen den beiden Anschlußbereichen ein Hohlraum angeordnet ist - entsprechend Anspruch 12 -, durch den der Strömungskanal geführt ist und dessen Volumen so bemessen ist, daß zumindest ein Teil einer einen in den Aufnahmebereich vorragenden Teil des Strömungskanals luftdicht umhüllenden, elastisch verformbaren, insbesondere im Hohlraum befestigten Schutzkappe aus einem durchstechbaren, selbstverschließenden, elastischen Material von dem Hohlraum aufnehmbar ist. Dadurch wird erreicht, daß die durch das Aufschieben des Blutabnahmeröhrchens auf die Vorrichtung zurückgeschobene Schutzkappe von diesem Hohlraum aufgenommen werden kann, so daß also die Federwirkung des während des Aufschiebens entstehenden „Balges“ sich nicht negativ auswirkt und damit keinen „Rückstoßeffekt“ auf den aufgesetzten Behälter ausübt. Dadurch kann die Fixierung des in diesem Anschlußbereich aufgesetzten Behälters verbessert werden.

Es ist weiters möglich - nach Anspruch 13 -, die Anschlußbereiche zylinderförmig mit einem Mantel auszubilden, wobei gegebenenfalls ein Innendurchmesser des Mantels an einen Außendurchmesser eines Behälterteils, der in diesem Anschlußbereich angeschlossen wird, abgestimmt sein kann, so daß zwischen einer Mantelinnenoberfläche und einer Behälteraußenseite

oberfläche ein Reibschlüß entsteht. Damit kann der Vorteil erreicht werden, daß sowohl das Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses als auch der in diesem Anschlußbereich anschließbare Behälter geschützt sind, so daß einerseits der Anwender der erfindungsgemäßen Vorrichtung vor Verletzungen durch das Mittel zur Penetration besser geschützt ist und andererseits der Behälter vor Schlageneinwirkung und damit der Zerstörung des Behälters, insbesondere im Fall von Glasbehältern, schützbar ist. Es ist dabei von Vorteil, wenn zwischen Behälter und der erfindungsgemäßen Vorrichtung ein Reibschlüß ausgebildet wird, weil damit die Herstellung der Vorrichtung vereinfacht werden kann, indem auf zusätzliche Verbindungseinrichtungen, wie z.B. Rasteinrichtungen, Schraubverschlüsse oder dgl., gegebenenfalls verzichtet werden kann. Darüber hinaus läßt sich durch diesen Reibschlüß eine gezielte Führung des Behälters ermöglichen, wodurch das Aufschieben des Behälters für den Anwender der Vorrichtung, insbesondere in Hinblick auf eine möglichst genaue Positionierung des Behälters erleichtert werden kann.

Möglich ist es aber nach Anspruch 14 auch, an der Innenoberfläche des Mantels eine Rasteinrichtung zur Aufnahme eines Teils des Behälters, insbesondere für einen Teil einer Kappe eines Blutabnahmeröhrchens, anzuordnen. Viele Blutabnahmeröhrchen, insbesondere deren Verschlüsse, werden heute mit einem umlaufenden, über die Kappe nach außen vorspringenden Steg versehen und kann dieser Steg zur Einrastung in die Vorrichtung, z.B. in eine Nut in die Innenoberfläche der Vorrichtung, ausgenutzt werden. Es läßt sich auf diese Weise ein sehr fester Zusammenhalt zwischen der Vorrichtung und dem aufgesetzten Behälter erreichen.

Von Vorteil ist es weiters, wenn der Mantel des Zylinders des Anschlußbereiches entsprechend Anspruch 15 aus einem verformbaren Werkstoff besteht, der die äußeren Konturen des eingeschobenen Behälters beim Einschieben desselben nachformt. Damit kann in Hinblick auf die Luftdichtheit eine entsprechende Verbesserung erreicht werden, indem der Behälter über einen längeren Bereich an der erfindungsgemäßen Vorrichtung, d.h. deren Innenwand, anliegt. Es kann damit auch eine Erhöhung der Reibschlüßkraft, mit der der Behälter beim Abziehen der Vorrichtung zurückgehalten wird, insbesondere wenn der Anwender die Vorrichtung über dem Behälter abzieht, erreicht werden.

Von Vorteil ist weiters, wenn der Übergangsbereich zwischen den beiden Anschlußbereichen der Vorrichtung mit einer Querschnittsverjüngung ausgebildet ist, entsprechend Anspruch 16 bzw. wenn im Bereich dieser Querschnittsverjüngung eine äußere Vorrichtungsoberfläche mit einer Rillung versehen ist, entsprechend Anspruch 17, da damit die „Angreifbarkeit“ der Vor-

richtung für den Anwender verbessert werden kann, insbesondere in Hinblick auf die Handhabbarkeit der Vorrichtung mit feuchten Händen bzw. mit Handschuhen, z.B. PVC oder andersartige Gummihandschuhe.

Nach Anspruch 18 ist es möglich, im zweiten Anschlußbereich für den zweiten Behälter eine Dichteinrichtung, wie z.B. einen Dichtring, an einer inneren Vorrichtungsoberfläche anzutragen. Damit kann bei einem Übergreifen der Vorrichtung, insbesondere des zweiten Anschlußbereiches über den Behälterhals, die Luftdichtheit verbessert werden. Es wird damit aber auch möglich Behälter anzuschließen, welche über kein Septum verfügen, beispielsweise Behälter, die lediglich mit einer Folie, z.B. einer Aluminiumfolie, werkseitig verschlossen werden.

Durch die Verschiebbarkeit des Strömungskanals entsprechend Anspruch 19 läßt sich die Vorrichtung wiederum universell für unterschiedlichste Behälter ausbilden, insbesondere wenn die Behälter unterschiedlich lange Hälse aufweisen, wobei in der Vorrichtung eine Einrichtung zur Fixierung des Behälters, beispielsweise eine Rasteinrichtung, angeordnet sein kann und damit die Vorrichtung mit dem Behälter gemeinsam, sobald dieser in der Rasteinrichtung einrastet, vom weiteren Behälter abgezogen werden kann.

Möglich sind aber auch Ausbildungen nach den Ansprüchen 20 bis 23, wonach der Strömungskanal zweiteilig ausgebildet ist, wobei je ein Teil einem Anschlußbereich zugeordnet ist, wobei weiters zwischen den beiden Strömungskanalteilen ein Federelement angeordnet ist und dieses Federelement eine Federkraft aufweisen kann, die größer ist als die Kraft zur Penetration eines Behälterverschlusses bzw. bei der dem Federelement eine lösbare Arretiervorrichtung zugeordnet ist, die das Federelement in einem vorgespannten Zustand hält. Eine derartige Ausbildung ist z.B. dann von Vorteil, wenn die Vorrichtung mit einem konisch verlaufenden Mantel ausgebildet ist, um unterschiedlichste Durchmesser von Behältern aufnehmen zu können, da es damit möglich wird, die Höhe, innerhalb derer ein Behälter zur Herstellung einer luftdichten Strömungsverbindung angeschlossen werden kann, im wesentlichen im Bereich einer Länge bis zur vollständig entspannten Feder liegen kann. Es ist dabei aber auch von Vorteil, daß insbesondere durch die Arretiervorrichtung eine gleichzeitige Penetration der beiden Behälter, welche in dem ersten und diesem gegenüberliegenden zweiten Anschlußbereich angeschlossen sind, erfolgt.

Möglich ist aber auch, die Vorrichtung aus zumindest zwei Teilen zu bilden, die über eine trennbare Verbindung miteinander verbunden sind, wie dies im Anspruch 24 gekennzeichnet

ist. Es wird auf diese Weise möglich, einerseits Kosten für den Anwender zu reduzieren, indem nur jeweils zum Anschluß eines weiteren Behälters ein Teil der Vorrichtung ausgetauscht werden muß und es kann in der Folge auch die anfallende, zu entsorgende Müllmenge verringert werden. Diese Ausbildung ermöglicht es weiters, daß die Behälter nach deren Trennung jeweils mit einer Hälfte der Vorrichtung zwischengelagert werden können, ohne daß eine erhöhte Verletzungsgefahr für den Anwender besteht, indem nämlich die Spitzen der Mittel der Penetration in Richtung auf die Behälterinnenräume zeigen.

Hierbei ist es von Vorteil, die Verbindung als Schraubverbindung, Bajonettverbindung, reibschlüssige Verbindung oder dgl. auszubilden, entsprechend Anspruch 25, da damit seitens des Herstellers der Vorrichtung auf unterschiedlichste Behältersysteme eingegangen werden kann.

Von Vorteil ist es schließlich auch, den Strömungskanal zumindest im Bereich eines Anschlußbereiches bzw. einer Einrichtung zur Penetration eines Behälterverschlusses mit mehreren, insbesondere miteinander strömungsverbundenen Strömungskanälen auszubilden bzw. die Einrichtung zur Penetration eines Behälterverschlusses durch diese Strömungskanäle zu bilden – entsprechend Anspruch 26 -, wodurch einerseits der für den Transfer der Probe zur Verfügung stehende Querschnitt vergrößert werden kann und es andererseits auch möglich ist, die Probe selbst dann noch zwischen den beiden Behältern zu transferieren, wenn einer dieser Strömungskanäle durch die Probe bzw. Teile der Probe verschlossen ist.

Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Behälters sind in den Ansprüchen 28 bis 52 gekennzeichnet.

Dabei ist von Vorteil, wenn entsprechend Anspruch 28 im Behälterboden und/oder im Behältermantel zumindest eine weitere Öffnung mit einer Vorrichtung zur insbesondere luftdichten Verbindung mit einem weiteren Behälter ausgebildet ist oder die Vorrichtung in bzw. an der Öffnung angeordnet ist, wodurch es möglich wird, dem Behälter gleichzeitig mit dem Probentransfer ein Reagens aus einem weiteren Behälter zuzuführen.

Möglich ist aber auch, den Behälterboden und/oder den Behältermantel elastisch verformbar auszubilden, entsprechend Anspruch 29, da es dadurch möglich wird, durch die Volumenverringerung aufgrund des Zusammenpressens des Behälters auf die darin enthaltene Flüssigkeit einen entsprechenden Druck auszuüben, damit der Transfer der Flüssigkeit in einen weiteren Behälter verbessert, insbesondere schneller, durchgeführt werden kann.

Möglich ist aber auch, zumindest einen Teil des Behälterbodens nach Anspruch 30 als flüssigkeitsdicht schließenden Kolben auszubilden, wodurch eine Verringerung des Behältervolumens ermöglicht wird und damit auf eine darin befindliche Flüssigkeit ein entsprechender Druck zur Überführung in einen weiteren Behälter ausgeübt werden kann. Es ist dabei von Vorteil, daß die Zeitdauer, während der der Druck auf die Flüssigkeit ausgeübt wird, durch den Anwender vorbestimmtbar ist, so daß gegebenenfalls die Flüssigkeit in mehreren Portionen überführt wird, wie dies beispielsweise im Falle von Waschflüssigkeiten, welche über ein Aufreinigungssystem für die Zielsubstanz geleitet werden, von Vorteil ist.

Von Vorteil ist weiters, wenn nach Anspruch 31 im Innenraum des Behälters ein Reagens bzw. Reagenzgemisch, z.B. ein Lysepuffer oder eine Eluierungsflüssigkeit, vorgelegt wird, da sich damit die Behälter in einen Analysekit dermaßen integrieren lassen, daß für den Anwender im wesentlichen nur mehr das Zusammenschließen der einzelnen Behälter zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen diesen erforderlich ist.

Nach der Weiterbildung entsprechend Anspruch 32 ist vorgesehen, daß im Innenraum des Behälters zumindest eine Trennwand angeordnet ist. Damit kann dieser Innenraum in mehrere Teilvolumina unterteilt werden, so daß es möglich wird, in einem Behälter bereits unterschiedlichste Reagenzien bzw. Reagenzgemische vorzulegen, welche zur Vorbereitung einer Probe biologischen Ursprungs zur Analyse benötigt werden. Es ist damit auch möglich, daß in einem ersten Teilvolumen ein Reagens vorgelegt wird, während in einem zweiten Teilvolumen die jeweilige Reaktion stattfindet.

Von Vorteil ist dabei, wenn in zumindest einem der Teilvolumina ein verschiebbarer Kolben entsprechend Anspruch 33 angeordnet ist, dessen maximaler Querschnitt dem Querschnitt des Teilvolumens zumindest annähernd entspricht. Dadurch wird es möglich, insbesondere wenn sich die Trennwand nicht über die gesamte Höhe des Behälters erstreckt, daß eine Flüssigkeit von einem Teilvolumen in ein weiteres Teilvolumen übergeleitet wird.

Von Vorteil ist dabei, wenn der Kolben nach Anspruch 34 in zumindest einer seiner Endlagen arretierbar ist, da damit ein unbeabsichtigter Flüssigkeitstransfer durch die Kolbenbewegung weitgehend verhindert wird.

Möglich ist es aber auch, daß nach Anspruch 35 an dem Kolben auf der dem Teilvolumen abgewandten Seite eine hohle Kolbenstange angeordnet ist, die mit einer Kammer versehen ist,

sowie in weiterer Folge, daß in der Kammer ein Behältnis mit einer Matrix entsprechend Anspruch 36 angeordnet ist, wobei nach Anspruch 37 die Matrix zur Abtrennung einer Komponente aus zumindest einem Teil der Urprobe ausgebildet sein kann, und entsprechend Anspruch 38 die Matrix in einem Behältnis angeordnet sein kann an dem sich ein Auslaß befindet. Damit kann einerseits die Flüssigkeit über die Kolbenstange bei Bedarf abgeleitet werden und kann, insbesondere wenn diese über die Matrix geleitet wird, sogleich die gesuchte Zielsubstanz von dieser Matrix, z.B. adsorptiv, gebunden werden. Es ist somit die Abtrennung der Zielsubstanz ohne weiteren Behälter möglich, wobei durch Ausübung einer variablen Kraft auf den Kolben bzw. die Kolbenstange die Abtrennung der Zielsubstanz zeitlich beeinflußbar ist.

Von Vorteil ist weiters nach Anspruch 39, den Auslaß mit einer Sperreinrichtung zu versehen, die von einer den Auslaß verschließenden in eine diesen freigebenden Stellung verbringbar ist, da damit die Verweilzeit der Probe, z.B. auf der Matrix, beeinflußbar ist und somit die Abscheidung der Zielsubstanz an dieser Matrix verbessert werden kann.

Möglich ist es aber auch - nach Anspruch 40 -, in einem dem Teilvolumen abgewandten Endbereich der Kolbenstange eine Vorrichtung zur Aufnahme eines weiteren Behälters anzubringen, in welchen die von der Zielsubstanz abgetrennte Flüssigkeit der Probe aufgefangen werden kann, um gegebenenfalls in weiteren Analyseschritten eine weitere Komponente zu isolieren.

Die vorteilhafte Vorbereitung des Behälters durch Anordnung eines Reagens bzw. Reagenzgemisches in zumindest einem Teilvolumen nach Anspruch 41 wurde bereits angesprochen.

Die Ausbildung eines Überleitkanals zwischen den beiden Teilvolumina entsprechend der Variante nach Anspruch 42 ermöglicht es, die Trennwand in ihrer Größe so zu dimensionieren, daß die Teilvolumina lediglich über diesen Überleitkanal miteinander strömungsverbunden sind, so daß das z.B. für Reaktionen und Reagenzien zur Verfügung stehende Volumen bei gleichen Außenabmessungen des Behälters im Vergleich zu jenen Behältern mit geringer dimensionierten Trennwänden relativ vergrößert werden kann.

Es ist dabei von Vorteil, diesen Überleitkanal entsprechend Anspruch 43 durch zumindest eine Sperreinrichtung absperrbar auszubilden, so daß gegebenenfalls ein unbeabsichtigtes Überführen einer Flüssigkeit von einem in ein weiteres Teilvolumen verhindert werden kann.

Nach der Ausbildung nach Anspruch 44 ist vorgesehen, daß zumindest ein Teilvolumen eine Öffnung aufweist, die durch ein Septum verschlossen ist, so daß in diese Teilvolumen gegebenenfalls weitere Reagenzlösungen, insbesondere unter sterilen Bedienungen, zugeführt werden können.

Es ist auch möglich, im Innenraum zumindest eine Membran, z.B. einen Luftbalg, anzordnen, wie dies im Anspruch 45 ausgeführt ist und über eine luftdicht verschließbare Ventilanordnung mit einem Anschlußstück für eine Speiseleitung zu versehen. Dadurch wird es möglich, das für Flüssigkeiten zur Verfügung stehende Volumen des Behälters durch Aufblasen der Membran zu verringern und dementsprechend einen Überdruck auf die Flüssigkeit auszuüben. Umgekehrt wird es damit möglich, im Behälter einen Unterdruck zu erzeugen, indem der Behälter mit der aufgeblasenen Membran gefüllt wird und in der Folge die Luft aus der Membran abgesaugt wird. Es ist damit möglich, den Flüssigkeitstransfer in einen weiteren Behälter zu verbessern.

Die Ausführungsvarianten nach den Ansprüchen 46 bis 52 des erfindungsgemäßen Behälters entsprechen sinngemäß den Ausführungsvarianten der Vorrichtung nach den Ansprüchen 10, 12 bis 15 und 19, so daß die obigen Ausführungen hierfür entsprechend übertragbar sind.

In den Ansprüchen 55 bis 57 sind schließlich Ausführungsvarianten der Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs nach Anspruch 54 gekennzeichnet.

Dabei ist es nach Anspruch 55 möglich, den Verschlußkörper zumindest teilweise aus einem selbstverschließenden Septum zu bilden, so daß mit dieser Vorrichtung die Herstellung einer luftdichten Strömungsverbindung zwischen unterschiedlichen Behältern ermöglicht wird.

Es ist dabei von Vorteil, wenn nach Anspruch 56 die Antriebswelle als Rohr ausgebildet ist, welches gegebenenfalls an dem der Zerkleinerungseinrichtung gegenüberliegenden Endbereich zur Penetration eines Septums ausgebildet ist, da damit ohne zusätzliche Anordnung von Mitteln zur Penetration eines Verschlusses die Verbindung zwischen zwei Behältern hergestellt werden kann, so daß nach erfolgter Zerkleinerung der Urprobe lediglich die Antriebseinheit, wie z.B. der Motor, entfernt werden muß und ohne Öffnen der Vorrichtung nach Anspruch 54 bzw. 56 die Überführung der Probe von dieser Vorrichtung in einen weiteren Behälter möglich ist.

Möglich ist es weiters entsprechend Anspruch 57, den Verschlußkörper in einer Schraubkappe zu halten, so daß auf bereits vorhandene und praxiserprobte Septen zurückgegriffen werden kann.

Die Ausbildung des Analysekits mit einer Matrix entsprechend Anspruch 59 bietet den Vorteil, daß dem Anwender des Kits ein komplettes System zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Urprobe zur Verfügung gestellt werden kann.

Zum besseren Verständnis der Erfindung wird diese anhand der nachfolgenden schematisierten Darstellungen näher erläutert.

Es zeigen, in schematisch vereinfachter Darstellung:

Fig. 1 a.) - j.) eine Ausführungsvariante eines erfindungsgemäßen Verfahrensablaufes für die Abtrennung von zumindest einer Nukleinsäure aus Blut;

Fig. 2 einen erfindungsgemäß ausgebildeten Analysekit, bestehend aus einem ersten Behälter, einem Blutabnahmeröhrchen und einer Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Verbindung zwischen dem Behälter und dem Blutabnahmeröhrchen;

Fig. 3 eine andere Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 4 eine weitere Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 5 eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 6 eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 7 eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 8 eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

Fig. 9 eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits;

- Fig. 10 einen Analysekit zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe bestehend aus einem Behälter, einer Aufreinigungseinrichtung mit darin angeordneter Matrix, einem Auffanggefäß und einer Vorrichtung zur Verbindung des Behälters mit der Aufreinigungseinrichtung;
- Fig. 11 eine Ausführungsvariante des Analysekits;
- Fig. 12 eine andere Ausführungsvariante des Analysekits nach Fig. 10;
- Fig. 13 eine andere Ausführungsvariante des Analysekits nach Fig. 10;
- Fig. 14 eine andere Ausführungsvariante des Analysekits nach Fig. 10;
- Fig. 15 eine andere Ausführungsvariante des Analysekits nach Fig. 10;
- Fig. 16 einen Analysekit mit einem Behälter, umfassend zwei Teilvolumina;
- Fig. 17 eine Ausführungsvariante der Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Verbindung zwischen zwei Behältern;
- Fig. 18 eine Ausführungsvariante des Analysekits zur Abtrennung zumindest einer Komponente aus einer Probe, insbesondere geeignet für Zentrifugen;
- Fig. 19 einen erfindungsgemäßen Behälter;
- Fig. 20 eine Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs in Behälterform;
- Fig. 21 eine Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs in Form einer Verschlußeinrichtung;
- Fig. 22 eine Ausführungsvariante der Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs nach Fig. 21.

Einführend sei festgehalten, daß in den unterschiedlich beschriebenen Ausführungsformen

gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen versehen werden, wobei die in der gesamten Beschreibung enthaltenen Offenbarungen sinngemäß auf gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen übertragen werden können. Auch sind die in der Beschreibung gewählten Lageangaben, wie z.B. oben, unten, seitlich usw. auf die unmittelbar beschriebene sowie dargestellte Figur bezogen und sind bei einer Lageänderung sinngemäß auf die neue Lage zu übertragen. Weiters können auch Einzelmerkmale oder Merkmalskombinationen aus den gezeigten und beschriebenen unterschiedlichen Ausführungsbeispielen für sich eigenständige, erfinderische oder erfindungsgemäße Lösungen darstellen.

In Fig. 1 ist anhand des Beispiels der Abtrennung von zumindest einer Nukleinsäure aus einer Blutprobe ein möglicher erfindungsgemäßer Verfahrensablauf in den Schritten a.) bis j.) dargestellt.

Es sei bereits an dieser Stelle erwähnt, daß das erfindungsgemäße Verfahren selbstverständlich nicht ausschließlich auf Blutproben beschränkt ist, sondern generell Proben biologischen Ursprungs zur Analyse vorbereitet werden können. Zielsubstanzen können dabei z.B. Nukleinsäuren, Proteine bzw. weitere Moleküle aus der Blutprobe sein, je nachdem, welches Aufreinigungssystem verwendet wird.

Die Probe selbst kann in Form von Vollblut, aber auch in Form von einzelnen Blutkompartimenten, welche durch eine entsprechende Vorbehandlung der Blutprobe, z.B. durch Zentrifugation, gewonnen werden, im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Des weiteren ist es möglich, wie im folgenden noch näher dargelegt wird, auch feste Proben, wie z.B. Gewebeproben, nach dem Verfahren zu verarbeiten.

Obwohl das Verfahren sowie die hierzu verwendbare Vorrichtung für die Untersuchung und Verarbeitung von Proben biologischen Ursprungs entwickelt wurde, ist es selbstverständlich möglich, dieses generell für analytische Arbeiten, z.B. für die Wasseranalytik oder dgl., einzusetzen und bietet dieses Verfahren insbesondere für Proben einen Vorteil, welche dem oxidativen Abbau, z.B. durch Luftsauerstoff, unterliegen oder die mit Reagenzien bzw. Reagensgemische versetzt werden, welche ein gesundheitsgefährdendes Potential aufweisen.

Im Sinne dieser Ausführungen ist die folgende Darstellung der Erfindung in der Analyse von

Blutproben nicht limitierend zu sehen.

Der Verfahrensschritt a nach Fig. 1 zeigt einen ersten Behälter 1 in Form eines Blutabnahmeröhrchens mit einer Schraubkappe 2. Verwendbar für die Erfindung sind unterschiedlichste, aus dem Stand der Technik bekannte Blutabnahmeröhrchen, beispielsweise aus Glas oder Kunststoff. Da derartige Blutabnahmeröhrchen aus dem Stand der Technik bestens bekannt sind, wird im folgenden nicht näher darauf eingegangen.

Im Blutabnahmeröhrchen befindet sich eine Urprobe 3, welche im vorliegenden Fall durch Vollblut gebildet ist.

Dieser Behälter 1 wird entsprechend Doppelpfeil 4 in eine Vorrichtung 5 zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Strömungsverbindung zwischen dem Behälter 1 und einem im Verfahrensschritt b.) dargestellten zweiten Behälter 6 soweit eingeschoben, daß ein Penetrationsmittel 7, welches in der Vorrichtung 5 gehaltert ist, einen in Fig. 1 nicht näher dargestellten Behälterverschluß in Form eines Septums, welches von der Schraubkappe 2 gehaltert wird, penetriert.

Es ist aber auch möglich, daß der Behälter vorerst nur soweit in die Vorrichtung 5 eingeschoben wird, daß dessen Verschluß noch nicht penetriert ist, und erst mit dem Anschluß des zweiten Behälters 6 die Penetration durchgeführt wird.

In weiterer Folge wird der so vorbereitete Behälter 1 mit der Vorrichtung 5 entsprechend Verfahrensschritt b.) an den zweiten Behälter 6 angeschlossen, wie dies durch einen Doppelpfeil 8 verdeutlicht ist. Damit ist zwischen dem ersten Behälter 1 und dem zweiten Behälter 6 über das Penetrationsmittel 7 eine Strömungsverbindung hergestellt und verbindet die Vorrichtung 5 die beiden Behälter 1, 6 damit zu einem geschlossenen, luftdichten System.

Im Behälter 6 ist ein Reagens bzw. ein Reagenzgemisch 9 vorgelegt, welches aus einer Gruppe umfassend einen Lysepuffer für Zellen, wie z.B. Blutzellen, einen Stabilisierungspuffer für Nukleinsäuren bzw. Proteine, einen Freisetzungspuffer, einen Konservierungspuffer und/oder die festen Salze dieser Puffer ausgewählt sein kann. Mit Hilfe dieses Reagens bzw. Reagenzgemisches 9 kann nach dem Transfer der Urprobe 3 aus dem Behälter 1 in den Behälter 6 bzw. eines Teils dieser Urprobe 3, z.B. eines vorbestimmbaren Volumens der Urprobe 3 eine zu bestimmende Komponente bzw. selbstverständlich auch mehrere zu bestim-

mende Komponenten durch Reaktion mit dem Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 derart behandelt werden, daß diese bei Raumtemperatur stabilisiert vorliegen. Dies ist insbesondere bei Blutproben, wie Vollblut, von Vorteil, da, wie bereits ausgeführt, Nukleinsäuren aus den Blutzellen durch RNAsen abgebaut werden, sobald das Blut aus dem lebenden Körper entfernt wird. Unter dem Begriff stabilisiert ist im Zusammenhang mit der Erfindung zu verstehen, daß die Komponente(n) einige Tage, z.B. 3 bis 7 Tage, gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum, wie z.B. 1 bis 2 Monate zumindest annähernd keine Veränderung durch einen Umgebungseinfluß, z.B. einen Abbau, erfahren. Es ist dieser Begriff aber nicht derart auszulegen, daß die Komponente(n) für einen unbestimmt langen Zeitraum stabilisiert sind. Der Zeitraum ist jedoch so groß, daß die Analyse der Probe biologischen Ursprungs in angemessener Zeit erfolgen kann und gegebenenfalls Rückstelltumuster der Probe bereitgestellt werden können.

Die Stabilisierung kann nun derart erfolgen, daß als Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 ein Lysepuffer verwendet wird, der zumindest ein chaotropes Salz enthält, wie z.B. ein Guanidiniumsalz, welches aus einer Gruppe umfassend Guanidiniumchlorid, Guanidiniumnitrat, Guanidiniumcarbonat, Guanidiniumdihydrogenphosphat, Guanidiniumhydrogendifosphat, Guanidiniumsulfat, Guanidiniumsterat, Guanidiniumazetat, Guanidiniumthiocyanat, Guanidiniumaminosulfat ausgewählt sein kann. Das Guanidiniumsalz kann dabei entweder in fester oder flüssiger, d.h. gelöster Form vorliegen, wobei im letzteren Fall die Konzentration des Guanidiniumsalzes im Bereich zwischen 2 M und 8 M liegen kann. Des Weiteren kann dieser Lysepuffer auch diverse Zusätze, wie beispielsweise ein Detergent, ein Reduktionsmittel bzw. eine Puffersubstanz enthalten, wie dies in der WO 00/09746 A in den dort angegebenen Konzentrationsbereichen vorgeschlagen wird.

Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß sofern Lösungen eingesetzt werden vorzugsweise wäßrige Lösungen als Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 verwendet werden. Es können aber auch andere Lösungsmittel, wie z.B. ein Alkohol, z.B. ein Ethanol/Wasser Gemisch, verwendet werden.

Abhängig von der Zielsubstanz, d.h. der abzutrennenden Komponente aus der Urprobe 3 kann der Lysepuffer auch andersartig zusammengesetzt sein und beispielsweise aus einer Carbonsäure, einer Sulfonsäure oder einem Phenol bzw. Gemische daraus gebildet sein. Verwendbare Carbonsäuren sind z.B. Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, verwendbare Sulfonsäuren sind Schwefelsäure, Benzolsulfonsäure, p-Tololsulfonsäure, m-Nitrobenzolsulfonsäure, Alkansulfonsäuren und kann ein verwendbares Phenol aus einer Gruppe umfassend p-Nitro-

phenol, m-Nitrophenol, o-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, p-Chlorphenol, p-Cyanophenol; 1-Chlor-2,4 Dinitrophenol ausgewählt sein. Vorzugsweise werden diese lytischen Reagenzien in einer Konzentration zwischen 0,1 bis 1 Vol.-% zugesetzt.

Durch die Verwendung derartiger Lysepuffer ist aufgrund der Freisetzung der Nukleinsäuren aus den Zellen eine weitere Stabilisierung nicht erforderlich.

Andererseits ist es aber möglich, daß das Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 durch einen Konservierungspuffer, beispielsweise Ammoniumsulfat gebildet ist. Diese Konservierungspuffer können zum Unterschied zu den Lysepuffern protein-präzipitierende Eigenschaften aufweisen, wie die bereits angesprochenen Guanidiniumsalze bzw. auch Harnstoff.

Selbstverständlich ist auch eine Kombination eines derartigen Konservierungspuffers mit einem Lysepuffer als Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 möglich, beispielsweise eine Kombination von Ammoniumsulfat mit Guanidiniumthiocyanat bzw. generell eine Kombination aus Ammoniumsulfat mit einem chaotropen Salz. Durch deren getrennten Einsatz, d.h. daß diese Reagenzien 9 in verschiedenen Behältern vorgelegt sind, wird es aber möglich, daß mittels des Konservierungspuffers am Ort der Probenziehung diese Urprobe soweit stabilisiert wird, daß sie ohne weitere Vorkehrungen transportiert werden kann, und daß in einem Labor in der Folge die Freisetzung der Komponente(n) mit dem Lyse- bzw. Freisetzungspuffer erfolgt.

Es ist weiters möglich, die Konzentration des Guanidiniumsalzes so weit zu verringern, daß zwar eine Stabilisierung der Urprobe 3 bzw. der darin enthaltenen Komponente, aber keine Lyse erfolgt.

Wie bereits erwähnt, können weitere Puffersubstanzen, wie z.B. Natriumcitrat, Tris bzw. Tris/HCl zugesetzt sein, um einen ph-Wert der Lösung in einem Bereich von 5 und 7 zu halten.

Eine mögliche Reagenzzusammensetzung, insbesondere für Vollblut, umfaßt z.B. 10 bis 100 Gew.-% Ammoniumsulfat, 1 bis 6 mol/l eines chaotropen Salzes, wie z.B. Guanidiniumthiocyanat, sowie im Bereich zwischen 0,1 bis 0,5 mol/l einer Puffersubstanz, z.B. Natriumcitrat bzw. Tris/HCl. Vorzugsweise wird eine Zusammensetzung verwendet mit 5 bis 70 Gew.-% Ammoniumsulfat, 2 bis 4 mol/l eines chaotropen Salzes, sowie 0,2 bis 0,4 mol/l einer Puffersubstanz, insbesondere ein Gemisch mit 50 bis 60 Gew.-% Ammoniumsulfat, 3 bis 4 mol/l eines chaotropen Salzes sowie 0,3 bis 0,4 mol/l einer Puffersubstanz. Andere Zusam-

mensetzungen, obwohl nicht ausdrücklich angegeben, sind selbstverständlich auch möglich.

Als Detergenz haben sich, insbesondere Laurylsarkosinat, Natriumdodecyl-Sulfat, als Reduktionsmittel 2 – Mercaptoethanol, Dithiothreitol bewährt.

Es können weiters z.B. Komplexbildner wie EDTA zugesetzt sein.

Zur Konservierung, beispielsweise von Säugerzellen, kann weiters eine Alkohol-Puffer-Lösung im Behälter 6 vorgelegt sein. Dabei dient der Alkohol zur Fixierung der Säugerzellen, so daß also eine entsprechende Menge, die vorbestimmt ist, vorgelegt werden muß. Als Alkohol haben sich vor allem Ethanol oder Methanol als günstig erwiesen. Weiters kann diese Lösung als Komplexbildner zur Verhinderung von Klumpenbildung EDTA enthalten. Als Puffer kann neben EDTA auch PBS, Tris, Natriumacetat, Zitronensäure oder dgl. verwendet werden.

Selbstverständlich ist es möglich, z.B. den Konservierungspuffer und den Lysepuffer in getrennten Behältern 6 vorzulegen, insbesondere wenn durch Reaktion einzelner Komponenten der beiden Puffer eine vorzeitige Alterung und damit Unbrauchbarkeit dieser Puffer zu erwarten ist. In diesem Fall ist es möglich, mit Hilfe des erfundungsgemäß geschlossenen, luftdichten Systems, wie dies in z.B. Fig. 1 c.) dargestellt ist, die Probe in mehreren Schritten zuerst in einem Behälter 6 mit einem Konservierungspuffer und in der Folge einem weiteren Behälter 6 mit einem Lysepuffer zuzuführen. Dabei kann der erste Schritt, also der Transfer des Blutes in den Konservierungspuffer bereits durch den Arzt in der Arztpraxis vorgenommen werden, wodurch sich der Vorteil erreichen läßt, daß ein Niedertemperaturtransport des Blutes in das Labor, wie er derzeit üblich ist, vermieden werden kann. Im Labor selbst kann dann in der Folge die Zugabe der chaotropen Substanz erfolgen.

Vorzugsweise ist die Zusammensetzung des vorgelegten Reagens bzw. Reagenzgemisches 9, insbesondere hinsichtlich der Konzentration auf ein vorbestimmtes Volumen an Urprobe 3, welches aus dem Behälter 1 in den Behälter 6 überführt wird, abgestimmt. Zur Sicherheit ist es selbstverständlich auch möglich, die Komponente(n) des Reagens bzw. Reagenzgemisches 9 im Überschuß vorzulegen.

Weiters ist es möglich, um ein vorbestimmtes Volumen an Urprobe 3 in den Behälter 6 zu überführen, den Behälter 6 zu evakuieren, wobei der Unterdruck dem gewünschten, zu überführenden Volumen an Urprobe 3 angepaßt ist.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, wie im folgenden noch dargestellt wird, dies mit Hilfe anderer Einrichtungen zu erzielen.

Vorteilhaft an dieser Vorgangsweise ist, daß nunmehr problematische Reagenzien, wie dies insbesondere auf die Gesundheit eines lebenden Organismus Guanidiniumsalze sind, in einem gesonderten Behälter vorliegen, also keine Gefahr besteht, daß der Organismus bei der Probenziehung mit diesen Reagenzien 9 in Berührung kommt, wobei aufgrund des geschlossenen Systems bei der Probenziehung nachfolgenden Überführung der Urprobe 3 in den Behälter 6 auch die Gefahr vermieden wird, daß der Anwender bei sachgerechter Anwendung des erfindungsgemäßen Systems bzw. Verfahrens mit der Urprobe 3 in Kontakt kommt. Damit läßt sich auch eine entsprechende Verunreinigung der Urprobe 3 vermeiden. Es wird damit möglich, die Kosten für Labors insoweit zu reduzieren, als das erfindungsgemäße Verfahren bzw. das erfindungsgemäße System auch von weniger qualifiziertem Personal gefahrlos gehandhabt werden kann und in der Folge die Personalkosten entsprechend gesenkt werden können. Zudem läßt sich aufgrund der vorbereiteten Komponenten des Systems eine entsprechende Arbeitsvereinfachung und ein entsprechender Zeitgewinn realisieren.

Nachdem die Urprobe 3 bzw. zumindest ein Teil der Urprobe 3 in den Behälter 6 überführt worden ist, wie dies in Fig. 1 c.) mit einem Pfeil 10 angedeutet ist, liegt, wie Fig. 1 d.) zeigt, im Behälter 6 ein Gemisch aus der Urprobe 3 mit dem Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 vor.

In der Folge wird der erste Behälter 1 wieder vom Behälter 6 getrennt. Die Trennung erfolgt dabei derart, daß die Vorrichtung 5, welche zwischen den beiden Behältern 1,6 eine Strömungsverbindung hergestellt hat, zusammen mit dem Behälter 1 abgezogen wird und zwar unabhängig davon, ob der Anwender zur Trennung den ersten Behälter 1 oder die Vorrichtung 5 verwendet, d.h. diesen berührt.

In der Folge kann der erste Behälter 1 zusammen mit der Vorrichtung 5 entsprechend Pfeil 11 entsorgt werden (Fig. 1 e.)) bzw., sollte nur ein Teil der ursprünglich darin befindlichen Urprobe 3 in den Behälter 6 überführt worden sein, als Sicherungsmuster für spätere Analysen gelagert werden. Dabei ist es möglich, die Vorrichtung 5 auf dem Behälter 1 zu belassen, so daß die Vorrichtung 5 auch für spätere Analysen noch verwendbar ist und kann in diesem Fall ein Bereich 12 der Vorrichtung, welcher in Verwendungsposition der Vorrichtung 5 dem Behälter 6 zugewandt ist, mit einem entsprechenden Verschluß, z.B. einer Schraubkappe, gesichert werden.

Der zweite Behälter 6, welcher ebenfalls mit einem Septum 13 versehen und damit selbstverschließend ist, kann, nachdem nun die Zielsubstanz in der Raumtemperatur in stabiler Form vorliegt, entweder zwischengelagert werden oder der weiteren Vorbereitung zur Analyse zugeführt werden. Dazu ist es, wie in Fig. 1 f.) dargestellt, von Vorteil, an den Behälter 6 neuerlich eine erfindungsgemäße Vorrichtung 5 anzuschließen, wenngleich die Luftdichtheit nicht mehr erforderlich ist, da die Auftrennung vorzugsweise mit Hilfe einer Aufreinigungsvorrichtung 14, z.B. einer Aufreinigungssäule, mit einer darin gehaltenen Matrix 15 verwendet wird und diese Aufreinigungsvorrichtung 14 in einem dem Behälter 6 gegenüberliegenden Endbereich 16 offen ausgebildet ist, um das Ablaufen des Probengemisches aus dem Behälter 6 zu ermöglichen. Diese Vorgangsweise bietet jedoch den Vorteil, daß einerseits die Aufreinigungseinrichtung 14 über die Vorrichtung 5 fixiert werden kann, wie im folgenden noch näher ausgeführt wird, und weiters, daß unterschiedlichste Aufreinigungsvorrichtungen 14 mit in gewissen Grenzen des Durchmessers der Vorrichtung 5 variablen Durchmessern verwendet werden können. Darüber hinaus kann andererseits durch das Penetrationsmittel 7 der Vorrichtung 5 aufgrund dessen geringen Durchmessers eine Fragmentierung von Nukleinsäuren während des Ablaufens der Probe aus dem Behälter 6 erreicht werden.

In der Folge wird der Behälter 6 mit der angeschlossenen Aufreinigungsvorrichtung 14 verkehrt, d.h. mit der Aufreinigungsvorrichtung 14 nach unten weisend in einen weiteren Behälter 17 eingeführt, wobei der Behälter 6 im oberen Bereich des Behälters 17 gehaltert werden kann, so daß also der offene Endbereich 16 der Aufreinigungseinrichtung 14 nicht bis in einen Bodenbereich 18 des Behälters 17 reicht, wie dies in Fig. 1 g.) dargestellt ist. Gegebenenfalls kann der Behälter 17 noch mit einer Verschlußkappe, z.B. einer Schraubkappe (in Fig. 1 g.) nicht dargestellt) verschlossen werden.

Der Behälter 17 kann beispielsweise als Zentrifugenröhrchen, z.B. mit 50 ccm Inhalt ausgebildet sein. Es ist damit möglich auf Standardgrößen derartiger Zentrifugenröhrchen zurückzugreifen, wodurch sich das erfindungsgemäße System mit bereits bekannten Komponenten zu einem Analysekit kombinieren läßt.

Wie in Fig. 1 g.) durch einen Kreispfeil 19 angedeutet, wird das im Behälter 6 befindliche Proben/Reagenz-Reaktionsgemisch aus dem Behälter 6 über die Aufreinigungsvorrichtung 14, d.h. die Matrix 15 mittels Zentrifugalkraft geleitet und wird die abgetrennte Flüssigkeit, wie dies in Fig. 1 h.) dargestellt ist, vom Behälter 17 aufgefangen. Während des Überleitens wird die zu bestimmende Zielsubstanz bzw. -substanzen von der Matrix 15 zurückgehalten, so

daß nachdem, wie in Fig. 1 i.) dargestellt ist, der Behälter 6 mit der Vorrichtung 5 aus dem Behälter 17 gegeben und von der Aufreinigungsvorrichtung 14 getrennt wurde, die Zielsubstanz(en) zur weiteren Bearbeitung isoliert zur Verfügung steht(en).

Der Behälter 17 samt Inhalt kann entweder verworfen werden oder, sollten darin noch weitere Zielsubstanzen vorhanden sein, einer weitergehenden Aufarbeitung zugeführt werden.

Ebenso kann der Behälter 6 mit der Vorrichtung 5 gegebenenfalls getrennt verworfen werden.

Wie schließlich in Fig. 1 j.) dargestellt ist, wird bzw. werden die Zielsubstanz(en) abschließend, bevor diese der Analyse, z.B. einer PCR, zugeführt wird bzw. werden, von der Matrix 15 mit Hilfe eines Eluierungsmittels 20 – in Fig. 1 j.) in Form eines Tropfens dargestellt – in einen vierten Behälter 21 eluiert.

In einer Ausführungsvariante zu dieser Verfahrensweise besteht die Möglichkeit, daß anstelle des Behälters 17, z.B. des Zentrifugenröhrcbens, ein Behälter verwendet wird, der mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Herstellung einer luftdichten, geschlossenen Strömungsverbindung zwischen dem Behälter und dem weiteren Behälter 17 verbunden wird, wobei die Aufreinigungsvorrichtung 14 auch in diesem Fall in den weiteren Behälter 17 ragen kann.

Ebenso denkbar ist es natürlich, daß die Aufreinigungsvorrichtung 14 Teil der Vorrichtung 5 ist bzw. diese Vorrichtung 5 für diesen Verfahrensschritt ausbildet. Weiters besteht die Möglichkeit, daß für sämtliche weiteren Verfahrensschritte jeweils ein geschlossenes, luftdichtes System zwischen zwei Behältern hergestellt wird, indem die einzelnen Behälter über die Vorrichtung 5 miteinander verbunden werden, beispielsweise Waschbehälter die Waschflüssigkeit enthalten, um von der an der Matrix 15 gebundenen Zielsubstanz anhaftende Reste des Proben/Reagenz-Reaktionsgemisches in einem oder mehreren Schritten abzuwaschen.

Weiters kann das Elutionsmittel 20 in einem derartigen Behälter aufbewahrt sein und über die Vorrichtung 5 mit einem weiteren, das Eluat auffangenden Behälter über die Vorrichtung 5 verbunden sein.

Für den Transfer der Flüssigkeit kann, wie bereits beschrieben, die Zentrifugalkraft verwendet werden. Ebenso besteht die Möglichkeit, mittels Unter- oder Überdruck in einem Behälter den Transfer der Flüssigkeit zu bewirken.

Durch die Erfindung wird also dem Anwender ein Verfahren mit einem multi-modularen, geschlossenen System zur Verfügung gestellt, mit dem Proben derart für spätere Analysen aufgereinigt bzw. konserviert werden können, so daß für den Anwender kein bzw. auf ein Minimum reduziertes Risiko einer Infektion bei problematischen biologischen Proben, wie z.B. Blut, besteht. Darüber hinaus kann durch die Ausbildung der Vorrichtung zur Verbindung von zwei Behältern das erfindungsgemäße Verfahren bzw. System für unterschiedlichste Blutprobenrörchen verwendet werden und ist somit das System zumindest zum Teil herstellerunabhängig, sofern eine Möglichkeit der Penetration des Blutabnahmeröhrchens besteht.

Fig. 2 zeigt einen Analysekit 22 bestehend aus dem ersten Behälter 1 mit einem Innenraum 23, dem zweiten Behälter 6 mit einem Innenraum 24, der in der gegenständlichen Ausführungsvariante des Reagens 9 bzw. Reagenzgemisch zur Aufbereitung bzw. Analyse z.B. einen Lysepuffer enthält, einer Vorrichtung 5, die zwischen den Behältern 1, 6 angeordnet ist und über die eine geschlossene, luftdichte Srömungsverbindung der beiden Innenräume 23, 24 der Behälter 1, 6 hergestellt werden kann. Diese Vorrichtung 5 weist in den beiden einander gegenüberliegenden Endbereichen einen ersten bzw. zweiten Anschlußbereichen 25 und 26 zur Aufnahme eines Teils der Behälter 1, 6 auf. Selbstverständlich ist es möglich, daß diese Anschlußbereiche 25, 26 anders als in Fig. 2 dargestellt angeordnet sind, z.B. rechtwinklig zu einander, bzw. können mehr als zwei Anschlußbereiche 25, 26 vorhanden sein, so daß es möglich ist, dem Behälter 6 gleichzeitig mit der Probentransferierung auch ein weiteres Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 zuzuführen.

Zwischen diesen Anschlußbereichen 25, 26 ist ein Mittelbereich 27 ausgebildet.

Der erste, untere Anschlußbereich 25 dient zur Aufnahme des Behältereinlasses, d.h. eines Halses des Behälters 6 und der zweite Anschlußbereich 26 zur Aufnahme des Behälters 1.

Der Behälter 1 kann, wie bereits erwähnt, als Blutprobenrörchen ausgebildet sein, das mit einer ein Septum 28 aufweisenden Verschlußkappe, z.B. der Schraubkappe 2, ausgestattet ist. Selbstverständlich ist es möglich, daß das Septum 28 ohne weitere Hilfsmittel, wie die Schraubkappe 2, am Behälter 1 angeordnet ist, wie dies aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Das Blutprobenrörchen beinhaltet im vorliegenden Beispiel Vollblut, es kann aber z.B. auch eine beliebige Blutfaktion, beispielsweise Plasma, Serum, oder aber auch eine beliebige andere Probe, wie beispielsweise Gewebeproben humanen, animalen oder pflanzlichen Ur-

sprungs enthalten sein. Ebenso können Zellen, z.B. Tumorzellen, mononukleare Zellen, polymorphkernige Zellen, CD 34* Stammzellen, Buffy-Coat, andere menschliche und tierische Körperflüssigkeiten, wie z.B. Exsudate, Transudate, Urin, Zerebrospinalflüssigkeit, Stuhl, Zellhomogenisate, Zellkulturen etc. enthalten sein.

Die jeweilige Form, wie diese Urprobe 3 im Behälter 1 vorliegt, richtet sich also nach deren Vorbehandlung, wie z.B. der Zentrifugation.

Die Vorrichtung 5 ist vorzugsweise so ausgebildet, daß zumindest ein Anschlußbereich 25, 26 in Form eines Zylinders 29, 30 mit einem Zylindermantel 31, 32 ausgebildet ist, insbesondere der Anschlußbereich 26 für den Behälter 1, also das Blutprobenröhrchen. Der letztere Zylindermantel 31 kann dabei aus einem verformbaren Werkstoff bestehen, der die äußeren Konturen des Blutprobenröhrchens, insbesondere eines Teils der Schraubkappe 2, bei eingeschobenen Blutprobenröhrchen nachbildet. Mit einer derartigen Ausbildung kann auf einfache Weise erreicht werden, daß das Blutprobenröhrchen bzw. der Behälter 1 sehr fest in dem Anschlußbereich 26 festgehalten wird, z.B. mittels Reibschlüß. Selbstverständlich sollte der Mantel aber nicht aus einem Werkstoff gefertigt sein, der so flexibel ist, daß er die Aufnahme des Blutprobenröhrchens verhindert.

Andererseits besteht die Möglichkeit, um den Behälter 1 im Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5 zu fixieren, an einer inneren Manteloberfläche 33 des Zylinders 29 der Vorrichtung 5, welche dem Behälter 1 zugewandt ist, eine oder mehrere Rasteinrichtungen 34, wie dies in Fig. 2 dargestellt ist, vorzusehen. Diese Rasteinrichtung 34 kann dabei in Form einer nutförmigen Ausnehmung 35 in der Manteloberfläche 33 ausgebildet sein. Ebenso ist es denkbar, daß anstelle oder zusätzlich zu dieser nutförmigen Ausnehmung 35, welche vorzugsweise über den gesamten inneren Umfang des Zylinders 29 umlaufend ausgebildet ist, ein vorspringender, insbesondere umlaufender Steg 36, in Fig. 2 strichliert dargestellt, ausgebildet ist. Damit wird erreicht, daß, sofern die Schraubkappe 2 des Behälters 1 bzw. allgemein eine Verschlußvorrichtung für den Behälter 1 ebenfalls an zumindest einer Stelle einen Ringsteg 37, wie dies in Fig. 2 dargestellt ist, aufweist, daß dieser Ringsteg 37 entweder in eine von bevorzugt mehreren Ausnehmungen 35 eingreift bzw. in Richtung auf den Behälter 6 unterhalb des Steges 36 einrastet und damit fixiert und gegen ein unbeabsichtigtes Herausziehen des Behälters 1 aus der Vorrichtung 5, d.h. dem Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5, gesichert ist.

Anstelle dieses Mittels zur Halterung und/oder Fixierung des Behälters 1 im Anschlußbereich

26 der Vorrichtung 5 ist es selbstverständlich möglich, auch andere Mittel zu diesem Zweck in der Vorrichtung 5, d.h. im Anschlußbereich 26 anzuordnen bzw. diesen dazu auszubilden. Eines davon wurde bereits angesprochen, indem nämlich der Durchmesser des Zylinders 29 des Anschlußbereiches 26 für den Behälter 1 an den äußeren Durchmesser des Behälters 1 bzw. von dessen Schraubkappe 2 angepaßt wird, so daß zwischen dem Zylinder 29, d.h. von dessen inneren Manteloberfläche 33 und dem Behälter 1 ein Reibschuß entsteht.

Andererseits besteht die Möglichkeit, an besagter Manteloberfläche 33 eine Art Schraubgewinde auszubilden, so daß also ein mit einer mit dem Ringsteg 37 versehenen Schraubkappe 2 ausgestatteter Behälter 1 in diesen Anschlußbereich 26 eingeschraubt werden kann.

Mit all diesen Mitteln und Vorkehrungen zur Halterung und/oder Fixierung des Behälters 1 im Anschlußbereich 26 soll ermöglicht werden, daß auf diesen Behälter 1 eine Kraft ausgeübt wird, die größer ist als die Kraft, die der Behälter 6 im weiteren Anschlußbereich 25 einer Trennung von dem Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 entgegengesetzt. Somit soll also durch das Abziehen des Behälters 1 gleichzeitig auch die Vorrichtung 5 vom Behälter 6 getrennt werden.

Zwischen dem ersten und zweiten Anschlußbereich 25, 26 der Vorrichtung 5 ist ein Stömungskanal 38 angeordnet, der als Zwei-Wege-Nadel bzw. Kanüle ausgebildet sein kann. Dieser Strömungskanal 38 ist vorzugsweise im Mittelbereich 27 der Vorrichtung 5 zentriert gehalten. Dazu kann eine eigene Halteeinrichtung 39, z.B. ein entsprechender Formteil, beispielsweise aus Kunststoff, im Mittelbereich 27 der Vorrichtung 5 angeordnet sein. Diese Halteeinrichtung 39 kann dabei in ihrer Geometrie so bemessen sein, daß ein Reibschuß zwischen der Oberfläche der Halteeinrichtung 39 und einer inneren Oberfläche im Mittelbereich 27 der Vorrichtung 5 erzeugt wird. Ebenso sind andere Befestigungsmethoden, z.B. Kleben, Schrauben etc. möglich.

Die Halteeinrichtung 39 weist bevorzugt zentral eine durchgehende Ausnehmung 40 auf, durch welche und von der Strömungskanal 38 geführt wird und gehalten ist.

Selbstverständlich muß diese Ausnehmung 40 nicht zentriert angeordnet sein, so daß also je nach Bedarf der Strömungskanal 38 auch dezentral gehalten kann.

Weiters ist es nicht zwingend erforderlich, daß die Halteeinrichtung 39 als gesonderter Teil

ausgeführt ist, sondern kann diese auch einstückig mit der Vorrichtung 5 verbunden sein, also bereits während der Herstellung der Vorrichtung 5, z.B. im Spritzgußverfahren, ausgeformt werden.

Es ist ebenfalls nicht zwingend erforderlich, daß der Strömungskanal 38 als Zwei-Wege-Nadel ausgeführt ist, und können sämtliche geeignete, funktionsgleiche oder –ähnliche Einrichtungen zur Herstellung einer Strömungsverbindung verwendet werden, wie dies in den nachfolgenden Ausführungsvarianten noch näher dargestellt wird.

Die Vorrichtung 5 kann bevorzugt in Verlauf ihrer Längserstreckung, d.h. entlang einer Längsmittelachse 41, eine Verjüngung 42 aufweisen, z.B. im Mittelbereich 27 zwischen den beiden Anschlußbereichen 25, 26. Diese Verjüngung 42 bietet den Vorteil, daß die Vorrichtung 5 an dieser Stelle für den Verwender besser haltbar ist. Es ist dabei möglich, daß im Bereich dieser Verjüngung Griffflächen ausgebildet sind, die z.B. auch über eine Rändelung verfügen, um beispielsweise die Angreifbarkeit mit nassen Fingern oder Handschuhen zu verbessern.

Zwischen dem Mittelbereich 27 und dem oberen Anschlußbereich 26 für den Behälter 1 ist vorzugsweise ein Hohlraum 43 in der Vorrichtung 5 angeordnet. Dieser Hohlraum 43 kann in Richtung der Längsmittelachse 41 von einem umlaufenden Steg 44 im Bereich des Behälters 1, d.h. im Bereich einer Endfläche 45 der Schraubkappe 2, und in Richtung auf den unteren Behälter 6 von bereits erwähnter Halteeinrichtung 39 für den Strömungskanal 38 zum mindest teilweise begrenzt sein. Die seitliche Begrenzung bildet die Wandung der Vorrichtung 5.

Der Hohlraum 43 kann beispielsweise zur zum mindest teilweisen Aufnahme einer den Strömungskanal 38 zum mindest in einem Endbereich bereichsweise abdeckenden Schutzkappe 46, z.B. eines aus dem Stand der Technik bekannten Schlauchventils, ausgebildet sein. Beim Aufschieben des Behälters 1, d.h. Einschieben in den oberen Anschlußbereich 26, wird die elastisch ausgebildete Schutzkappe 46 durch die Verdrängung mit der Schraubkappe 2 des Behälters 1 in den Hohlraum 43 zum mindest teilweise geschoben, wie dies in Fig. 1 dargestellt ist.

Im Zustand des in den Anschlußbereich 26 eingeführten Behälters 1 penetriert der mit der Schutzkappe 46 geschützte Strömungskanal 38 das Septum 28 bevorzugt bis zu dessen in auf den Innenraum 23 des Behälters 1 weisenden Oberfläche. Diese Ausführung ermöglicht, daß insbesondere dann, wenn das Septum - nicht in Fig. 2 dargestellt - in Richtung auf den Innen-

raum 23 gesehen konvex, sondern konkav gewölbt ist, der Behälter 1 zumindest annähernd vollständig entleert werden kann.

Selbstverständlich ist es möglich, daß, wie in Fig. 2 dargestellt, der Strömungskanal 38 länger bemessen ist, so daß ein Strömungskanalendbereich 47 in den Innenraum 23 des Behälters 1 vorragt.

Zur Penetration des Septums 28 des Behälters 1 sowie des Septums 13 des Behälters 6 ist in zumindest einem Anschlußbereich 25, 26, bevorzugt in beiden Anschlußbereichen 25, 26, zumindest ein Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses angeordnet. Wie in Fig. 2 dargestellt, kann dieses Penetrationsmittel 7 durch den Strömungskanal, im speziellen Fall der Fig. 2 durch die spitz zulaufenden Endbereiche der doppelendigen Kanüle gebildet sein.

Mit Hilfe eines derart ausgestalteten Strömungskanals 38, sowie bei entsprechender Bemessung der Septen 28, 13, d.h. wenn z.B., wie in Fig. 2 dargestellt, das Septum 28 des Behälters 1, also des Blutprobenröhrchens in seiner Längserstreckung in Richtung der Längsmittelachse 41 länger bemessen ist, als die Längserstreckung in gleicher Richtung des Septums 13 des Behälters 6 und/oder wenn für diese beiden Septen 13, 28 unterschiedliche Werkstoffe verwendet werden, ist es möglich, auf diesen Strömungskanal 38 eine unterschiedliche Kraft auszuüben, so daß also der Strömungskanal 38 vom Behälter 1, d.h. das Septum 28 mit einer größeren Kraft fixiert wird, als vom Septum 13 des Behälters 6. Dadurch wird erreicht, daß beim Abziehen des Behälters 1 vom Behälter 6 die Vorrichtung 5 mitabgezogen wird. Diese Ausbildung der Erfindung kann ergänzend zu vorstehenden Halteeinrichtungen für den Behälter 1, wie beispielsweise die Rasteinrichtung, oder alternativ hierzu ausgebildet sein.

Im oberen Anschlußbereich 26 kann die Verbindung mit dem Behälter 1 durch eine trennbare Verbindung, z. B. als Schraubverbindung, Bajonettverbindung, reibschlüssige Verbindung etc. etabliert sein. Bei der Ausprägung als Bajonettverbindung ist von Vorteil, daß diese nur eine Achtel- bis eine Vierteldrehung des Strömungskanals 38 nach Durchstoßen des Septums 28 erfordert. Größere Drehungen im Septum 28 könnten einen größeren Abrieb desselben verursachen und folglich eine Kontamination der in dem Behälter 1 befindlichen Urprobe 3 bewirken.

Das hier beschriebene System kann beispielsweise in einer Arztpraxis, einem Labor oder im Krankenhaus, z.B. in der RNA/DNA-Analytik, zum Einsatz kommen. Durch seine Bauweise

erlaubt es insbesondere ein aseptisches Arbeiten für den Laboranten. Die Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung kann eine unbeabsichtigte Kontamination verhindern, beispielsweise im Fall von Blut, insbesondere bei der Überführung des Blutes in den unteren Behälter 6. Zudem kann die Sicherheit des Systems dadurch erhöht werden, daß auch dem unteren, dem Innenraum 24 des Behälters 6 zugewandten Endbereich des Strömungskanals 38 eine Schutzkappe, z.B. ein Schlauchventil, zugeordnet wird, die aus einem elastischen, selbst-verschließenden Werkstoff, z.B. einem Gummi, hergestellt wird. Durch sofortiges Schließen des Schlauchventiles nach Abschluß des Überleitungsvorganges und dem Herausnehmen der Vorrichtung 5 aus dem Behälter 6 wird ein Austropfen der Flüssigkeit verhindert.

Der Behälter 6 kann zum Zwecke der Lagerung, z.B. für zu späteren Zeitpunkten möglicherweise erforderliche Nachuntersuchungen, mit geeigneten Mitteln gekennzeichnet werden, z.B. mittels eines Klebeetiketts, an dem u.U. ein Barcode angebracht ist, eines Speicherchips, und unter Kühlung aufbewahrt werden.

Der Strömungskanal 38 kann in der Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen den Behältern 1, 6 auch auswechselbar gehalten sein. Dazu kann im Mittelbereich 27, z.B. in der Halteinrichtung 39, ein Schraubgewinde angeordnet werden, in welches der Strömungskanal 38, welcher in diesem Fall an einer äußeren Oberfläche ebenfalls ein Schraubgewinde aufweist, in die Vorrichtung 5 eingeschraubt wird.

Weiters ist es möglich, die beiden Anschlußbereiche 25, 26 mit einem unterschiedlichen Innendurchmesser bzw. gegebenenfalls in der Folge auch mit einem unterschiedlichen Außen-durchmesser auszubilden, womit erreicht werden kann, daß bei entsprechender Ausbildung der weiteren Bestandteile des Analysekits 22, beispielsweise des Durchmessers des Halses des Behälters 6, im Vergleich zum Durchmesser des Behälters 1 bzw. dessen Schraubkappe 2 die Vorrichtung 5 nicht „verkehrt“ an die Behälter 1, 6 angeschlossen wird.

Weiters ist von Vorteil, wenn der Strömungskanal 38, wie in Fig. 2 dargestellt, nicht über die beiden offenen Endbereiche der Vorrichtung 5 hinausragt, so daß also der Anwender mit dem Penetrationsmittel 7 nur in Berührung kommt, wenn er bewußt in die Anschlußbereiche 25, 26 hineingreift.

Für den Fall, daß die Vorrichtung 5 einen weiteren bzw. weitere Anschlußbereiche für einen dritten oder mehrere Behälter aufweist, können selbstverständlich diese Anschlußbereiche,

wie eben beschrieben, ausgebildet sein.

Die Septen 13, 28 können, wie aus dem Stand der Technik bekannt, aus Brombutylkautschuk hergestellt sein.

Im Falle der Ausbildung des Behälters 1 als Blutprobenröhrchen kann dieses gegebenenfalls, sollte vor der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Zentrifugation erfolgen, ein Gel enthalten, wie dies aus dem Stand der Technik bekannt ist, mit dem eine Trennung in Plasma und Serum während der Zentrifugation erfolgen kann.

Zur Verarbeitung von Zellfraktionen, z.B. aus Blutproben, kann es von Vorteil sein, wenn der Behälter 1 mit einer Klappe, entsprechend der WO 00/46585 A im Innenraum 23 ausgebildet wird. Die Offenbarung dieser WO-A ist Teil der Offenbarung gegenständlicher Patentanmeldung.

Der Behälter 1 kann in diesem Falle wiederum als Zentrifugationsröhrchen ausgebildet sein, z.B. mit 50 ml Fassungsvolumen, wobei der Hals dieses Zentrifugationsröhrchens mit einem Septum ausgestattet ist, das über eine Schraubkappe 2 fixiert werden kann. Der Durchmesser des Halses ist bevorzugt so ausgebildet, daß ein herkömmlicher Blutabnahmehandler angeschlossen werden kann, so daß also dieses Zentrifugationsröhrchen zur Blutabnahme verwendet werden kann. Selbstverständlich sind bei entsprechender Anpassung der Größe des Blutabnahmehandlers auch andere Halsdurchmesser des Behälters 2 möglich. Innerhalb dieses Behälters 1 befindet sich die bereits angesprochene Klappe. Diese Klappe kann den Boden des Zentrifugationsröhrchens ausbilden, also der Boden entgegen den bisher bekannten Zentrifugationsröhrchen mit konisch zulaufenden Böden, zumindest annähernd eben ausgebildet sein. Weiters ist es möglich, den Boden, z.B. vor und nach der Zentrifugation mit einem Deckel dicht zu verschließen, beispielsweise für den Transport. Vorzugsweise ist dieser Behälter 1 evakuiert, beispielsweise um ein Volumen von 25 bis 30 mm Blut damit abnehmen zu können. Dieser Behälter kann dann in der Folge, nachdem der Deckel vom Boden z.B. abgeschraubt worden ist, wiederum in ein größeres Übergefäß, z.B. ein 50 ml Zentrifugationsröhrchen, eingebbracht werden, in welchem ein Zelltrennmedium vorgelegt ist, wie dies z.B. unter der Marke OncoQuick®, beziehbar bei Hexal Gentech Forschungs GmbH in D-83607 Holzkirchen bzw. der Greiner Bio-One GmbH in D-72636 Frickenhausen, enthalten ist. Während der Zentrifugation trifft das Blut auf das Trennmedium und die Zellen werden gemäß ihrer Dichte getrennt. Dabei spielt die Klappe eine besondere Rolle, indem nämlich nach dem Ende

der Zentrifugation die gewünschte Zellfraktion im Blutabnahmeröhrchen, d.h. im Behälter 1, vorliegt. Die Klappe ist entsprechend der WO 00/46585 A derart ausgestaltet, daß sie sich während der Zentrifugation im Bereich der Wände des Behälters 1 öffnet, wie dies z.B. in der genannten WO-A dargestellt ist. Nach dieser Vorbereitung wird der Behälter 1 an die erfundungsgemäße Vorrichtung 5 angeschlossen und die Zellfraktion in den Behälter 6, in dem wiederum z.B. ein Lyse- und/oder Konservierungspuffer in flüssiger Form vorliegen kann, überführt.

Da der Analysekit 22 werkseitig für ein bestimmtes Blutvolumen vorbereitet werden kann, ist es möglich, den Strömungskanal 38 in seiner Länge in Richtung der Längsmittelachse 41 so zu bemessen, daß, wenn ein Zentrifugationsschritt vorgeschaltet ist, der Endbereich des Strömungskanals 38 bis in eine vorbestimmbare Blutfaktion reicht und somit nur diese Fraktion in den Behälter 6 überführt wird.

Der Behälter 6, der z.B. als Reaktionsbehälter mit dem darin vorgelegten Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 bezeichnet werden kann, kann derart ausgebildet sein, daß, wie Fig. 2 zeigt, ein Durchmesser des Halses an den Durchmesser des Anschlußbereiches 25 der Vorrichtung 5 angepaßt ist. Beispielsweise ist es möglich, daß die Vorrichtung 5 auf den Hals des Behälters 6 aufgeschaubt werden kann. Diese Schraubverbindung sollte dabei also nicht so fest sein, daß beim Abziehen des Behälters 1 verhindert wird, daß die Vorrichtung 5 mit diesem Behälter 1 gleichzeitig mitabgezogen wird. Dazu ist es beispielsweise möglich, den Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 der Vorrichtung 5 aus einem elastisch verformbaren Werkstoff herzustellen.

Neben dieser Schraubverbindung ist es selbstverständlich möglich, auch andere Arten von Verbindungen, z.B. einfaches Aufstecken der Vorrichtung 5 und Herstellen eines Reibschlusses zwischen der äußeren Oberfläche des Halses des Behälters 6 und der inneren Oberfläche des Anschlußbereiches 25, d.h. des Zylinders 30 der Vorrichtung 5 herzustellen. Andere Anschlußmöglichkeiten, wie beispielsweise ein Lueranschluß, ein Bajonettanschluß, Rasteinrichungen etc. sind selbstverständlich möglich. Wiederum unter der Premisse, daß die Kraft, die diese Anschlußeinrichtung auf den Hals des Behälters 6 ausübt, geringer ist als die Kraft, mit der der Behälter 1 im Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5 festgehalten wird.

Der Behälter 6 kann, je nach Bedarf, ein vorbestimmbares Volumen, z.B. 1, 2, 5, 10 ml etc., aufweisen, je nachdem, für welches Volumen der Analysekit 22 vorbereitet wird.

Zudem kann vorzugsweise der Behälter 6 evakuiert sein, so daß aus dem Behälter 1 ein bestimmtes Volumen an Urprobe 3 bzw. vorbehandelte Probe abgezogen wird.

Für gegen oxidative Medien besonders empfindliche Proben bzw. Probenbestandteile ist es möglich, den Behälter 6 mit einem Inertgas, z.B. Stickstoff, Argon, Helium oder dgl., zu befüllen.

Fig. 3 zeigt eine Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Analysekits 22, bei der die Vorrichtung 5 zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Strömungsverbindung zwischen dem Behälter 1 und dem Behälter 6, in dem wiederum ein Reagens bzw. ein Reagenzmisch 9 vorgelegt sein kann, im wesentlichen der Ausführung nach Fig. 2 entspricht und können daher die dortigen Ausführungen entsprechend übertragen werden. Unterscheidendes Merkmal ist, daß nunmehr diese Vorrichtung 5 im Übergangsbereich zwischen dem Mittelbereich 27 und dem oberen Anschlußbereich 26 für den Behälter 1 ein anderes Halteelement 48 für den Behälter 1 aufweist.

Wie bereits zu Fig. 2 ausgeführt, ist der obere Anschlußbereich 26 für den Behälter 1 vom Mittelbereich 27 der Vorrichtung 5 über ein, vorzugsweise senkrecht auf die Längsmittelachse 41 stehendes Trennelement 49, welches vorzugsweise einstückig mit der Vorrichtung 5 ausgebildet ist, getrennt. Dieses Trennelement 49 weist, bevorzugt im Bereich der Längsmittelachse 41, eine Öffnung auf, durch welche der Strömungskanal 38 geführt ist.

Im Bereich der Längsmittelachse 41 setzt sich dieses Trennelement 49 fort, wobei ein auf den Behälter 1 weisender Trennelementendbereich 50 mit einem größeren Durchmesser ausgebildet ist, als ein darunterliegender, unmittelbar anschließender, in Richtung auf den Behälter 6 weisender Übergangsbereich 51 des Trennelementes 49. Dadurch wird eine Nut 52 ausgebildet, so daß die Schraubkappe 2, welche im auf das Trennelement 49 weisenden Endbereich 53 eine größere Ausnehmungen aufweist, um den Zugang zu dem unmittelbar darunterliegenden, d.h. in Richtung auf den Innenraum 23 des Behälters 1 weisenden Septum 28 für das Penetrationsmittel 7, in diesem Fall den Strömungskanal 38, zu ermöglichen. Ist nun dieser Endbereich 53 der Schraubkappe 2 elastisch ausgebildet, so ist es möglich, daß beim Aufschieben des Behälters 1 auf den Strömungskanal 38, d.h. beim Einschieben des Behälters 1 in den Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5, dieser Endbereich 53 zumindest teilweise in die ringförmige Nut 52 des Trennelementes 49 eingreift und in der Folge einrastet, so daß also der Behälter 1 in der Vorrichtung 5 fixiert ist. Dies ist insbesondere auch deswegen möglich, da

Septen üblicherweise aus einem Gummi, z.B. Brombutylkautschuk, also einem elastischen Material gefertigt werden, so daß das Septum 28 des Behälters 1 während des Aufschiebens ebenfalls zurückweicht und das Einrasten ermöglicht wird. Obwohl auch bei dieser Ausführungsvariante die Verbindung zwischen der Vorrichtung 5 und dem Behälter 6, insbesondere von dessen Hals, über eine Schraubverbindung hergestellt wird, können selbstverständlich andere Verbindungsmethoden, wie bereits oben ausgeführt, angewandt werden.

Des weiteren sind sämtliche Ausführungen zur Ausführungsvariante nach Fig. 2 betreffend den Behälter 1 bzw. den Behälter 6, sowie weitere Details zur Vorrichtung 5 entsprechend übertragbar und sei an dieser Stelle bemerkt, daß dies selbstverständlich für sämtliche Ausführungsvarianten gilt, obwohl dies im folgenden nicht mehr explizit angesprochen wird.

Zudem sei erwähnt, daß die einzelnen Teile des erfindungsgemäßen Analysekits 22 innerhalb der diversen Ausführungsvarianten auswechselbar sind bzw. der Analysekit 22, wie dies anhand weiterer Ausführungsvarianten im folgenden dargestellt wird, erweiterbar ist.

Die Fig. 4 beschreibt eine Ausführungsvariante des Analysekits 22, bei dem die Vorrichtung 5 zur Verbindung der Behälter 1, 6 einen Druckausgleichskanal 54 aufweist. Dieser Druckausgleichskanal 54 dringt in diesem Fall bis über einen Flüssigkeitsspiegel 55 des auf dem „Kopf“ stehenden Behälters 1 bzw. des Blutabnahmeröhrchens, welches sich im Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5 befindet, vor. Durch den Druckausgleichskanal 54 werden beim Durchfluß der Flüssigkeit von dem Behälter 1 in den Behälter 6 entsprechende Luftpunkten aus dem Behälter 6 in den Behälter 1 transportiert. Es kommt dadurch zu einem Druckausgleich zwischen dem Behälter 6 und dem Behälter 1. Dadurch wird der Flüssigkeitstransport zwischen diesen beiden Behältern 1,6 verbesserst, der andernfalls durch einen im Innenraum 23 des Behälters 1 über einem Flüssigkeitsspiegel 55 entstehenden Unterdruck durch die ablaufende Flüssigkeit gegebenenfalls verhindert werden kann. Diese Ausführungsvariante wird insbesondere dann verwendet, wenn der Behälter 6, welcher die transferierte Flüssigkeit bzw. Urprobe 3 aufnimmt und indem wiederum ein Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 vorgelegt sein kann, nicht evakuiert ist.

Wie aus Fig. 4 zu ersehen ist, kann die Vorrichtung 5 zur Verbindung der beiden Behälter 1 und 6 im Mittelbereich 27 zwischen den beiden Anschlußbereichen 25, 26 ohne oben beschriebene Querschnittsverengung ausgebildet sein, so daß also die Vorrichtung 5 äußerlich im wesentlichen zylinderförmig ist.

Weiters ist in Fig. 4 dargestellt, daß im Übergangsbereich 27 wiederum das besagte Trennelement 49 zur Trennung der beiden Anschlußbereiche 25, 26 sowie zur Halterung bzw. Führung des Strömungskanals 38 und/oder des Druckausgleichskanals 54 angeordnet ist und beispielsweise als Lochscheibe mit zumindest einer zentralen Öffnung, durch die der Strömungskanal 38 sowie der Druckausgleichskanal 54 geführt ist, ausgebildet ist, insbesondere einstükkig aus der Vorrichtung 5 gebildet ist.

Die zentrale Öffnung bzw. ein darunter liegender Hohlraum kann dabei in ihrem Volumen wiederum so bemessen sein, daß zumindest ein Teil der zurückgeschobenen Schutzkappe 46 in diesem Volumen aufgenommen wird. Die Schutzkappe 46 selbst kann in ihrer Länge vorteilhafterweise so bemessen sein, daß bei nicht aufgesetztem Behälter 1 diese Schutzkappe 46 auch den Druckausgleichskanal 54 umgibt. Das Trennelement 49 liegt weiters direkt an einer Außenoberfläche des Verschlusses des Behälters 6, z.B. des Septums 13, auf.

Die Halterung des Behälters 1 in der Vorrichtung 5, insbesondere im Anschlußbereich 26, wird bei dieser Ausführungsvariante rein über einen Reibschluß zwischen den entsprechenden Flächen der Vorrichtungen 5 bzw. des Behälters 1 bzw. der Schutzkappe 2 des Behälters 1 bewerkstelligt.

Wie weiters in Figur 4 strichliert angedeutet ist, kann die Länge des Druckausgleichskanals 54 in Richtung der Längsmittelachse 41 an das vorbestimmbare Volumen der Urprobe 3, welches vom Behälter 1 aufgenommen wird, angepaßt werden, so daß also jedenfalls der auf den Innenraum 23 in den Behälter 1 weisende Endbereich des Druckausgleichskanals über den Flüssigkeitsspiegel 55 hinausragt. In diesem Fall kann es gegebenenfalls erforderlich sein, auch die Vorrichtung 5 in Richtung der Längsmittelachse 41 zu verlängern, so daß bei nicht angeschlossenem Behälter 1 der Endbereich des Druckausgleichskanals 54 von der Wandung der Vorrichtung 5, d.h. der Wandung des Anschlußbereiches 26 in zur Längsmittelachse 41 paralleler Richtung abgedeckt und damit ein entsprechender Schutz für den Anwender erreicht wird.

In einer dazu sehr ähnlichen, nicht dargestellten Ausführungsvariante ist es möglich, daß der Strömungskanal 38 und der Druckausgleichskanal 54 konzentrisch zueinander angeordnet sind und beispielsweise der Druckausgleichskanal 54 zumindest teilweise durch den Strömungskanal 38 geführt wird, so daß für die zu transferierende Urprobe 3 ein im wesentlichen ringförmiger Spalt zur Verfügung steht.

Wie im Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 in Fig. 4 dargestellt, wird der Behälter 6 bei der Ausführungsvariante nach Fig. 4 nicht über ein Schraubgewinde mit der Vorrichtung 5 verbunden, sondern über einzeln angeordnete Schnappverschlüsse. Wobei diese Schnappverschlüsse nicht über den gesamten Umfang des Halses des Behälters 6 verteilt angeordnet sein müssen, so daß bei einer leichten Drehung der Vorrichtung 5 der Eingriff dieses Schnappverschlusses aufgehoben wird und damit die Vorrichtung 5 zusammen mit dem Behälter 1 mit geringerem Kraftaufwand vom Behälter 6 abgezogen werden kann. Unterstützend ist hierbei, wenn die Vorrichtung 5 zumindest im Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 aus einem elastischen Werkstoff gebildet ist, so daß also die Wandung des Anschlußbereiches 25 beim Abziehen der Vorrichtung 5 nachgibt und der Eingriff des Schnappverschlusses in diesem Bereich ebenfalls aufgehoben wird.

Sowohl der Strömungskanal 38 als auch der Druckausgleichskanal 54 können in beiden Endbereichen zur Penetration eines Behälterverschlusses, insbesondere der Septen 13, 28 der Behälter 6, 1, ausgebildet sein. Anderseits ist es möglich (in Fig. 4 nicht dargestellt), daß der Strömungskanal 38 und der Druckausgleichskanal 54 in einem Halteelement 48, welches als Stopfen ausgebildet ist, gehalten werden. Dieses Halteelement 48 ist vorzugsweise dabei so bemessen, daß zwischen der Wandung der Vorrichtung 5 im Anschlußbereich 25 und dem Halteelement 48 ein ringförmiger Spalt entsteht, indem die Wandung des Halses des Behälters 6 zumindest teilweise aufgenommen wird.

Es ist bei dieser Ausführungsvariante somit möglich, den Behälter 6 z.B. mit einer Siegelfolie werkseitig zu verschließen und wird diese Siegelfolie beim Aufschieben der Vorrichtung 5 zerstört, wobei der Behälter 6 in weiterer Folge über das Haltelement 48 verschlossen wird. Beim Abziehen des Behälters 1 mit der Vorrichtung 5 vom Behälter 6 gleiten der Strömungskanal 38 und der Druckausgleichskanal 54 aus der Halterung im Haltelement 48, welches beispielsweise wiederum als Septum 13 ausgebildet sein kann, so daß dieses Haltelement 48 in der Folge einen dicht schließenden Stopfen für den Behälter 6 bildet. Damit kann für die Herstellung und Befüllung des Behälters 6 auf bereits bewährte Maschinen, beispielsweise aus der Pharmaindustrie, zurückgegriffen werden, mit welchen die Versiegelung des Behälters 6 bewerkstelligt wird.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsvariante des Analysekits 22 bestehend aus dem Behälter 1, dem Behälter 6, sowie der Vorrichtung 5, mit der zwischen den Behältern 1, 6 eine luftdichte Strömungsverbindung in Form eines geschlossenen Systems hergestellt wird.

Bei dieser Ausführungsvariante ist der untere Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 nicht als, wie in den anderen Ausführungsvarianten gezeigt, Zylindermantel 32 ausgebildet, sondern in Form eines Verschlußstopfens 56.

Der Verschlußstopfen 56 weist an einer äußeren Stopfenoberfläche 57 ein Außengewinde auf, welches in das Innengewinde im Halsbereich des Behälters 6 in Eingriff bringbar ist und damit die luftdichte Strömungsverbindung herstellbar ist.

Diese Ausführungsvariante des Analysekits 22 eignet sich insbesondere für Urproben 3, welche nicht oxidationsempfindlich sind, oder aber für Fälle, in denen im Behälter 6 ein Reagens bzw. ein Reagenzgemisch 9 vorgelegt ist, mit dem nach Reaktion mit der Urprobe 3 die Zielsubstanz bereits stabilisiert vorliegt. Weiters eignet sich diese Ausführungsvariante für eine Variante der erfindungsgemäßen Verfahrensweise, bei der nämlich die Vorrichtung 5 zuerst an den Behälter 6 angeschlossen wird und erst in der Folge der Behälter 1 in den Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5 eingeschoben wird und damit die Strömungsverbindung zwischen den beiden Behältern 1, 6 hergestellt wird. Nach dem Abziehen des Behälters 1 mit der Vorrichtung 5 vom Behälter 6 verbleibt letzterer offen.

Es ist jedoch auch bei dieser Ausführungsvariante möglich, einen Verschlußstopfen 56 trennbar an der Vorrichtung anzuordnen so daß dieser letztendlich beim Abziehen des Behälters 1 mit der Vorrichtung 5 am Behälter 1 verbleibt und diesen verschließt. Hierzu kann im Übergangsbereich zwischen dem Verschlußstopfen 56 und dem auch bei dieser Ausführungsvariante angeordneten Trennelement 49 zur Trennung der beiden Anschlußbereiche 25, 26 zumindest eine Sollbruchstelle angeordnet sein. Selbstverständlich kann auch bei dieser Ausführungsvariante der Behälter 6 zunächst z.B. mit einer Siegelfolie versiegelt vorliegen.

Eine zur Ausführungsvariante nach Fig. 5 sehr ähnliche Ausführungsvariante des Analysekits 22 ist in Fig. 6 dargestellt. Wiederum ist der Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 der Vorrichtung 5 zur Verbindung des Behälters 1 mit dem Behälter 6 stopfenähnlich in Form des Verschlußstopfens 56 ausgebildet. Zur Abdichtung und damit zur Herstellung der luftdichten Strömungsverbindung ist im Verschlußstopfen 56 eine Ringnut 58 vorgesehen, in welcher ein Gummielement 59 als Dichtelement eingesetzt ist.

Weiters ist bei dieser Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 das Trennelement 49 in Richtung auf den Innenraum 24 des Behälters 6 zylinderförmig verlaufend ausgebildet, wobei ein

Durchmesser dieses zylinderförmigen Trennelementes 49 so bemessen ist, daß ein Spannlement 60, z.B. ein Spannring, bei angeschlossenem Behälter 6 zwischen einer inneren Oberfläche des Halses des Behälters 6 und dem Trennelement 49 in diesem Bereich angeordnet werden kann. Im Bereich der Berührungssoberflächen des Spannlements 60 mit dem Trennelement 49 können diese konisch ausgeführt sein, wobei zwischen diesen beiden Bauteilen eine Schraubverbindung ausgebildet sein kann und es dadurch möglich wird, daß beim Eindrehen der Vorrichtung 5 in den Hals des Behälters 6 das Spannlement 60 gegen die Innenoberfläche des Halses des Behälters 6 vorgespannt wird und somit das Gummielement 49 dichtend ebenfalls gegen diese Oberfläche des Halses des Behälters 6 gedrückt wird. Das Spannlement 60 bildet hierbei die Ringnut 58 aus, in der das Gummielement 59 plaziert ist.

Für die Trennung des Behälters 6 von der Vorrichtung 5 ist es möglich, daß einerseits durch Verdrehen der Vorrichtung 5 oder aber durch das Herausziehen des Trennelementes 49 aus dem Eingriff mit dem Spannlement die Vorspannung im Gummielement 59 aufgehoben wird und damit der Behälter 1 zusammen mit der Vorrichtung 5 vom Behälter 6 abgezogen werden kann.

In Fig. 7 ist der Strömungskanal 38 der Vorrichtung 5 zweiteilig ausgebildet und ist in Richtung der Längsmittelachse 41 zwischen zwei Strömungskanalteilen 61, 62 ein Federelement 63 angeordnet. Dieses Federelement 63 kann derart ausgeführt sein, daß es eine Federkraft aufweist, die größer ist als die Kraft zur Penetration der Behälterverschlüsse bzw. der Septen 13, 28. Das Federelement 63 kann weiters über eine Arretiereinrichtung 64, welche z.B. im Mittelbereich 27 der Vorrichtung 5 durch deren Wandung zur Betätigung für den Anwender nach außen geführt sein kann, solange in einem vorgespannten Zustand gehalten werden, bis die beiden Behälter 1, 6 in die diesen zugeordneten Anschlußbereiche 25, 26 der Vorrichtung 5 eingeschoben sind. Durch das Lösen der Arretiereinrichtung 64 entspannt sich das Federelement 63 und wird dabei eine entsprechende Kraft auf die Strömungskanalteile 61, 62 übertragen, die in weiterer Folge die Behälterverschlüsse, insbesondere deren Septen 13, 28, gleichzeitig penetriert. Es ist dabei möglich, durch unterschiedliche Werkstoffwahl und/oder Bau-länge in Richtung der Längsmittelachse 41 der beiden Septen 13, 18 ein entsprechendes Penetrationsverhalten der Vorrichtung 5, d.h. deren Strömungskanalteile 61, 62 zu erreichen und somit eine kurze Zeitverzögerung im Ablauf der Penetration der beiden Behälterverschlüsse zu erreichen.

Beide Strömungskanalteile 61, 62 sind im vorliegenden Beispiel zumindest im Bereich des

Federelementes 63 in einem Führungselement 65 der Vorrichtung 5 verschiebbar gehaltert, wodurch eine Führung der beiden Strömungskanalteile 61, 62 ermöglicht wird.

Eine Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 zur Verbindung des Behälters 1 mit dem Behälter 6 ist in der Ausführungsvariante des Analysekits 22 nach Fig. 8 dargestellt. Der Behälter 6 ist mit einem Verschlußelement 66 mit einer sehr geringen Wandstärke, wie beispielsweise einer Siegelfolie, verschlossen.

Die Vorrichtung 5 weist bei dieser Ausführungsvariante im Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 einen in die Vorrichtung 5 eingesetzten Verschlußstopfen 56 auf, wobei dieser wiederum über ein Septum 13 verfügt.

Sowohl zwischen dem Verschlußstopfen 56 und der diesen umgebenden Wandung der Vorrichtung 5 als auch zwischen dem Verschlußstopfen 56 und dem Hals des Behälters 6, auf dem die Vorrichtung 5 aufgesetzt wird, wird ein Reibschlüß ausgebildet, wodurch die Vorrichtung 5 und damit auch der Verschlußstopfen 56 fixiert wird. Anderseits ist es möglich, im Bereich der Berührungsfläche zwischen dem Verschlußstopfen 56 und der Außenwandung des Halses des Behälters 6, wie dies z.B. in Fig. 7 angedeutet ist, ein Verbindungselement, wie z.B. einen Schnappverschluß, auszubilden.

Durch das Aufschieben der Vorrichtung 5 auf den Hals des Behälters 6 wird mittels des in den Verschlußstopfen 56 eingesetzten Septums 13 das Verschlußelement 66 durchstoßen, so daß in weiterer Folge über den Strömungskanal 38 der Vorrichtung 5 nach Penetration des Septums 13 des Verschlußstopfens 56 die Strömungsverbindung zwischen den Innenräumen 23, 24 der Behälter 1, 6 hergestellt ist.

Nach erfolgtem Flüssigkeitstransfer wird der Behälter 1 zusammen mit der Vorrichtung 5 abgezogen, wobei der Verschlußstopfen 56 am Behälter 6 verbleibt und somit dieser dicht verschlossen für weitere Verfahrensschritte zur Verfügung steht.

Selbstverständlich sind bei dieser Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 auch andere Verbindungsvorrichtungen, wie beispielsweise Bajonettverschlüsse etc., möglich. Es sollte jedoch dabei darauf geachtet werden, daß die Halterung des Verschlußstopfens 56 in der Vorrichtung 5 nicht derart fest ist, daß dieser nach Entfernung der Vorrichtung 5 vom Behälter 6 abgezogen wird.

Der Strömungskanal 38 ist bei der Ausführungsvariante nach Fig. 8 entlang der Längsmittelachse 41 verschiebbar in der Vorrichtung 5 gehalten. Dazu kann der Strömungskanal 38 von einem Haltemittel 67, z.B. einer Lochplatte mit zentraler Durchführung des Strömungskanals 38, gehalten sein. Vorzugsweise liegt dieses Haltemittel 67 in der Ausgangsposition auf einem zum mindesten bereichsweise an einem inneren Umfang 68 der Vorrichtung 5 angeordneten, ringförmigen, über die innere, auf den Strömungskanal 38 weisende Oberfläche der Vorrichtung 5 vorstehenden Vorsprung 69 auf, so daß in dieser Ausgangsposition das Septum 13 durch den Strömungskanal 38 nicht penetriert ist. Durch das Einschieben des Behälters 1 in den Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5 wird bei Kontakt der Schraubkappe 2 mit dem Haltemittel 67 letzteres über den Vorsprung 69 in Richtung auf den Innenraum 24 des Behälters 6 verschoben. Dazu kann das Haltemittel 67 aus einem elastischen Material gefertigt sein, so daß die Kraft für das Aufschieben bzw. die Verformung des Haltemittels 67 verringert sein kann. In weiterer Folge kann der Ringsteg 37 der Schraubkappe 2 ebenfalls über den Vorsprung 69 in Richtung auf den Innenraum 24 verschoben werden, so daß die Schraubkappe 2 zwischen dem Verschlußstopfen 56 und dem Vorsprung 69 einrastet und damit fixiert ist. Durch diese Fixierung wird beim Abziehen des Behälters 1 zugleich die Vorrichtung 5 zur Herstellung der Strömungsverbindung vom Behälter 6 mitabgezogen.

Es besteht bei dieser Ausführungsvariante wiederum die Möglichkeit, daß der Strömungskanal 38 in das Haltemittel 67 eingeschraubt ist bzw. ist es selbstverständlich möglich, daß das Halteelement 67 an dem Strömungskanal 38 angespritzt ist bzw. der Strömungskanal 38 mit dem Haltemittel 67 verklebt ist etc.

Nach einer geringfügigen Abwandlung der Ausführungsvariante des Analysekits 22 nach Fig. 8 kann der Verschlußstopfen 56 bereits am Behälter 6 angebracht sein, so daß in der Folge die Vorrichtung 5 über den Verschlußstopfen 56 aufgeschoben werden muß.

Fig. 9 zeigt eine Variante des Analysekits 22, bei der vorzugsweise im Hals des Behälters 6 ein Verschlußelement 70, z.B. ein Ventil, ein Hahn oder dgl., angeordnet ist. Die Vorrichtung 5 zur Verbindung des Innenraums 23 des Behälters 1 mit dem Innenraum 24 des Behälters 6 ist bei dieser Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 im Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 den Hals des Behälters 6 nicht übergreifend ausgebildet, sondern greift zum mindesten ein Teil der Vorrichtung 5, d.h. des Anschlußbereiches 25, in eine Vertiefung 71 im Hals des Behälters 6 ein. Zur Fixierung der Vorrichtung 5 am Hals des Behälters 6 kann in dieser Vertiefung beispielsweise eine Schnappeinrichtung, ein Schraubverschluß, ein Bajonettverschluß, ein

Reibschluß etc. ausgebildet sein.

Der Strömungskanal 38 wird beim Aufsetzen der Vorrichtung 5 auf den Hals des Behälters 6 in eine vorzugsweise zentrale Durchgangsoffnung 72 im Hals des Behälters 6 eingeführt. Obwohl in Fig. 9 auch das dieser Durchgangsoffnung 72 zugewandte Ende des Strömungskanals 38 zur Penetration eines Septums ausgebildet ist, muß selbstverständlich bei dieser Ausführungsvariante eine derartige Ausbildung nicht zwingend erfolgen, da bei dieser Variante kein Septum am Behälter 6 durchstoßen werden muß. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß, wie dies in Fig. 9 strichliert angedeutet ist, das Verschlußelement 70 im Verlauf des Strömungskanals 38 in diesem angeordnet ist, so daß also die Anordnung eines Septums am Behälter 6 gegebenenfalls sinnvoll bzw. erforderlich ist. Für diesen Fall ist der Strömungskanal 38, wie in Fig. 9 dargestellt, beidseitig zur Penetration eines Septums ausgebildet.

Mit Hilfe des Verschlußelementes 70 ist es möglich, die Strömungsverbindung zwischen den Innenräumen 23, 24 der Behälter 1, 6 jederzeit zu unterbrechen. Es können also gezielt beliebige Volumina aus dem Behälter 1 in den Behälter 6 transferiert werden, bzw. ist es damit möglich, sollten im Behälter 6 Reaktionen stattfinden, das Verschlußelement 70 so einzustellen, daß beispielsweise eine langsame Zugabe, z.B. tropfenweise Zugabe, der Flüssigkeit aus dem Behälter 1 in den Behälter 6 erfolgt bzw. kann es vorteilhaft sein, die Strömungsverbindung zwischen diesen beiden Behältern solange zu unterbrechen, bis daß die bereits transferierte Flüssigkeit im Behälter 6 abreagiert ist. Das Verschlußelement 70 kann dabei wiederum einen verdrehbaren Kanal aufweisen, der in Strömungsverbindung mit dem Strömungskanal 38 verbringbar ist. Es ist dabei möglich, den Strömungskanal 38 zweiteilig auszuführen, wobei je ein Strömungskanalteil (in Fig. 9 nicht dargestellt) je einem der Behälter 1, 6 zugeordnet ist.

Bei der Ausbildung der Vorrichtung 5 mit einem weiteren Anschlußbereich für einen weiteren Behälter ist es möglich, dieses Verschlußelement beispielsweise als 3-Wege-Hahn auszubilden, so daß entweder wahlweise der Behälter 1 oder der weitere Behälter mit dem Behälter 6 strömungsverbunden ist, oder daß gleichzeitig alle drei Behälter miteinander über dieses Verschlußelement 70 kommunizieren.

Bei dieser Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen mehreren Behältern kann sowohl der Behälter 1 als auch der Behälter 6 an einer inneren und äußeren Oberfläche eine Meßskala aufweisen, anhand derer zum mindesten eine

Grobabschätzung des bereits vom Behälter 1 in den Behälter 6 transferierten Volumens ermöglicht ist. Selbstverständlich können aber auch bei sämtlichen weiteren Ausführungsvarianten derartige Meßskalen wahlweise an den Behältern angebracht werden.

Wie in Fig. 9 weiters in strichlierter Form dargestellt ist, ist es möglich, daß beispielsweise für den Transport der Hals des Behälters 6, insbesondere die Durchgangsoffnung 72, mit einer Verschlußkappe 73, z.B. mit einer Schraubkappe, gesichert ist.

In Fig. 10 ist eine Ausführungsvariante des Analysekits 22 dargestellt, bei welcher dieser den Behälter 6, eine Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung, die Aufreinigungsvorrichtung 14 mit darin angeordneter Matrix 15 sowie einen Auffangbehälter 74 umfaßt. Mit diesem Analysekit 22 können bereits vorbereitete Proben weiter bearbeitet werden und die Zielsubstanz an der Matrix 15 abgeschieden werden. Es sei jedoch an dieser Stelle bemerkt, daß die vorangehenden Ausführungsvarianten des Analysekits 22 mit den Elementen dieser Ausführungsvariante bzw. den weiteren noch zu beschreibenden Ausführungsvarianten kombiniert werden können.

Wie bereits erwähnt, ist die Aufreinigungsvorrichtung 14, z.B. die Aufreinigungssäule, vorzugsweise zylinderförmig mit offenen Endbereichen ausgeführt. Es ist daher nicht erforderlich, daß in zumindest einem der Endbereiche der Aufreinigungsvorrichtung 14 ein Septum 75 angeordnet ist, jedoch kann über dieses Septum 75 eine Fixierung bzw. Führung der Vorrichtung 5, insbesondere von deren Strömungskanal 38, ermöglicht werden. Es besteht aber die Möglichkeit, daß diese Aufreinigungsvorrichtung 14 in den Anschlußbereich 26 der Vorrichtung 5, der insbesondere zur Aufnahme des Behälters 1 aus den vorangegangenen Ausführungsbeispielen ausgebildet ist, eingeschoben wird und dort über verschiedenste Halteeinrichtungen bzw. Verbindungseinrichtungen, wie z.B. einen Schraubverschluß, einen Bajonettverschluß oder aber auch lediglich ein Reibschlüsse zwischen der Wandung der Aufreinigungsvorrichtung 14 und der Vorrichtung 5 gehalten wird.

Der weitere Anschlußbereich 25 für den Behälter 6 ist insbesondere entsprechend den Ausführungsvarianten nach den Fig. 2 bis 9 ausgebildet.

Zur Verbindung des Auffangbehälters 74 mit dem diesem zugeordneten Endbereich der Aufreinigungsvorrichtung 14 bestehen ebenfalls bereits genannte Möglichkeiten, wie Schraubverschluß, Bajonettverschluß, Reibschlüsse, Rasteinrichtungen etc. Das Volumen dieses Auffang-

behälters 74 ist derart bemessen, daß vorzugsweise der gesamte Inhalt des Behälters 6, welcher sich aus der überführten Urprobe 3, sowie dem im Behälter 6 vorgelegten Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 bzw. dem Reaktionsgemisch daraus zusammensetzen kann, ausgebildet. Es besteht aber auch die Möglichkeit, insbesondere, da ein oder mehrere Waschschrifte der auf der Matrix abgeschiedenen Zielsubstanz(en) erforderlich sein können, daß dieser Auffangbehälter 74 ein entsprechend größer dimensioniertes Volumen aufweist, so daß ein Auswechseln dieses Behälters 74 zwischen den einzelnen Verfahrensschritten nicht erforderlich ist.

Wie bereits zu Fig. 1 erwähnt, wird nach Entfernung des Behälters 1 mit der Vorrichtung 5 vom Behälter 6, in welchem die Urprobe 3 überführt wurde, dieser mit einer noch unbenutzten Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen zwei Behältern versehen und an diese Aufreinigungsrichtung 14 angeschlossen.

Durch das Schwenken dieser so zusammengestellten Vorrichtung um 180°, so daß die Vorrichtung auf dem „Kopf“ steht, läuft das im Behälter 6 enthaltene Flüssigkeitsgemisch über den Strömungskanal 38 und in der Folge die Matrix 15 der Aufreinigungsvorrichtung 14 in den Auffangbehälter 74 ab. Dabei wird die Zielsubstanz bzw. werden die Zielsubstanzen von der Matrix 15 zurückgehalten und somit von der Restflüssigkeit 76 abgetrennt.

Die Anordnung des Strömungskanals 38 hat sich dabei, aufgrund der Fragmentierung von beispielsweise Nukleinsäuremolekülen, als vorteilhaft erwiesen, wobei sich diese Fragmentierung aufgrund des geringen Durchmessers des Strömungskanals 38 erreichen läßt, der z.B. als Zwei-Wege-Nadel bzw. als Kanüle ausgebildet sein kann. Selbstverständlich kann, sofern eine derartige Fragmentierung nicht erforderlich ist, auf den Strömungskanal 38 verzichtet werden, so daß also die Verbindung zwischen der Aufreinigungseinrichtung 14 und dem Behälter 6 im wesentlichen durch eine zumindest annähernd zylinderförmige Vorrichtung 5 zur Herstellung der Strömungsverbindung bewerkstelligt werden kann.

Von Vorteil ist es jedoch, wenn die Vorrichtung 5 zur Herstellung der Strömungsverbindung gleichartig zu den in Fig. 2 bis 9 beschriebenen Vorrichtungen 5 ausgebildet ist, d.h. daß mit dieser Vorrichtung 5 einerseits die Strömungsverbindung zwischen den beiden Behältern 1, 6, als auch die Strömungsverbindung zwischen dem Behälter 6 und der Aufreinigungsvorrichtung 14 hergestellt werden kann. Es läßt sich damit eine entsprechend vereinfachte Herstellung der Vorrichtung 5 ermöglichen und ist insbesondere auch der Analysekit 22 universeller einsetzbar.

Bei gegenständlicher Ausführungsvariante der Vorrichtung 5 zur Herstellung der Strömungsverbindung ist im Anschlußbereich 26 für die Aufreinigungsvorrichtung 14 ein insbesondere lösbarer Schnappverschluß vorgesehen, wobei ein über die innere Oberfläche der Vorrichtung 5 im Anschlußbereich 26 vorspringender, insbesondere ringförmiger Vorsprung 77 in eine entsprechende Ausnehmung 78 in der Wandung der Aufreinigungseinrichtung 14 im Bereich der Verbindung mit der Vorrichtung 5 eingreift. Diese Ausnehmung 78 kann beispielsweise durch eine Querschnittsverminderung der Aufreinigungsvorrichtung 14 in diesem Bereich erreicht werden.

Wie Fig. 10 weiters darstellt, kann der Behälter 6 insbesondere an einem in Richtung der Längsmittelachse 41 dem Hals des Behälters 6 gegenüberliegenden Bodenbereich 79, der dem Behälter 6 in den Ausführungsvarianten des Analysekits 22 nach den voranstehenden Figuren als Aufstandsfläche dient, eine weitere Behälteröffnung 80 z.B. in Form eines Halses, gegebenenfalls verschlossen mit einem weiteren Septum 75, aufweisen. Es ist dadurch möglich, an diese Behälteröffnung 80 z.B. einen weiteren Behälter anzuschließen, um z.B. eine Waschflüssigkeit über den Behälter 6 der Aufreinigungseinrichtung 14 zuzuführen, um beispielsweise verbliebene Reste der Probenflüssigkeit im Behälter 6 mit der Waschflüssigkeit herauszuwaschen.

In Fig. 10 wird dies durch die dort stellvertretend dargestellte Spritze 81 angedeutet, mit der selbstverständlich auch, insbesondere wenn die Behälteröffnung mit dem Septum 75 verschlossen ist, weitere Reagenzien 9 zugeführt werden können.

Umgekehrt besteht dabei aber auch die Möglichkeit, vordefinierbare Volumina über diese zusätzliche Behälteröffnung, z.B. zur Qualitätskontrolle, einer vorangehenden Reaktion im Behälter 6 aus diesem abzuziehen.

Obwohl in Fig. 10 der Analysekit 22 von einer Haltevorrichtung 82, z.B. einem Stativ, gehalten wird, kann dieser Analysekit 22 auch in ein Zentrifugationsgefäß, wie dies zu Fig. 1 ausgeführt wurde, eingebracht werden, wobei in diesem Fall auf den Auffangbehälter 74 verzichtet werden kann, da dieser durch das Zentrifugationsgefäß gebildet wird.

Der Transfer der Probenflüssigkeit über die Matrix 15 in den Auffangbehälter 74 kann einerseits, wie bereits erwähnt, durch Zentrifugation erfolgen, andererseits ist es aber möglich, auf die Flüssigkeit diverse Kräfte auszuüben, beispielsweise Druckkräfte.

Sofern der Behälter 6 mit dem Septum 13 versehen ist, beispielsweise der Behälter 6 aus der vorangehenden Reaktionsstufe, z.B. aus dem Analysekit 22 nach den Fig. 2 bis 9, stammt, kann eine Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung verwendet werden, welche einen Strömungskanal 38 aufweist, der nur an einem Ende eine Einrichtung zur Penetration des Septums 13 aufweist bzw. diese ausbildet.

Die Matrix 15 kann so beschaffen sein, daß Nukleinsäuren oder auch Proteine daran binden. Dazu besteht die Möglichkeit, diese aus einem Silikat in Art einer Filterscheibe zu fertigen.

Selbstverständlich besteht die Möglichkeit, daß anstelle der Matrix 15 weitere Mittel zur Abscheidung bzw. Abtrennung von zumindest einer Zielsubstanz aus der Probenflüssigkeit angeordnet werden. Diese Mittel können z.B. auch eine Flüssigkeit umfassen oder aber auch in Form einer Chromatographiesäule ausgebildet sein, so daß beispielsweise mehrere Zielsubstanzen nacheinander eluiert werden können.

In Fig. 11 ist ein Behälter 83 dargestellt, der im erfindungsgemäßen Analysekit 22 verwendbar ist. Der Behälter 83 weist wiederum zwei entlang der Längsmittelachse 41 einander gegenüberliegende Behälteröffnungen 80 auf. In eine der beiden Behälteröffnungen 80 ist die Aufreinigungsvorrichtung 14 eingeschoben. In dem dieser Behälteröffnungen 80, entlang der Längsmittelachse 41 gegenüberliegenden Endbereich der Aufreinigungsvorrichtung 14 kann wiederum ein Auffangbehälter 74 angeordnet sein.

In einem Innenraum 84 des Behälters 83 ist ein entlang der Längsmittelachse 41 verschiebbarer Kolben 85 angeordnet, der insbesondere in Richtung senkrecht auf der Längsmittelachse gegenüber der Innenwandung des Behälters 83 mittels eines Dichtelementes 86 dichtend anliegend ausgebildet ist. Damit wird erreicht, daß bei einer Verschiebung des Kolbens 85 entlang der Längsmittelachse 41 ein sich unterhalb in Richtung auf die Aufreinigungsvorrichtung 14 weisendes, sich ausbildendes Teilvolumen des Behälters 83 nicht mit der über dem Kolben 85 anstehenden Probenflüssigkeit füllt.

Im Kolben 85 ist vorzugsweise zentrisch ein selbstverschließendes Septum 87 angeordnet, welches von dem darunter angeordneten Strömungskanal 38 penetrierbar ist.

Die Aufreinigungsvorrichtung 14 ist zylinderförmig ausgebildet und wird in einem ringförmigen Steg 88, der am Behälter 84 im Bereich der Öffnung 80 zur Aufnahme der Aufreini-

gungsvorrichtung 14 ausgebildet ist, geführt. Dadurch wird eine Relativbewegung des Behälters 84 gegen die Aufreinigungsvorrichtung 14 ermöglicht.

In einer Ausgangsstellung ist der Kolben 85 im Bereich der Öffnung 80 für die Aufreinigungsvorrichtung 14 plaziert.

Zur Herstellung der Strömungsverbindung wird die Aufreinigungsvorrichtung 14 in einen Ringspalt 89, der im Kolben 85 im Bereich der dem Innenraum 84 zugewandten Endfläche der Aufreinigungsvorrichtung 14 ausgebildet ist, eingeschoben, wobei der Strömungskanal 38 das Septum 87 penetriert und somit die Strömungsverbindung zum Innenraum 83 herstellt. In weiterer Folge kann dieser Kolben 85 weiter in Richtung der der Aufreinigungsvorrichtung 14 gegenüberliegenden Behälteröffnung 80 verschoben werden, wobei auf eine im Innenraum 84 des Behälters 83 vorliegende Probenflüssigkeit ein entsprechender Druck ausgeübt und diese durch den Strömungskanal 38 in die Aufreinigungsvorrichtung 14 zur Abtrennung der Zielsubstanz(en) an der Matrix 15 abgeleitet wird.

Der Strömungskanal 38 ist dabei bewegungsfest über das Haltemittel 67 im oberen, der Öffnung 80 des Behälters 84 zugewandten Endbereich der Reinigungsvorrichtung 14 in dessen Innenraum gehalten.

Über die zweite Öffnung 80 kann wiederum ein weiteres Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 im Innenraum 84 des Behälters 83 zugeführt werden. Es besteht weiters die Möglichkeit, daß, sofern dies nicht erforderlich bzw. erwünscht ist, der Behälter 84 über lediglich eine Behälteröffnung 80 zum Anschluß der Aufreinigungsvorrichtung 14 verfügt.

Es ist weiters möglich, die Aufreinigungsvorrichtung 14 mit dem Kolben 85 des Behälters 83 über eine Sollbruchstelle zu verbinden, welche bei Druckausübung auf den Behälter 83 bzw. die Aufreinigungsvorrichtung 14 bricht und somit die Penetration des Septums 87 des Kolbens 85 durch die Relativbewegung bewirkt.

Es ist bei dieser Ausführungsvariante möglich, insbesondere bei Probenflüssigkeiten, bei denen allein aufgrund der Gewichtskraft ein Flüssigkeitstransfer stattfindet, gezielt vorbestimmbare Flüssigkeitsmengen in die Aufreinigungsvorrichtung 14 durch entsprechende Druckausübung abzuleiten. Dadurch wird es möglich, das Volumen der Aufreinigungsvorrichtung 14 zu verkleinern und die Probenflüssigkeit portionsweise über diese Aufreinigungsvorrichtung

14 abzuleiten.

Es ist weiters möglich, den Kolben 85 spitz bzw. beckenartig in Richtung auf die Längsmittelachse 41 zulaufend auszubilden, um beispielsweise eine zumindest annähernd vollständige Entleerung des Behälters 83 zu ermöglichen.

In Weiterführung dieser Ausführungsvariante des Analysekits 22 nach Fig. 11 zeigen die Fig. 12 und 13 Ausführungsvarianten bzw. Weiterentwicklungen, bei denen an der zweiten Behälteröffnung 80, welche an der Längsmittelachse 41 der Aufreinigungsvorrichtung 14 gegenüberliegend am Behälter 83 angeordnet ist, ein Waschflüssigkeitsbehälter 90 angeschlossen, z.B. am Behälter 83 aufgeschraubt ist. Selbstverständlich kann auch hierbei wiederum zur Herstellung der Strömungsverbindung zwischen dem Waschflüssigkeitsbehälter 90 und dem Behälter 83 eine in den Fig. 12 und 13 nicht dargestellte Vorrichtung 5 zur Verbindung von zwei Behältern insbesondere mit dem zur Penetration von Septen ausgebildeten Strömungskanal 83 verwendet werden.

Der Auffangbehälter 74 ist bei diesen Weiterbildungen durch ein Zentrifugationsgefäß 91 ersetzt, welches beispielsweise auf die Aufreinigungsvorrichtung 14 aufgeschoben werden kann (Fig. 12) bzw. diese mit Hilfe eines ringförmigen Steges 92 in diese eingeklipst werden kann (Fig. 13). Es ist bei diesen Ausführungsvarianten möglich, daß der Kolben 85 des Behälters 83 wieder in seine Ausgangsstellung zurückgezogen wird, wodurch im Innenraum 84 ein entsprechender Unterdruck erzeugt wird und somit eine Waschflüssigkeit 93 in diesen Innenraum 84 eingesaugt wird. In der Folge kann, nachdem die Strömungsverbindung zum Waschflüssigkeitsbehälter 90 unterbrochen wurde, z.B. durch Abziehen des Waschflüssigkeitsbehälters 90 vom Behälter 83 oder mit Hilfe eines voranstehend beschriebenen Verschlußelementes 70, die Waschflüssigkeit 93 durch die gegenläufige Bewegung des Kolbens 85 über den Strömungskanal 38 in die Aufreinigungsvorrichtung 14 verbracht und über die Matrix 15 geleitet werden.

Anstelle des Waschflüssigkeitsbehälters 90 können selbstverständlich andere Behälter, wie z.B. Behälter mit Eluierungsflüssigkeiten, an diese obere Behälteröffnung 80 mit oder ohne die Vorrichtung 5 angeschlossen werden, so daß also innerhalb eines geschlossenen Systems letztendlich die Zielsubstanz(en) von der Matrix eluiert und in das Zentrifugationsgefäß 91 überführt wird.

Zur weiteren Aufbewahrung der eluierten Zielsubstanz(en) kann das Zentrifugationsgefäß 91, wie in Fig. 12 gezeigt, mit einer Verschlußkappe 94 versehen sein.

Anstelle des Septums 87 im Kolben 85 ist es selbstverständlich möglich, andere Verschlußelemente, z.B. Klappenventile, zu verwenden, wobei in diesem Fall der Strömungskanal 38 nicht zur Penetration eines Septums ausgebildet sein muß, sondern lediglich die Öffnung dieser Klappenventils durch die Relativbewegung des Behälters 84 gegen die Aufreinigungsvorrichtung 14 bewirken muß.

Fig. 14 zeigt eine Ausführungsvariante des Analysekits 22, bei der der Behälter 83 aus einem elastisch verformbaren Werkstoff gefertigt ist, so daß, wie durch einen Doppelpfeil 95 in Fig. 14 angedeutet, dieser Behälter 83 in Richtung der Längsmittelachse 41 in Art eines Balges zusammenpreßbar ist. Damit wird in der Folge auf den Innenraum 84 des Behälters 83, d.h. auf die in diesem Innenraum vorgelegte Probenflüssigkeit durch die Volumenverminderung eine entsprechende Druckkraft ausgeübt, wodurch die Ableitung derselben in die Aufreinigungsvorrichtung 14 erleichtert werden kann.

Auch bei dieser Ausführungsvariante ist es nicht zwingend erforderlich, daß der Behälter 83 über eine zweite Behälteröffnung 80, welcher der Aufreinigungsvorrichtung 14 gegenüberliegend am Behälter 83 angeordnet ist, verfügt.

In Fig. 15 ist eine Ausführungsvariante des Analysekits 22 der Fig. 11 dargestellt, wobei im Behälter 83 eine Membran 96 angeordnet ist, welche mit einer außerhalb des Behälters 83 angeordneten Versorgungsleitung 97 für ein insbesondere gasförmiges Fluid in Verbindung steht. Es wird damit wiederum möglich, das Volumen des Innenraums 84 des Behälters 83 zu verringern, indem nämlich die Membran ballonartig ausgebildet ist und diese Membran aufgeblasen wird. Durch abwechselndes Aufblasen und Entleeren der Membran können im Behälter 83 Druckwechsel erzeugt werden, so daß durch Volumenverringerung und -vergrößerung und die damit bewirkten Druckwechsel eine Art Pumpbewegung zur Überführung der im Behälter 83 vorgelegten Probenflüssigkeit möglich wird. Andererseits ist es auch möglich, die Membran 96 vor Befüllung des Behälters 83 aufzublasen und danach zu entleeren, wodurch eine Flüssigkeit, welche z.B. über eine nicht dargestellte weitere Behälteröffnung 80 zugeführt wird, in den Innenraum 84 des Behälters 83 eingesaugt wird.

Zum Trennen der Membran 96 von der Versorgungsleitung 97 kann selbstverständlich eine

Ventilanordnung vorgesehen sein.

In Fig. 16 ist ein Behälter 98 gezeigt, der in seinem Innenraum 99 eine Trennwand 100 aufweist. Der Behälter 98 wird damit in Teilvolumina unterteilt, wodurch es möglich wird, innerhalb dieser Teilvolumina verschiedenste Reagenzien bzw. Reagenzgemische 9 vorzulegen und ein Teilvolumina als Reaktionszone vorzusehen. In letzterer kann wiederum der Kolben 85 mit angeschlossener Aufreinigungsvorrichtung 14 angeordnet sein, die einen Teil einer Kolbenstange 101 bildet.

An der Wandung des Behälters 98, welche dieses für die Reaktion reservierte Teilvolumen umgibt, kann, insbesondere im oberen Bereich, beispielsweise in der Abdeckung des Behälters 98, eine Behälteröffnung 102 vorgesehen sein, an der eine Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen Behältern anschließbar ist und somit eine Strömungsverbindung zu dem Behälter 1 mit der Urprobe 3 hergestellt und diese in den Reaktionsbereich des Behälters 98 verbracht werden kann. In diesem Reaktionsbereich kann, wie bereits erwähnt, ein Lysepuffer vorgesehen sein, wodurch Nukleinsäuren aus den Zellen freigesetzt werden. In der Aufreinigungsvorrichtung 14 ist wiederum die Matrix 15 angeordnet.

Des weiteren ist es möglich, daß die Kolbenstange 101 mit einem Kanal 103 im Inneren versehen ist, der sich von der Aufreinigungsvorrichtung 14 bis zu einer Handhabe 104 in dem der Aufreinigungsvorrichtung 14 gegenüberliegenden Endbereich der Kolbenstange 101 erstrecken kann. Im Bereich dieser Handhabe 104 ist es möglich, diesen Kanal 103 im Querschnitt zu vergrößern, so daß eine Kammer 105 entsteht, welche zur Aufnahme des Zentrifugationsgefäßes 91 verwendet werden kann. Der Kanal 103 mündet in diesem Fall in die Öffnung des Zentrifugationsgefäßes 91.

Zur Halterung des Zentrifugationsgefäßes 91 kann in der Handhabe 104 eine Kammer 106 vorgesehen sein, welche ein Halteelement 107 für das Zentrifugationsgefäß 91, z.B. einen Stoppel, aufnehmen kann.

Die Teilvolumina können mit einem Verbindungskanal 108 strömungsverbunden sein, wobei in diesem Verbindungskanal 108 ein bereits ausgeführtes Verschlußelement 70 zur Unterbindung der Strömungsverbindung zwischen den Teilvolumina angeordnet sein kann.

Selbstverständlich ist es möglich, daß die Trennwand 100 sich nicht über eine gesamte Be-

hälterhöhe des Behälters 98 erstreckt, so daß also ein Übertritt von Flüssigkeiten über die Trennwand zwischen den Teilvolumina möglich ist.

Zwischen der Kolbenstange 101 und der Aufreinigungsvorrichtung 14 kann ein von außerhalb des Behälters 98 betätigbares Stell- bzw. Verschlußelement 70 angeordnet sein, um wahlweise, je nach Stellung, eine Strömungsverbindung zum Kanal 103 oder zum Volumen des Reaktionsbereiches unterhalb des Kolbens 85 herzustellen.

Bei dieser Ausführungsvariante des Analysekits 22 bzw. des Behälters 98 wird in einem ersten Verfahrensschritt die Urprobe 3 in das für die Reaktion reservierte Teilvolumen des Behälters 98 überführt. Nach erfolgter Reaktion, beispielsweise Freisetzung von Nukleinsäuren, wird die Kolbenstange in Richtung auf den Innenraum 99 des Behälters 98 verbracht, wodurch das oberhalb des Kolbens 85 sich befindende Volumen des Innenraums 99 des Behälters 98 verkleinert und damit die Probenflüssigkeit in die Aufreinigungsvorrichtung 14 abgeleitet wird. Das Verschlußelement 70 der Aufreinigungsvorrichtung 14 befindet sich dabei in einer Stellung, in der die überschüssige Flüssigkeit in das durch das Hinaufschieben des Kolbens 85 entstehende Volumen unter dem Kolben 85, entsprechend Pfeil 109, abgeleitet wird. Nach erfolgter Überleitung und Bindung der Zielsubstanz(en) an der Matrix 15 kann der Kolben 85 zumindest bereichsweise wiederum in Richtung seiner Ausgangstellung zurückverbracht werden. Daraufhin wird aus einem zweiten Teilvolumen, welches ebenfalls mit einem Kolben 85 mit Kolbenstange 101 ausgerüstet ist, ein in diesem Teilvolumen befindliches Reagens 9, z.B. eine Waschflüssigkeit oder eine Eluierungsflüssigkeit, durch Verringerung des Volumens des Teilvolumens über den Verbindungskanal 108 in den Reaktionsbereich verbracht und über die Matrix 15 geleitet. Hierbei ist je nachdem, ob eine Wasch- oder Eluierungsflüssigkeit verwendet wird, das Verschlußelement 70 der Aufreinigungsvorrichtung 14 in Strömungsverbindung mit dem Kanal 103 zur Ableitung des Eluats in das Zentrifugationsgefäß 91 oder in Strömungsverbindung mit dem Innenraum 99 des Behälters 98 im Bereich der Reaktionszone.

Es kann also damit in einem geschlossenen System, an welches unterschiedlichste Behälter 1 über die Vorrichtung 5 anschließbar sind, praktisch die gesamte Probenvorbereitung für die Analyse der Zielsubstanz(en) durchgeführt werden.

Für den Fall, daß in das Teilvolumen mit der Wasch- bzw. Eluierungsflüssigkeit noch ein weiteres Reagens verbracht werden muß bzw. die jeweilige Flüssigkeit vom Volumen her

gering bemessen war, kann dieses Teilvolumen über eine mit einem Septum 110 versehene Behälteröffnung 111 verfügen.

Fig. 17 zeigt eine Variante der Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen mehreren Behältern. Diese Vorrichtung 5 kann wiederum zylinderförmig ausgebildet sein mit zwei einander gegenüberliegenden Anschlußbereichen 25, 26 für die Behälter.

Zum Unterschied zu den bisher beschriebenen Strömungskanälen 38 ist bei dieser Ausführungsvariante der Strömungskanal 38 mit mehreren Teilströmungskanälen 112 in zumindest einem der Anschlußbereiche 25, 26 ausgebildet. Diese Teilströmungskanäle 112 können, wie in Fig. 17 dargestellt, zu einem einzigen Strömungskanal 38 im zweiten Anschlußbereich 26 zusammengefaßt werden. Selbstverständlich besteht die Möglichkeit, daß diese Teilströmungskanäle 112 jeweils separat im zweiten Anschlußbereich 26 weitergeführt werden.

Der Strömungskanal 38 bzw. die Teilströmungskanäle 112 sind auch bei dieser Ausführungsvariante über das Haltemittel 67 in der Vorrichtung 5 gehaltert.

Durch die mehrfache Penetration wird einerseits ein rascherer Ablauf der in diesem Anschlußbereich 25 aus dem Behälter 1 (Fig. 17 nicht dargestellt) abfließenden Probenflüssigkeit und andererseits wird damit auch eine größere Haltekraft des Septums des Behälters 1, welches nunmehr von mehreren Penetrationsmitteln 7 penetriert wird, erreicht. Zusätzlich kann, wie in Fig. 17 dargestellt, im Bereich der Penetrationsmittel 7 eine Rückhalteinrichtung 113, z.B. in Widerhakenform, an den Strömungskanal 38 bzw. den Teilströmungskanälen 112 angeordnet sein, wodurch nach erfolgter Penetration des Septums 28 des Behälters 1 (in Fig. 17 nicht dargestellt) dem Abziehen des Behälters 1 von der Vorrichtung 5 ein größerer Widerstand entgegengesetzt wird.

Selbstverständlich können diese Rückhalteinrichtungen 113 auch bei den anderen Ausführungsvarianten der Strömungskanäle angeordnet werden.

Fig. 18 zeigt eine Ausführungsvariante des Analysekits 22, welcher für die Abtrennung der Zielsubstanz(en) mittels Zentrifugalkraft ausgebildet ist. Dazu ist in einem Zentrifugationsgefäß 114 eine Aufreinigungsvorrichtung 14 mit eingesetzter Matrix 15 eingesetzt, wobei diese Aufreinigungsvorrichtung 14 über einen Strömungskanal 38 verfügt, welcher zur Penetration eines Behälterverschlusses 115 ausgebildet ist. Der Behälter 1 bzw. 6 ist in die Aufreini-

gungsvorrichtung 14 mit der Schraubkappe 2 auf die Matrix 15 weisend eingesetzt, so daß das nicht dargestellte Septum des Behälters 1, 6 vom Strömungskanal 38 penetriert ist.

Zur Halterung der Aufreinigungsvorrichtung 14 kann diese in einem der Matrix 15 gegenüberliegenden Endbereich einen ringförmigen Steg 116, der sich in Richtung senkrecht zur Längsmittelachse 41 von dieser weg erstreckt, auf einem gleichgestalteten Steg 117 des Zentrifugationsgefäßes 114 aufliegen.

Wahlweise kann das Zentrifugationsgefäß 114 noch mit einer Verschlußeinrichtung, z.B. mit einer Schraubkappe 118, verschlossen sein.

Während der Zentrifugation wird, wie bereits ausgeführt, die Probenflüssigkeit aus dem Behälter 1, 6 über die Matrix 15 der Aufreinigungsvorrichtung 14 in das Zentrifugationsgefäß 114 abgeleitet.

Der Strömungskanal 38 kann z.B. über ein in Draufsicht gesehenes sternförmiges Haltemittel 67 in der Aufreinigungsvorrichtung 14 gehalten sein.

Bei sämtlichen Ausführungsvarianten ist es möglich, daß im Mittelbereich 27 zwischen den beiden Anschlußbereichen 25, 26 der Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen mehreren Behältern der Strömungskanal 38 mit Hilfe einer oder mehrerer Arretiervorrichtungen in einer Ausgangsposition gehalten ist. Erst nach Entriegelung dieser Arretiervorrichtung kann in der Folge der Strömungskanal 38 in Richtung der Längsmittelachse verschoben werden, so daß die Penetration der Septen 13, 28 ermöglicht wird. Diese Entriegelung kann z.B. dadurch erfolgen, daß der Behälter 1 in den Anschlußbereich 25 der Vorrichtung 5 eingeschoben wird und bei Kontakt mit dem Strömungskanal 38 und/oder dem Haltemittel 77 die Arretierung aufhebt.

Weiters ist es möglich, daß in zumindest einem der beiden Anschlußbereiche 25, 26 für die Behälter 1, 6 ein zusätzliches Dichtelement, z.B. ein Dichtring, angeordnet ist, um neben der Verbesserung der Dichtheit auch eine Erhöhung der Haltekraft, mit der der Behälter 1, 6 in diesen Anschlußbereich 25, 26 gehalten wird, durch Reibungskraft zu erhöhen.

Es ist auch möglich, die Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen mehreren Behältern zweiteilig auszuführen, wobei diese beiden Teile über eine trennbare Ver-

bindung miteinander verbunden sein können. Diese trennbare Verbindung kann, z.B. als Schraubverbindung, Bajonettverbindung, reibschlüssige Verbindung oder dgl., ausgebildet sein.

Nach der Erfindung ist es auch möglich, wie dies in Fig. 19 dargestellt ist, daß ein Behälter 119 mit einem Behälterboden 120 und einem Behältermantel 121, welche zumindest teilweise einen Innenraum 122 umgeben und der Behältermantel 121 eine Einlaßöffnung 123 aufweist, die bevorzugt dem Behälterboden 120 in Richtung einer Behälterlängsmittelachse 124 gegenüberliegend angeordnet ist, im Bereich der Einlaßöffnung 123 eine Vorrichtung 125 zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Verbindung mit einem weiteren Behälter aufweist. Diese Vorrichtung 125 kann dabei wiederum ein Haltemittel 126 aufweisen, die an einem insbesondere zylinderförmigen Vorrichtungsmantel 127 fixiert bzw. einstückig mit diesem ausgebildet ist. Das Haltemittel 126 dient zur Halterung eines Strömungskanals 128, der wiederum von einer Schutzkappe 129 aus einem elastischen, selbstverschließenden Material abgedeckt ist und ein Penetrationsmittel 130 aufweisen kann. Vorzugsweise ist eine Länge des Vorrichtungsmantels in Richtung der Längsmittelachse 124 so bemessen, daß der Strömungs-kanal 128 mit dem Penetrationsmittel 130 von diesem Vorrichtungsmantel 127 seitlich abgedeckt ist.

Im Verlauf des Vorrichtungsmantels 127 kann über eine innere Oberfläche dieses Vorrichtungsmantels 127 in Richtung auf die Längsmittelachse 124 vorragend, zumindest ein Haltelement 131, z.B. eine Rasteinrichtung etc., angeordnet sein.

Darüber hinaus kann, wie in Fig. 19 strichliert dargestellt, ein Anschlußbereich 132 von einer Verschlußeinrichtung 133, z.B. einer Kappe, beispielsweise einer Schraubkappe, verschlossen sein.

Der weitere anschließbare Behälter kann bei dieser Ausführungsvariante lösbar mit der Vorrichtung 125 verbunden werden, z.B. über einen Schraubverschluß, einen Bajonettverschluß oder dgl.

Generell ist an dieser Stelle zu bemerken, daß der Behälter 119 und/oder die Vorrichtung 125 zur Herstellung der Strömungsverbindung mit einem weiteren Behälter zumindest teilweise, entsprechend obigen Ausführungen zu den verschiedenen Ausführungsvarianten der Vorrichtung 5 zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwischen mehreren Behältern bzw. diesen

Behältern 1, 6 ausgebildet sein, wobei aus leicht verständlichen Gründen ein zweiter Anschlußbereich der Vorrichtung 125 nicht vorhanden ist.

So ist es möglich, daß im Behälterboden 120 und/oder im Behältermantel 121 zumindest eine weitere Einlaßöffnung 123 mit einer Vorrichtung 125 angeordnet ist bzw. diese Öffnung 123 durch die Vorrichtung 125 gebildet ist.

Ebenso ist es möglich, daß der Behälterboden 120 und/oder der Behältermantel 121 elastisch verformbar ausgebildet sind, um das Volumen des Behälters 119 zum Druckauf- oder -abbau entsprechend beeinflussen zu können.

Möglich ist es auch, daß der Behälterboden 120 als flüssigkeitsdicht schließender Kolben ausgebildet ist, um hier wiederum eine Volumenverminderung zu erreichen. Ebenso können natürlich in diesem Behälter 119 diverse Reagenzien bzw. Reagenzgemische, z.B. Lysepuffer, Eluierungsflüssigkeiten oder dgl., wie dies bereits oben ausgeführt wurde, vorgelegt sein.

Darüber hinaus ist es möglich, im Innenraum 122 zumindest eine Trennwand anzuordnen, um diesen Innenraum 122 in mehrere Teilvolumina zu unterteilen. Die Ausführungen zu Fig. 17 können hierzu entsprechend übertragen werden.

Der Kolben kann in zumindest einer seiner Endlagen arretierbar ausgebildet sein. Ebenso ist es möglich, diverse Verschlußelemente 70, wie z.B. Ventile, Hähne oder dgl., anzuordnen, um Strömungsverbindungen, z.B. zwischen dem weiteren, an den Behälter 119 anschließbaren Behälter oder zwischen die Teilvolumina im Innenraum 122 zu unterbrechen.

Zumindest eine weitere Öffnung, die mit einem Septum verschlossen ist, kann im Behälterboden 120 und/oder im Behältermantel 121 angeordnet sein.

Ebenso kann im Innenraum 122 zumindest eine Membran, z.B. ein Luftbalg, angeordnet sein.

Der Strömungskanal 128 kann wiederum, z.B. als Hohlnadel, mit einem Penetrationsmittel 138 ausgebildet sein.

Auch der Hohlraum zur Aufnahme zumindest eines Teils der Schutzkappe 129 kann in der Vorrichtung 125 ausgebildet sein.

Die Rasteinrichtung kann als zumindest eine Vertiefung bzw. Ausnehmung in der Innenoberfläche der Vorrichtung 125 bzw. gegenüber dieser vorspringend ausgebildet sein.

Weiters kann der Innenraum 122 evakuiert sein, wobei der Unterdruck so bemessen sein kann, daß ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen aus dem an die Vorrichtung 125 anschließbaren Behälter in den Behälter 119 gesaugt wird.

Sind weitere Vorrichtungen 125 am Behältermantel 121 und/oder Behälterboden 120 ausgebildet bzw. angeordnet, können selbstverständlich auch hier Verschlußelemente zur Unterbrechung der Strömungsverbindung angeordnet werden.

Schließlich ist es auch möglich, neben oder im Strömungskanal 128 einen Druckausgleichskanal, wie oben beschrieben, vorzusehen.

Bei sämtlichen bisher beschriebenen Ausführungsvarianten besteht die Möglichkeit, die Verbindung zwischen der Vorrichtung 5, 125 zur Herstellung der Strömungsverbindung zwischen den Behältern über andere als bisher beschriebene Mittel zu bewerkstelligen. So ist es z.B. möglich, mit Hilfe von magnetischen bzw. magnetisierbaren Materialien, beispielsweise ferromagnetischen Metallen, die einzelnen Teile miteinander zu koppeln.

Es ist zudem möglich, für den Fall, daß Behälter verwendet werden, die ein größeres Volumen an Reagens bzw. Reagenzgemisch 9 umfassen, als für einen Verfahrensschritt benötigt wird, diese Behälter mit einer Portioniereinrichtung zu versehen. Diese kann z.B. in Form eines auf diese Behälter aufgesetzten Zylinders ausgebildet sein, wobei eine Kugel im Behälter angeordnet wird, die einen Verbindungskanal zum Zylinder verschließt und diesen erst wieder freigibt, wenn der Behälter um beispielsweise 180° gedreht wird. Selbstverständlich sind andere Portioniereinrichtungen möglich.

Sämtliche Teile der einzelnen Vorrichtungen können aus Kunststoff gefertigt sein bzw. ist auch ein Materialmix, z.B. Kunststoff/Metall, möglich.

Wie bereits erwähnt, ist es vorteilhaft, für die Abtrennung von Nukleinsäuren den Durchmesser des Strömungskanals 38, 128 über Fragmentierung der Nukleinsäuren mit einem bestimmten Durchmesser auszubilden.

Der Analysekit 22 kann weiters einen Behälter zur Probenentnahme, z.B. obiges Blutprobenrörchen, umfassen. In diesem können dabei bereits erwähnte Reagenzien 9, z.B. ein Lysepuffer, ein Konservierungspuffer, Gemische daraus, vorgelegt sein.

In Fig. 20 ist eine Vorrichtung 134 zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs 135 dargestellt. Diese Vorrichtung 134 umfaßt einen Behälter 136 mit einem Innenraum 137, der zumindest teilweise von einem Behältermantel 138 begrenzt ist. Eine Behälteröffnung 139 ist mit einem Behälterverschluß 140, z.B. in Form einer Schraubkappe mit einem Gewinde 141, verschlossen.

Im Innenraum 137 ist zumindest eine Zerkleinerungseinrichtung 142, z.B. ein Messer, vorzugsweise mehrere, angeordnet, insbesondere an einer inneren Manteloberfläche 143 des Behältermantels 138 bzw. eines Behälterbodens 144 befestigt.

Diese Zerkleinerungseinrichtung 142 kann mit dem Behältermantel 138 und/oder Behälterboden 144 z.B. verklebt sein oder aber an diese angeformt sein, beispielsweise bereits während der Herstellung des Behälters 136 in das Werkzeug eingelegt werden und z.B. angespritzt werden.

Andererseits ist es möglich, diese Zerkleinerungseinrichtung 142 z.B. aus Kunststoff zu fertigen, insbesondere einstückig mit dem Behälter 136.

Der Behälter 136 ist in Form eines Zentrifugationsgefäßes, bevorzugt in Standardgröße, ausgebildet und kann auf einen Vortexierer aufgesetzt werden. Durch die bevorzugt hochtourige Bewegung, die mittels Vortexierer auf den Behälter 136 übertragen wird, wird die Probe 135 an den feststehenden Zerkleinerungseinrichtungen 142 vorbeibewegt und hierbei entsprechend zerkleinert, um in einer im Innenraum 137 wahlweise vorgelegten Flüssigkeit 145, z.B. einem Reagens bzw. Reagenzgemisch homogenisiert zu werden. Die Flüssigkeit 145 kann z.B. als Lyse und/oder Konservierungspuffer ausgebildet sein, wie bereits weiter oben beschrieben. Andere Flüssigkeiten, wie z.B. alkoholische Lösungen etc., oder aber auch destilliertes Wasser können ebenso vorgelegt werden.

Es ist weiters möglich, daß der Behälterverschluß 140 in Form eines Septums wahlweise in einer Schraubkappe gehalten ausgebildet ist, so daß die homogenisierte Probe z.B. mit der Vorrichtung 5, 125 (siehe Fig. 2 bzw. 19) zur Herstellung einer Strömungsverbindung zwi-

schen Behältern in einen weiteren Behälter transferiert werden kann. So ist es z.B. möglich, daß die Flüssigkeit 145 ein Lysepuffer ist und die Proben 135 eine Gewebeprobe sind. Während der Zerkleinerung der Gewebeprobe bzw. auch von Zellen werden Nukleinsäuren bzw. Proteine freigesetzt und können diese sofort lysiert bzw. konserviert werden. In der Folge können diese Nukleinsäuren, wie bereits erwähnt, über die Vorrichtung 5, 125 einer Aufreinigungsvorrichtung, wie bereits beschrieben, zugeführt und in dieser die Nukleinsäuren abgetrennt werden.

Alternativ bzw. ergänzend dazu zeigen die Fig. 21 und 22 Ausführungsvarianten der Vorrichtung 134 zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs, bei denen diese Vorrichtung in Form des Behälterverschlusses 140 als Schraubkappe mit Gewinde 141 (Fig. 21) bzw. als Schraubkappe mit Gewinde 141 und einem Septum 146 ausgebildet sind (Fig. 22). Bei der ersten Ausführungsvariante nach Fig. 21 dieser Vorrichtung 134 ist im Behälterverschluß 140 vorzugsweise zentral eine Behälterverschlußöffnung 147 angeordnet, durch welche eine Antriebswelle 148 für ein bewegliches Messerwerk 149 geführt und mit einer Antriebseinrichtung 150 für das Messerwerk 149, z.B. einem Motor, verbunden ist. Durch die Drehbewegung des Messerwerkes 149 und die auf dieses wirkende Fliehkraft werden Messer 151 aus ihrer Ruheposition in eine zumindest annähernd horizontale Stellung verbracht.

Bei der Ausführungsvariante nach Fig. 22 ist die Antriebswelle 148 mit einem Penetrationsmittel 152 versehen, welches beispielsweise in Form eines spitz zulaufenden nadelförmigen Rohres ausgebildet sein kann. Es wird dadurch möglich, für den Behälterverschluß 140 auf eine bereits bekannte Schraubkappe mit Septum 146 zurückzugreifen, wobei die Antriebswelle 148 dieses Septum 146 penetrieren kann, beispielsweise vom Anwender eingesetzt werden kann und an die in Fig. 22 strichliert dargestellte Antriebseinrichtung 150 angeschlossen werden kann. Dadurch wird es möglich, die Vorrichtung 140 in Modulbauweise anzubieten, wobei die Antriebswelle 148 mit dem Messerwerk 149 wiederverwendbar ausgebildet sein kann, beispielsweise aus Metall und sterilisierbar.

Selbstverständlich ist diese Ausbildung auch bei der Vorrichtung 140 nach Fig. 21 möglich. In diesem Falle ist die Antriebswelle 148 mit einem Dichtelement 153 in den Behälterverschluß 140 eingesetzt. Da jedoch dieses Einsetzen eine gewisse Praxis voraussetzt, insbesondere deswegen, da die Vorrichtungen 134 nach den Fig. 21 und 22 auf den Kopf stehend, d.h. also mit dem Behälterverschluß 140 nach unten weisend, da natürlich die in einem mit der Vorrichtung 134 verbundenen Behälter befindlichen Probe in den Bereich der Messerwerke

149 gelangen muß, verwendet werden, ist eine absolute Flüssigkeitsdichtheit erforderlich, um gegebenenfalls ein Austreten von infektiösem Material aus der Vorrichtung 134 bzw. des daran angeschlossenen Behälters zu verhindern.

Bei der Ausführungsvariante nach Fig. 22 kann entweder die Antriebswelle 148 als Strömungskanal verwendet werden, insbesondere wenn diese Antriebswelle 148 als Hohlnadel ausgebildet ist.

Andererseits besteht die Möglichkeit, daß ein eigener Strömungskanal 154 das Septum 146 zur Ableitung der homogenisierten und zerkleinerten Probe in dieser Probenflüssigkeit verwendet wird bzw. ist es möglich, die Strömungsverbindung, wie bereits erwähnt, über die erfindungsgemäße Vorrichtung 5, 125 zu einem weiteren Behälter herzustellen.

Von Vorteil ist bei dieser Vorrichtung 134, daß aufgrund der geringen Abmessungen – wie bereits erwähnt, können im wesentlichen Standardgrößen von Gefäßen, beispielsweise von Zentrifugengefäßen verwendet werden – direkt am Ort der Gewebeentnahme, z.B. im Operationssaal, aber selbstverständlich auch in einem weiterverarbeitenden Labor, die Homogenisierung und damit Stabilisierung von z.B. Nukleinsäuren oder Proteinen erfolgen kann.

Die Antriebseinrichtung 150 ist bevorzugt mit verstellbarer Drehzahl ausgebildet und es ist damit möglich, das Messerwerk 149 hochtourig zu rotieren.

Der wahlweise im Behälter bzw. in der Vorrichtung 134 vorgelegte Lysepuffer kann sowohl in fester als auch in flüssiger Form vorgelegt werden und es sei hierzu auf obige Ausführungen verwiesen. Durch die direkte Anwendbarkeit dieser Vorrichtung 134 am Ort der Gewebeentnahme ist es möglich, Nukleinsäuren sofort zu stabilisieren und vor der Degradation durch endogene bzw. exogene RNA zu schützen.

Es wird mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung 134 zur Zerkleinerung und/oder Homogenisierung von Proben biologischen Ursprungs, wie Gewebe, wiederum ein einfaches Handhaben dieser Vorrichtungen in der molekularen Diagnostik ermöglicht und gleichzeitig durch das Ermöglichen eines geschlossenen Systems zwischen Behältern die Minimierung möglicher Kontaminationsgefahr des Materials durch Fremdnukleinsäuren bewerkstelligt.

In der Anwendung kann Gewebe aus dem Operationssitus entnommen, mit Skalpel oder

Schere zerkleinert und direkt in die bevorzugt steril verpackte Vorrichtung 134 (selbstverständlich ist es möglich, sämtliche Teile des Analysekits ebenso steril zu verpacken) einzubringen, wobei in diesem ein Isolierungspuffer vorgelegt sein kann. Diese Vorrichtung 134 wird bevorzugt individuell einmal verwendet und muß nur einmal geöffnet und verschlossen werden, womit die Kontaminierung mit anderem Gewebe so gut wie ausgeschlossen wird.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können sowohl für den manuellen Einsatz als auch für den automatischen bzw. teilautomatischen Einsatz, z.B. in Labors, zumindest teilweise verwendet werden.

Der Ordnung halber sei abschließend darauf hingewiesen, daß zum besseren Verständnis des Aufbaus der erfindungsgemäßen Vorrichtungen diese bzw. deren Bestandteile bzw. des erfindungsgemäßen Behälters dieser bzw. dessen Bestandteile teilweise unmaßstäblich und/oder vergrößert und/oder verkleinert dargestellt wurden.

Die den eigenständigen erforderlichen Lösungen zugrundeliegende Aufgabe kann der Beschreibung entnommen werden.

Vor allem können die einzelnen in den Fig. 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22 gezeigten Ausführungen den Gegenstand von eigenständigen, erfindungsgemäßen Lösungen bilden. Die diesbezüglichen, erfindungsgemäßen Aufgaben und Lösungen sind den Detailbeschreibungen dieser Figuren zu entnehmen.

Bezugszeichenaufstellung

1	Behälter	41	Längsmittelachse
2	Schraubkappe	42	Verjüngung
3	Urprobe	43	Hohlraum
4	Doppelpfeil	44	Steg
5	Vorrichtung	45	Endfläche
6	Behälter	46	Schutzkappe
7	Penetrationsmittel	47	Strömungskanalendbereich
8	Doppelpfeil	48	Halteelement
9	Reagens	49	Trennelement
10	Pfeil	50	Trennelementendbereich
11	Pfeil	51	Übergangsbereich
12	Bereich	52	Nut
13	Septum	53	Endbereich
14	Aufreinigungsvorrichtung	54	Druckausgleichskanal
15	Matrix	55	Flüssigkeitsspiegel
16	Endbereich	56	Verschlußstopfen
17	Behälter	57	Stopfenoberfläche
18	Bodenbereich	58	Ringnut
19	Kreispfeil	59	Gummielement
20	Eluierungsmittel	60	Spannelement
21	Behälter	61	Strömungskanalteil
22	Analysekit	62	Strömungskanalteil
23	Innenraum	63	Federelement
24	Innenraum	64	Arretiereinrichtung
25	Anschlußbereich	65	Führungelement
26	Anschlußbereich	66	Verschlußelement
27	Mittelbereich	67	Haltemittel
28	Septum	68	Umfang
29	Zylinder	69	Vorsprung
30	Zylinder	70	Verschlußelement
31	Zylindermantel	71	Vertiefung
32	Zylindermantel	72	Durchgangsoffnung
33	Manteloberfläche	73	Verschlußkappe
34	Rasteinrichtung	74	Auffangbehälter
35	Ausnehmung	75	Septum
36	Steg	76	Restflüssigkeit
37	Ringsteg	77	Vorsprung
38	Strömungskanal	78	Ausnehmung
39	Halteinrichtung	79	Bodenbereich
40	Ausnehmung	80	Behälteröffnung

81	Spritze	121	Behältermantel
82	Haltevorrichtung	122	Innenraum
83	Behälter	123	Einlaßöffnung
84	Innenraum	124	Behältermittelachse
85	Kolben	125	Vorrichtung
86	Dichtelement	126	Haltemittel
87	Septum	127	Vorrichtungsmantel
88	Steg	128	Strömungskanal
89	Ringspalt	129	Schutzkappe
90	Waschflüssigkeitsbehälter	130	Penetrationsmittel
91	Zentrifugationsgefäß	131	Halteelement
92	Steg	132	Anschlußbereich
93	Waschflüssigkeit	133	Verschlußeinrichtung
94	Verschlußkappe	134	Vorrichtung
95	Doppelpfeil	135	Probe
96	Membran	136	Behälter
97	Versorgungsleitung	137	Innenraum
98	Behälter	138	Behältermantel
99	Innenraum	139	Behälteröffnung
100	Trennweg	140	Behälterverschluß
101	Kolbenstange	141	Gewinde
102	Behälteröffnung	142	Zerkleinerungseinrichtung
103	Kanal	143	Manteloberfläche
104	Handhabe	144	Behälterboden
105	Kammer	145	Flüssigkeit
106	Kammer	146	Septum
107	Halteelement	147	Behälterverschlußöffnung
108	Verbindungskanal	148	Antriebswelle
109	Pfeil	149	Messerwerk
110	Septum	150	Antriebseinrichtung
111	Behälteröffnung	151	Messer
112	Teilströmungskanal	152	Penetrationsmittel
113	Rückhalteeinrichtung	153	Dichtelement
114	Zentrifugationsgefäß	154	Strömungskanal
115	Behälterverschluß		
116	Steg		
117	Steg		
118	Schraubkappe		
119	Behälter		
120	Behälterboden		

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Vorbereitung einer Urprobe biologischen Ursprungs für die Bestimmung zumindest einer darin enthaltenen Komponente, wie z.B. einer Nucleinsäure oder eines Proteins, bei dem die Urprobe in einem ersten Behälter enthalten ist und zumindest ein Teil dieser Urprobe aus dem ersten Behälter in zumindest einen Reaktionsbehälter transferiert wird, wobei in zumindest einem der Reaktionsbehälter ein Reagens bzw. Reagenzgemisch zur Aufarbeitung der Urprobe bzw. der zu bestimmenden Komponente vorgelegt ist, dadurch gekennzeichnet, daß für den Transfer des zumindest einen Teils der Urprobe zumindest solange jeweils zwei Behälter zu einem geschlossenen, luftdichten System miteinander verbunden werden, bis die zu bestimmende Komponente(n) durch Reaktion mit einem Reagens bzw. Reagenzgemisch bei Raumtemperatur stabilisiert vorliegt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reagens bzw. Reagenzgemisch ausgewählt wird aus einer Gruppe umfassend einen Lysepuffer für Zellen, wie z.B. Blutzellen, einen Stabilisierungspuffer für Nucleinsäuren bzw. Proteine, einen Freisetzungspuffer, einen Konservierungspuffer bzw. die festen Salze dieser Puffer.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Abtrennung der zu bestimmenden Komponente(n) eine Aufreinigungsvorrichtung mit einer darin gehaltenen Matrix, wie z.B. eine Aufreinigungssäule, an einen Reaktionsbehälter angeschlossen wird und dieser zusammen mit der Aufreinigungsvorrichtung in einen weiteren Behälter verbracht wird oder der weitere Behälter mit der Aufreinigungsvorrichtung verbunden wird und das Reaktionsgemisch durch Einwirkung einer Kraft durch die Matrix in den weiteren Behälter verbracht wird, wobei die zu bestimmende(n) Komponente(n) von der Matrix zurückgehalten wird (werden).
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß nach der Abtrennung der zu bestimmenden Komponente(n) aus dem Reaktionsgemisch anstelle des Reaktionsbehälters ein, eine Waschflüssigkeit für die Komponente(n) enthaltender Waschbehälter an die Aufreinigungsvorrichtung angeschlossen und die Waschflüssigkeit durch Einwirkung einer Kraft durch die Matrix in den weiteren Behälter verbracht wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die zu bestimmende Komponente(n) von der Matrix mit Hilfe eines Elutionsmittels aus einem an Stelle des Re-

aktionsbehälters bzw. des Waschflüssigkeitsbehälters angeschlossenen Elutionsbehälter in einen weiteren Behälter eluiert wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als einwirkende Kraft eine durch Unter- oder Überdruck erzeugte Kraft und/oder die Zentrifugalkraft verwendet wird.

7. Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Strömungsverbindung zwischen einem Innenraum eines ersten Behälters und einem Innenraum zumindest eines weiteren Behälters, mit einem Anschlußbereich für den ersten Behälter und zumindest einen weiteren Anschlußbereich für den zumindest einen weiteren Behälter, wobei zwischen den Anschlußbereichen ein Strömungskanal angeordnet ist, sowie mit je einem Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses in den Anschlußbereichen, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest der Anschlußbereich (26) für den ersten Behälter (1) eine Halteinrichtung für die gegebenenfalls lösbare Fixierung des ersten Behälters aufweist, mit der auf den ersten Behälter (1) eine Haltekraft ausübar ist, die größer ist als die Kraft, die der weitere Behälter (6) im weiteren Anschlußbereich (25) einer Trennung vom weiteren Anschlußbereich (25) entgegenstellt.

8. Vorrichtung zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Strömungsverbindung zwischen einem Innenraum eines ersten Behälters und einem Innenraum zumindest eines weiteren Behälters, mit einem ersten Anschlußbereich für den ersten Behälter und zumindest einen weiteren Anschlußbereich für den zumindest einen weiteren Behälter, wobei zwischen den Anschlußbereichen ein Strömungskanal angeordnet ist, sowie mit je einem Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses in den Anschlußbereichen, dadurch gekennzeichnet, daß im Strömungskanal (38) ein Verschlußelement (70) angeordnet ist, mit dem die Strömungsverbindung unterbrechbar ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Verschlußelement (70) einen verdrehbaren Kanal aufweist, der in Strömungsverbindung mit dem Strömungskanal (38) verbringbar ist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (38, 128, 154) als doppelendige Kanüle ausgebildet ist, wobei die Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses (115, 140), wie z.B. eines Septums (13, 28, 75, 87,

110, 146) durch die Kanülenenden gebildet sind.

11. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Anschlußbereichen (25, 26) ein Mittelbereich (27) ausgebildet ist und der Strömungskanal (38, 128, 154) in diesem Mittelbereich (27) mit Hilfe einer oder mehrerer Arretiervorrichtungen angeordnet ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den beiden Anschlußbereichen (25, 26) ein Hohlraum (43) angeordnet ist, durch den der Strömungskanal (38, 128, 154) geführt ist und dessen Volumen so bemessen ist, daß zumindest ein Teil einer einen in den Anschlußbereich (26) vorragenden Teil des Strömungskanals (38, 128, 154) luftdicht umhüllenden, elastisch verformbaren, insbesondere im Hohlraum (43) befestigten Schutzkappe (46) aus einem durchstechbaren, selbstverschließenden elastischen Material, z.B. einen Ventilbalg, von dem Hohlraum (43) aufnehmbar ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der bzw. die Anschlußbereich(e) (25, 26) zumindest teilweise durch einen zumindest annähernden Zylindermantel (31, 32) ausgebildet ist bzw. sind, wobei gegebenenfalls ein Innendurchmesser des Zylindermantels (31, 32) so bemessen ist, daß zwischen einer Innenoberfläche des Zylindermantels (31, 32) und einer Behälteroberfläche ein Reibschlüß entsteht.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß an der Innenoberfläche des Zylindermantels (31, 32) eine Rasteinrichtung zur Aufnahme eines Teils des Behälters (1, 6, 83, 98, 136), insbesondere für einen Teil einer Kappe eines Blutabnahmeröhrchens, angeordnet ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Zylindermantel (31, 32) aus einem verformbaren Werkstoff besteht, der die äußeren Konturen des eingeschobenen Behälters (1, 6, 83, 98, 136) beim Einschieben desselben nachformt.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem ersten und dem zweiten Anschlußbereich (25, 26) im Mittelbereich (27) eine Querschnittsverjüngung (42) angeordnet ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich der Quer-

schnittsverjüngung (42) eine äußere Vorrichtungsfläche mit einer Rillung versehen ist.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß im zweiten Anschlußbereich (26) für den zweiten Behälter (6, 83, 98, 136) eine Dichteinrichtung, z.B. ein Dichtring, an einer inneren Vorrichtungsfläche angeordnet ist.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (38) verschiebbar gehalten ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (38, 128, 154) zweiteilig ausgebildet ist, wobei je ein Strömungskanalteil (61, 62) einem Anschlußbereich (25, 26) zugeordnet ist.

21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den beiden Strömungskanalteilen (61, 62) ein Federelement (63) angeordnet ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Federelement (63) eine Federkraft aufweist, die größer ist als die Kraft zur Penetration des Behälterverschlusses (115, 140), insbesondere des Septums (13, 28, 75, 87, 110, 146).

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß dem Federelement (63) eine lösbare Arretiereinrichtung (64) zugeordnet ist, die das Federelement (63) in einem vorgespannten Zustand hält.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus zumindest zwei Teilen gebildet ist, die über eine trennbare Verbindung miteinander verbunden sind.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die trennbare Verbindung als Schraubverbindung, Bajonettverbindung, reibschlüssige Verbindung oder dgl. ausgebildet ist.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (38, 128, 154) zumindest im Bereich eines Anschlußbereiches (25, 26) bzw. einer Einrichtung zur Penetration eines Behälterverschlusses mehrere, insbesondere miteinan-

der strömungsverbundene Teilströmungskanäle (112) umfaßt bzw. die Einrichtung zur Penetration eines Behälterverschlusses durch diese Teilströmungskanäle (112) gebildet ist.

27. Behälter mit einem Innenraum, der von einem Behälterboden sowie einem Behältermantel zumindest teilweise umgeben ist, wobei der Behältermantel eine Einlaßöffnung aufweist, die bevorzugt dem Behälterboden in Richtung einer Behälterlängsmittelachse gegenüberliegend angeordnet ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Einlaßöffnung (123) als Vorrichtung (125) zur Herstellung einer geschlossenen, luftdichten Verbindung mit einem weiteren Behälter ausgebildet ist oder die Vorrichtung in bzw. an der Einlaßöffnung (123) angeordnet ist, wobei diese Vorrichtung (125) einen Anschlußbereich (132) zur lösbar Befestigung eines weiteren Behälters umfaßt, wie z.B. einen Schraubverschluß, einen Bajonettverschluß, in dem ein Mittel zur Penetration eines Behälterverschlusses des weiteren Behälters angeordnet ist.

28. Behälter nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß im Behälterboden (120) und/oder im Behältermantel (121) zumindest eine weitere Öffnung mit einer Vorrichtung (125) zur insbesondere luftdichten Verbindung für einen weiteren Behälter ausgebildet ist oder die Vorrichtung (125) in bzw. an der Öffnung angeordnet ist.

29. Behälter nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälterboden (120) und/oder der Behältermantel (121) elastisch verformbar ausgebildet sind.

30. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Teil des Behälterbodens (120) als flüssigkeitsdicht schließender Kolben ausgebildet ist.

31. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß sich in dessen Innenraum ein Reagens (9) bzw. Reagenzgemisch befindet, wie z.B. ein Lysepuffer, eine Eluierungsflüssigkeit.

32. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß im Innenraum zumindest eine Trennwand angeordnet ist.

33. Behälter nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß in zumindest einem der durch die Trennwand gebildeten Teilvolumina ein verschiebbarer Kolben angeordnet ist, des-

sen maximaler Querschnitt dem Querschnitt des Teilvolumens zumindest annähernd entspricht.

34. Behälter nach Anspruch 30 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben in zumindest einer seiner Endlagen arretierbar ist.

35. Behälter nach einem der Ansprüche 30, 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, daß an dem Kolben auf der dem Teilvolumen abgewandten Seite eine hohle Kolbenstange angeordnet ist, die mit einer Kammer versehen ist.

36. Behälter nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß sich in der Kammer ein Behältnis befindet, das mit einer Matrix versehen ist.

37. Behälter nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix zur Abtrennung einer Komponente aus zumindest einem Teil der Urprobe ausgebildet ist.

38. Behälter nach Anspruch 36 oder 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix in einem Behältnis angeordnet ist, an dem sich ein Auslaß befindet.

39. Behälter nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß der Auslaß mit einer Sperreinrichtung versehen ist, die von einer den Auslaß verschließenden in diese freigebende Stellung verbringbar ist.

40. Behälter nach einem der Ansprüche 33 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß in einem dem Teilvolumen abgewandten Endbereich der Kolbenstange sich eine Vorrichtung zur Aufnahme eines weiteren Behälters befindet.

41. Behälter nach einem der Ansprüche 33 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß in einem zweiten Teilvolumen ein Reagens (9) bzw. Reagenzgemisch vorgelegt ist.

42. Behälter nach einem der Ansprüche 33 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß beide Teilvolumina miteinander durch einen Überleitkanal verbunden sind.

43. Behälter nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß der Überleitkanal durch mindestens eine Sperreinrichtung absperrbar ist.

44. Behälter nach einem der Ansprüche 33 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Teilvolumen eine Öffnung aufweist, die durch ein Septum verschlossen ist.

45. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß im Innenraum zumindest eine Membran, z.B. ein Luftbalg, angeordnet ist und über eine luftdicht verschließbare Ventilanordnung mit einem Anschlußstück für eine Speiseleitung versehen ist.

46. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (128) als Hohlnadel ausgebildet ist.

47. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß in Richtung auf den Innenraum unter dem Anschlußbereich (132) ein Hohlraum angeordnet ist, durch den der Strömungskanal (128) geführt ist und dessen Volumen so bemessen ist, daß zumindest ein Teil einer Schutzkappe (129) von diesem Strömungskanal (128) aufgenommen ist und diese insbesondere in diesem befestigt ist.

48. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß der Anschlußbereich (132) als offener Zylinder mit einem Mantel ausgeführt ist.

49. Behälter nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß der Innendurchmesser des Zylinders so bemessen ist, daß zwischen einer Innenoberfläche von dessen Mantel und dem weiteren Behälter ein Reibschluß entsteht.

50. Behälter nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß an der Innenoberfläche des Mantels des Zylinders eine Rasteinrichtung, insbesondere für die Kappe eines Blutabnahmeröhrchens, angeordnet ist.

51. Behälter nach einem der Ansprüche 48 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß der Mantel des Zylinders aus einem Werkstoff besteht, der die äußeren Konturen des weiteren Behälters beim Einschieben desselben nachformt.

52. Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal (128) verschiebbar gehalten ist.

53. Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs, umfassend einen

Behälter mit einem Innenraum, der zumindest teilweise von einem Behältermantel und einem Behälterboden begrenzt ist, dadurch gekennzeichnet, daß an einer dem Innenraum (137) zugewandten Oberfläche des Behältermantels (138) und/oder dem Behälterboden zumindest eine Zerkleinerungseinrichtung (142), z.B. ein Messer, angeordnet ist.

54. Vorrichtung zur Zerkleinerung einer Probe biologischen Ursprungs, umfassend eine Verschlußvorrichtung für einen Behälter, wie z.B. ein Blutentnahmegeräß, ein Zentrifugationsrörchen, mit einem Verschlußkörper mit einem zu verschließenden Behälter zugewandten Endbereich, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich des Endbereiches eine Zerkleinerungseinrichtung (142) angeordnet ist, wobei eine Antriebswelle (148) der Zerkleinerungseinrichtung (142) zur Verbindung mit einer Antriebseinrichtung (150), wie z.B. einem Motor, durch den Verschlußkörper geführt ist.

55. Vorrichtung nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß der Verschlußkörper zumindest teilweise aus einem selbstverschließenden Septum (146) gebildet ist.

56. Vorrichtung nach Anspruch 54 oder 55, dadurch gekennzeichnet, daß die Antriebswelle (148) als Rohr ausgebildet ist, welches gegebenenfalls an dem der Zerkleinerungseinrichtung (142) gegenüberliegenden Endbereich zur Penetration eines Septums ausgebildet ist.

57. Vorrichtung nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß der Verschlußkörper von einer Schraubkappe gehalten ist.

58. Analysekit zumindest bestehend aus einem einen ersten Innenraum umfassenden ersten Behälter, der als Sammelgefäß ausgebildet ist, insbesondere für Proben biologischen Ursprungs bzw. biologische Matrices enthaltend, wie z.B. Blut bzw. separierte Phasen daraus, einem weiteren, einen zweiten Innenraum aufweisenden Behälter, in dem zumindest ein Reagens vorgelegt ist, wie z.B. ein Lysepuffer für Zellen, wie z.B. Blutzellen, ein Stabilisierungspuffer für Nucleinsäuren bzw. Proteine, ein Freisetzungspuffer, ein Konservierungspuffer bzw. die festen Salze dieser Puffer, sowie gegebenenfalls einer Vorrichtung zur Verbindung des ersten Innenraums mit dem zweiten Innenraum, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Behälter nach einem der Ansprüche 27 bis 52 oder die Vorrichtung zur Verbindung der Innenräume nach einem der Ansprüche 7 bis 26 ausgebildet ist.

59. Analysekit nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß dieser einen dritten Be-

hälter umfaßt, in dem eine Matrix (15) enthaltend ist, an der Probenbestandteile, z.B. Nucleinsäuren, Proteine, insbesondere adsorptiv, gebunden werden.

60. Puffer zur Konservierung und/oder Freisetzung von zumindest einer Komponente aus einer Urprobe biologischen Ursprungs, z.B. einer Nukleinsäure, eines Proteins, enthaltend Ammoniumsulfat in einer Menge aus einem Bereich mit einer unteren Grenze von 10 % w/v , vorzugsweise 25 % w/v, insbesondere 30 % w/v, und einer oberen Grenze von 100 % w/v, vorzugsweise 80 % w/v, insbesondere 60 % w/v, ein chaotropes Salz in einer Konzentration ausgewählt aus einem Bereich mit einer unteren Grenze von 1 mol/l, vorzugsweise 2 mol/l, insbesondere 2,5 mol/l und einer oberen Grenze von 6 mol/l, vorzugsweise 5 mol/l, insbesondere 3,5 mol/l, und eine Puffersubstanz in einer Konzentration ausgewählt aus einem Bereich mit einer unteren Grenze von 0,1 mol/l, vorzugsweise 0,2 mol/l, insbesondere 0,25 mol/l und einer oberen Grenze von 0,5 mol/l, vorzugsweise 0,4 mol/l, insbesondere 0,3 mol/l, sowie gegebenenfalls ein Detergenz und/oder einen Komplexbildner.

61. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Analyse von Proben biologischen Ursprungs oder biologische Matrices enthaltend.

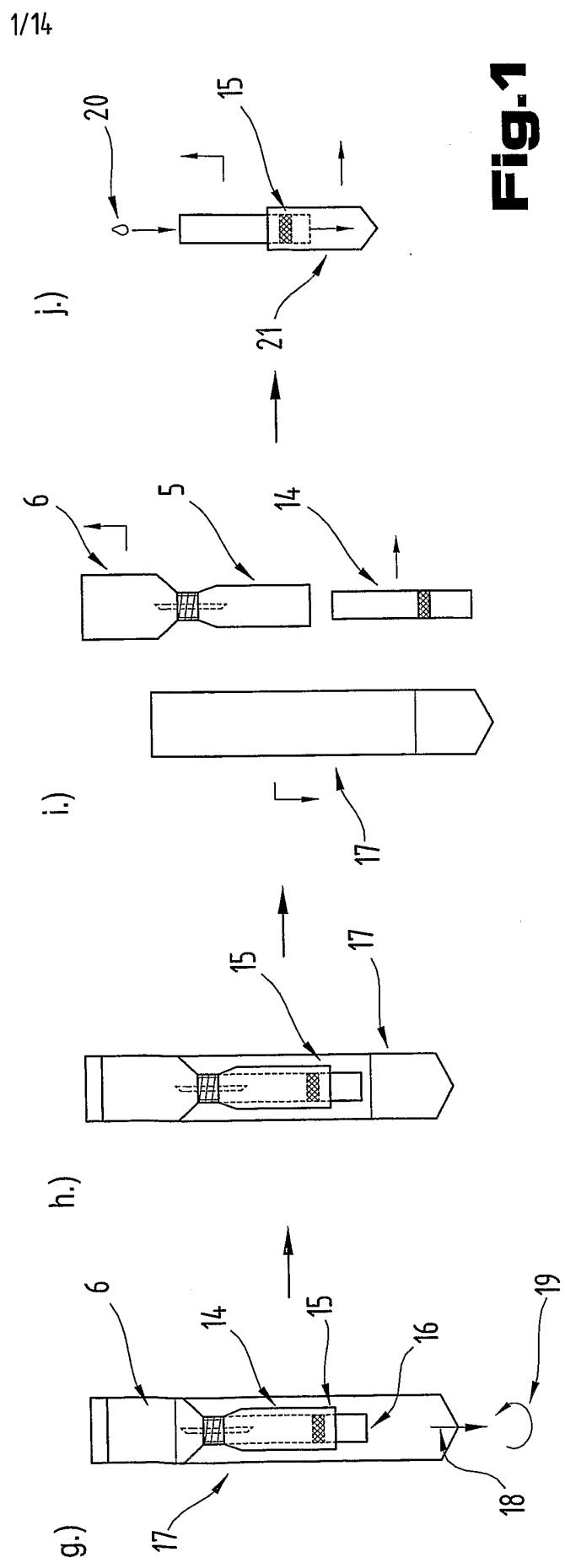
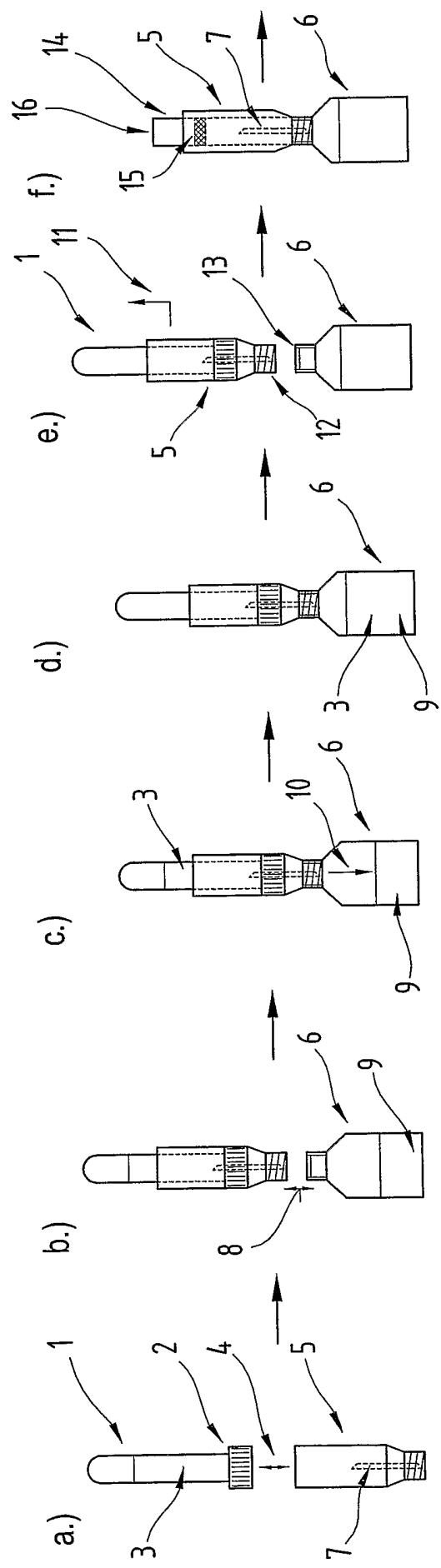
62. Verwendung der Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 26 zur Nukleinsäurebestimmung.

63. Verwendung des Behälters nach einem der Ansprüche 27 bis 52 zur Analyse von Proben biologischen Ursprungs oder biologische Matrices enthaltend.

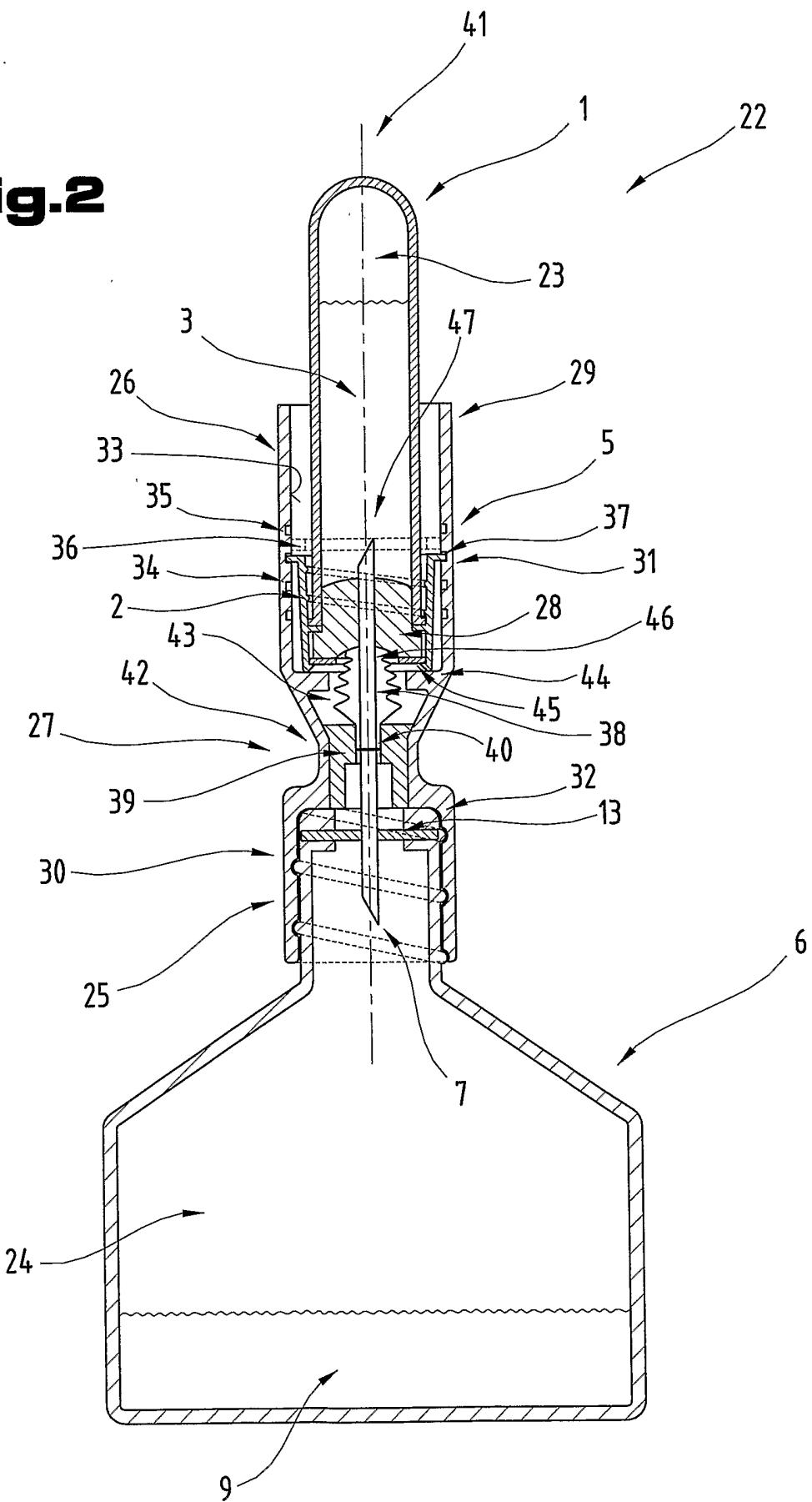
64. Verwendung des Behälters nach Anspruch 27 bis 52 zur Nukleinsäurebestimmung.

65. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 53 bis 57 zur Zerkleinerung von Geweben.

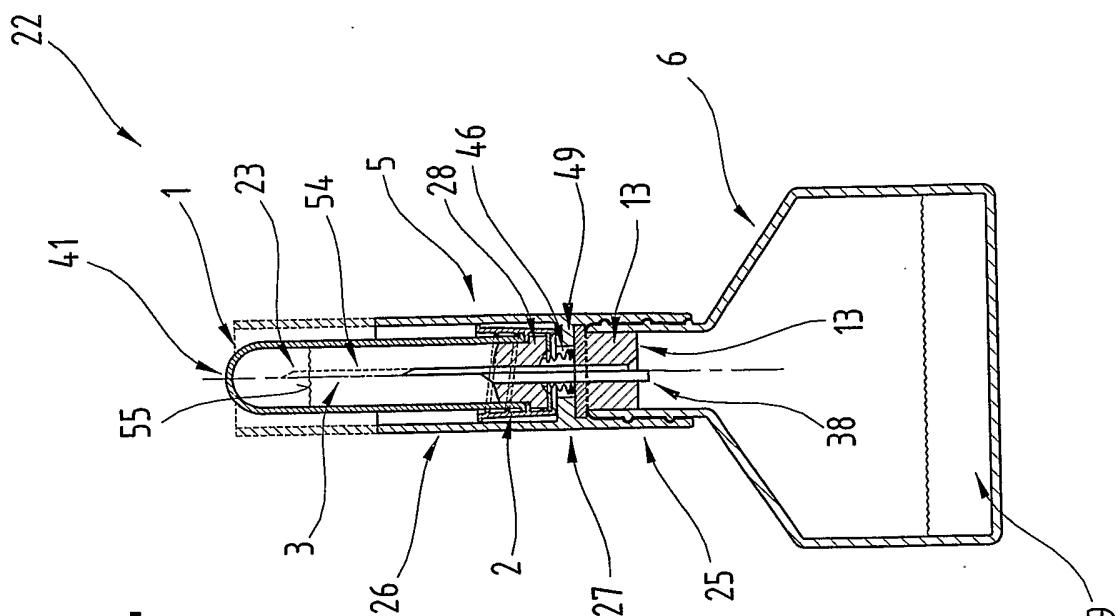
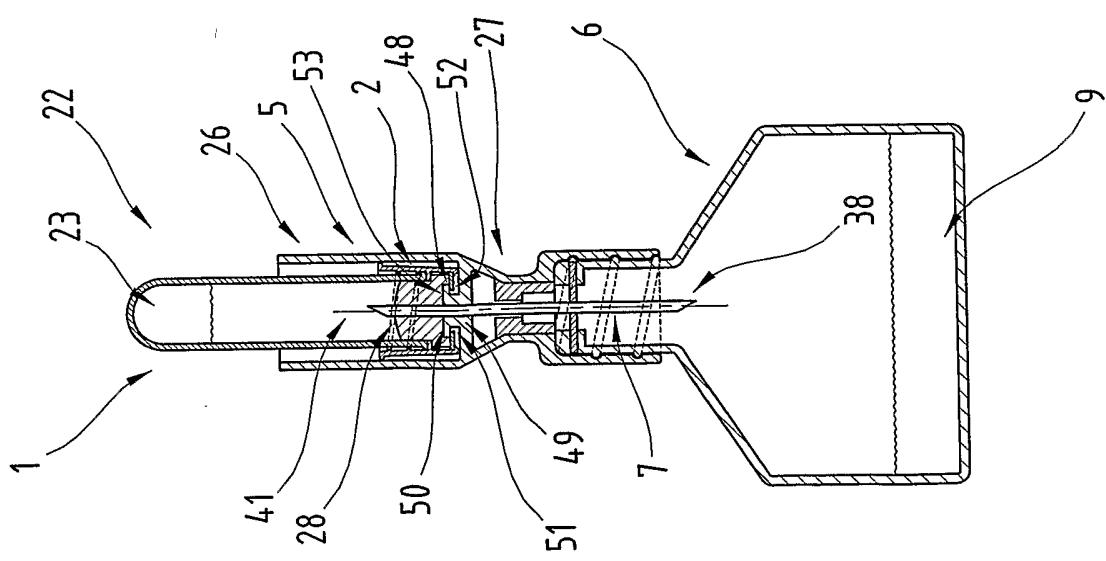
66. Verwendung des Analysekits nach Anspruch 58 oder 59 zur Analyse von Proben biologischen Ursprungs oder biologische Matrices enthaltend.

**Fig.1**

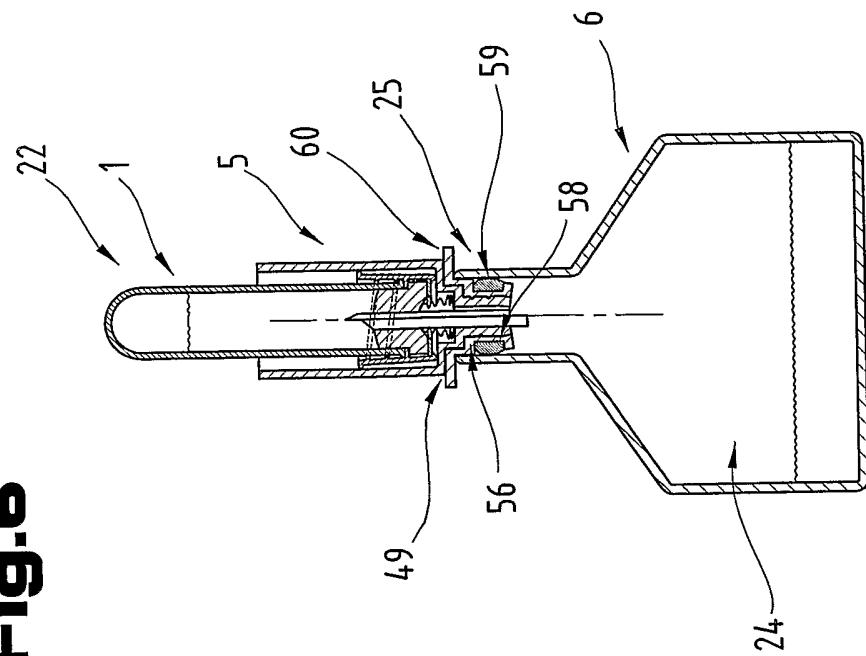
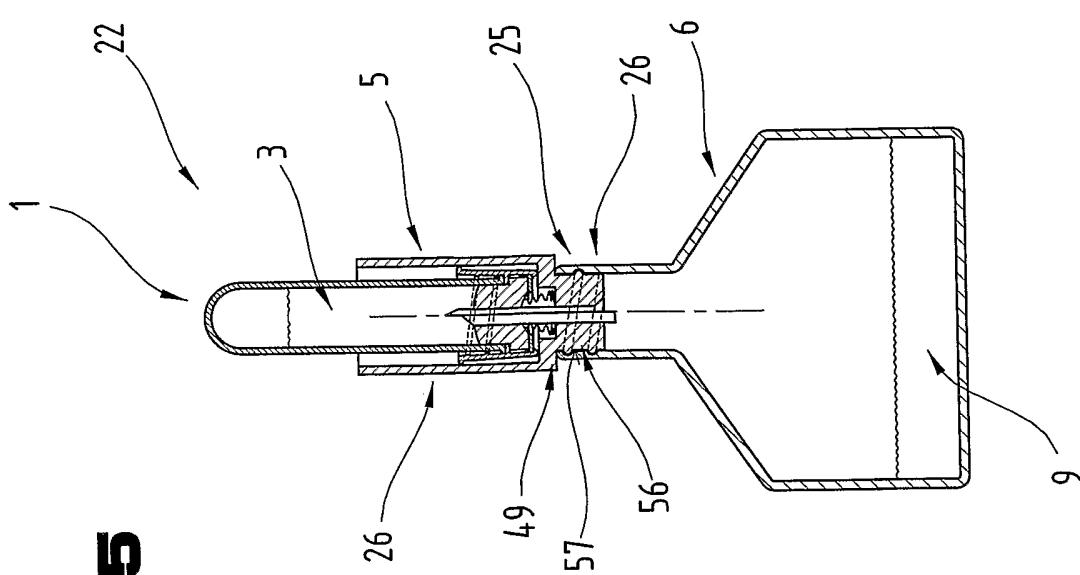
2/14

Fig.2

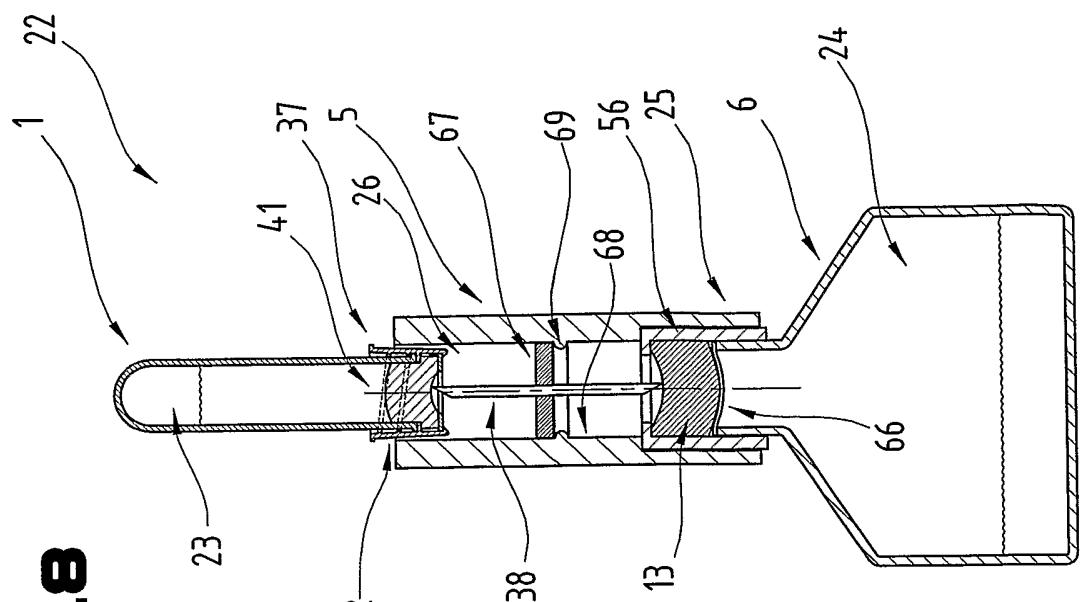
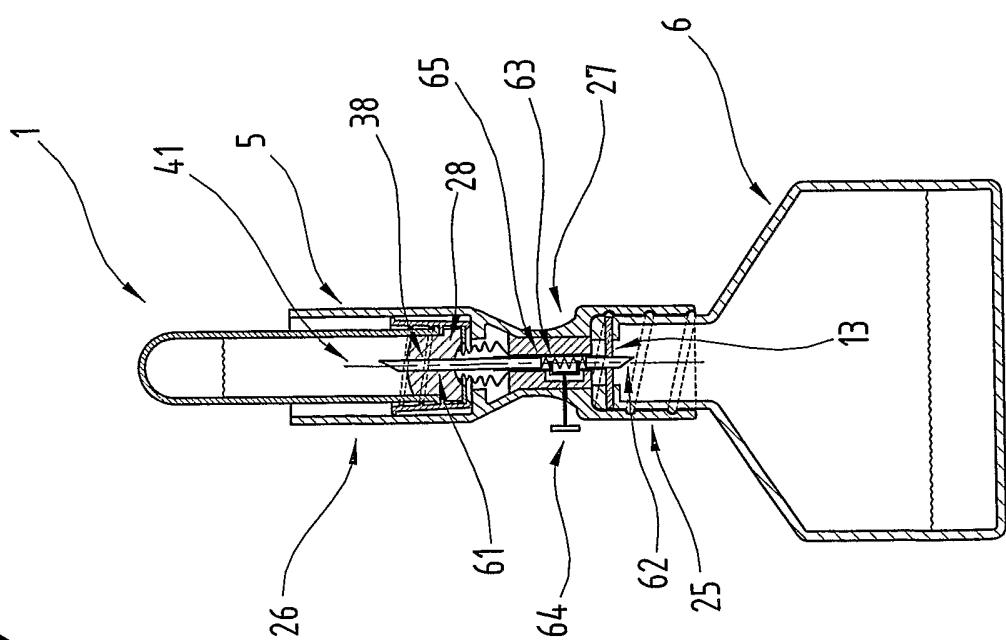
3/14

**Fig. 4****Fig. 3**

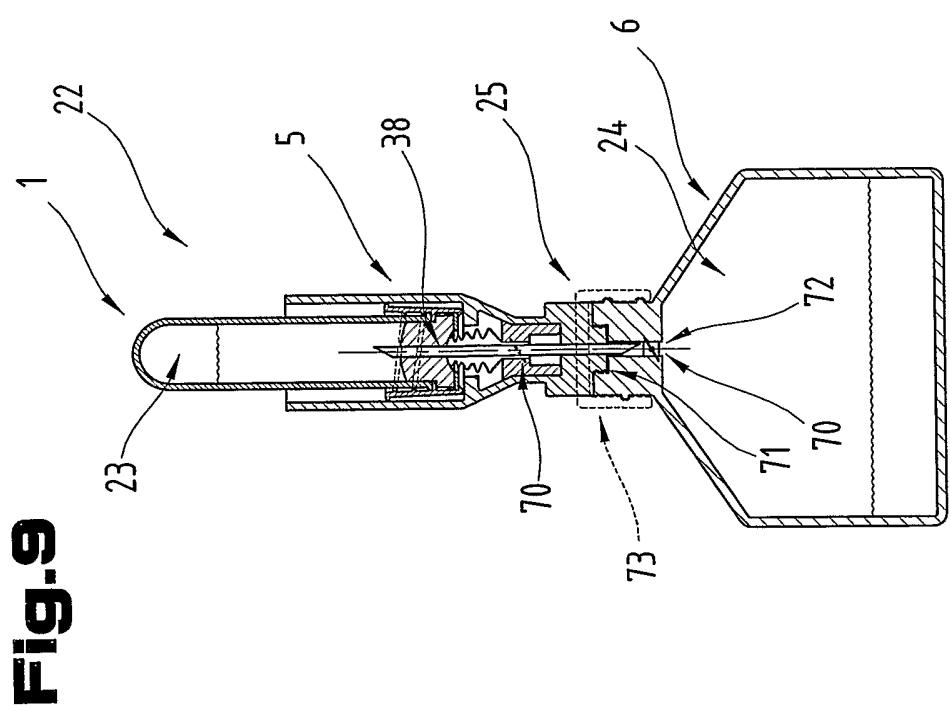
4/14

Fig.6**Fig.5**

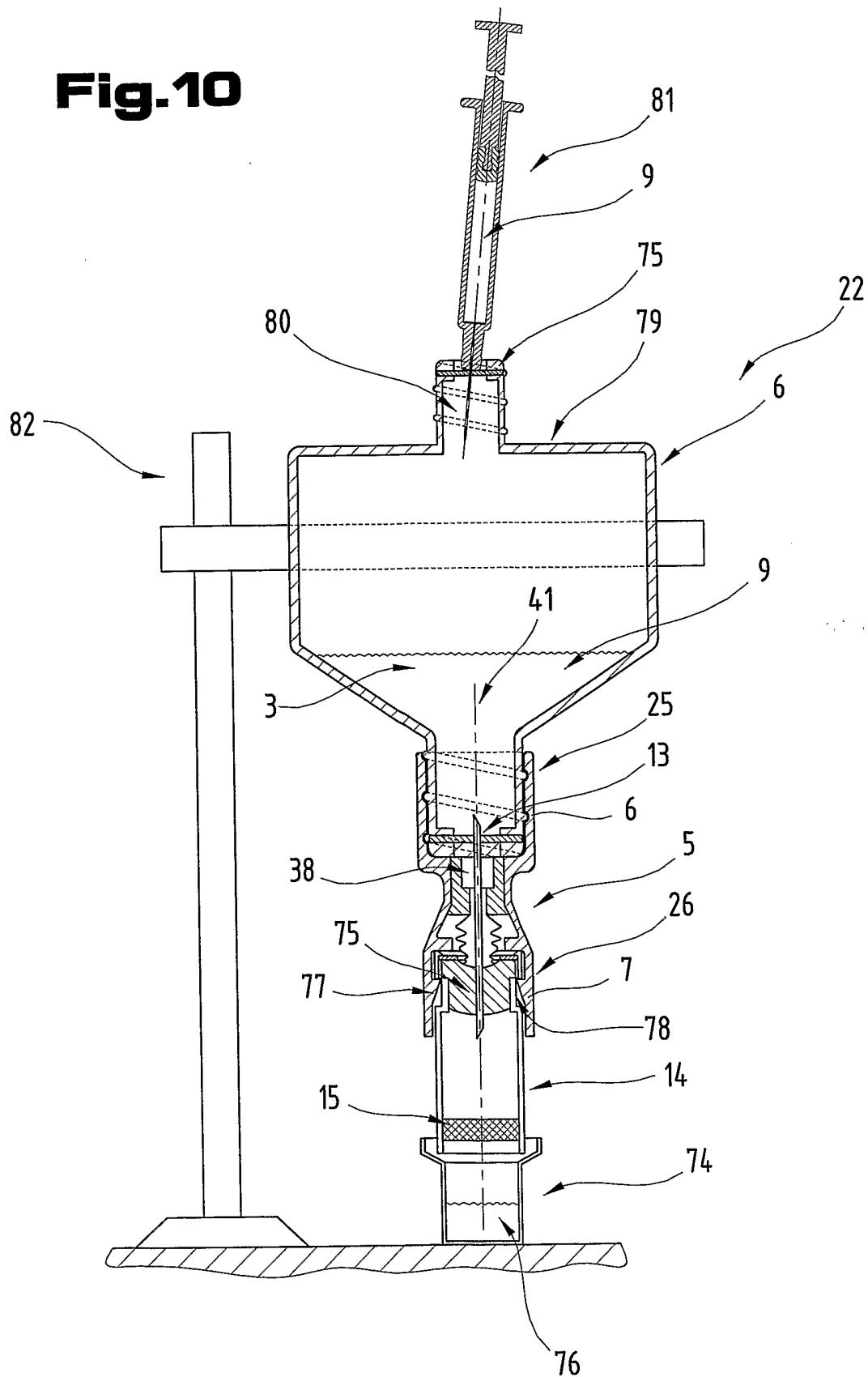
5/14

Fig.8**Fig.7**

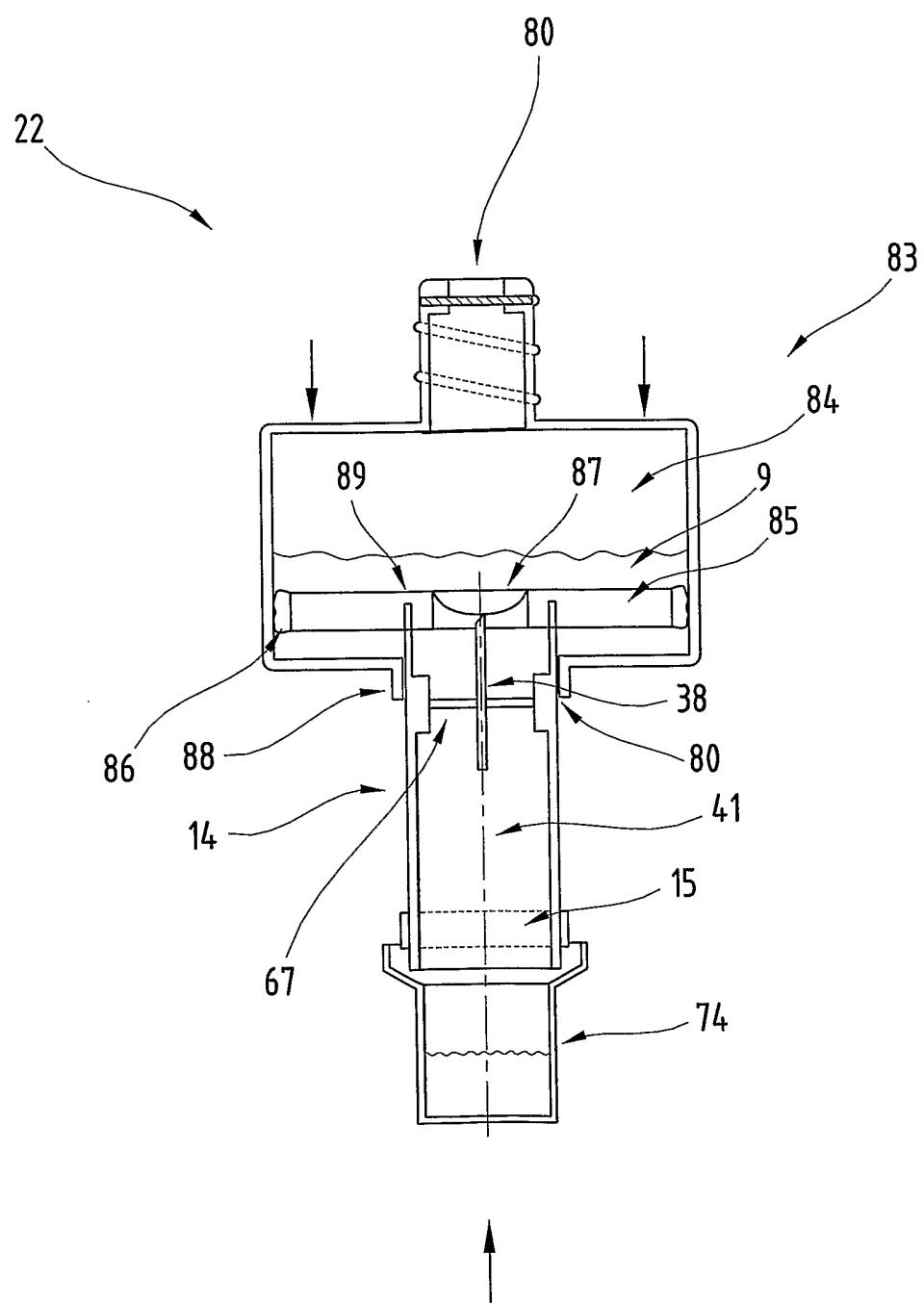
6/14



7/14

Fig.10

8/14

Fig.11

9/14

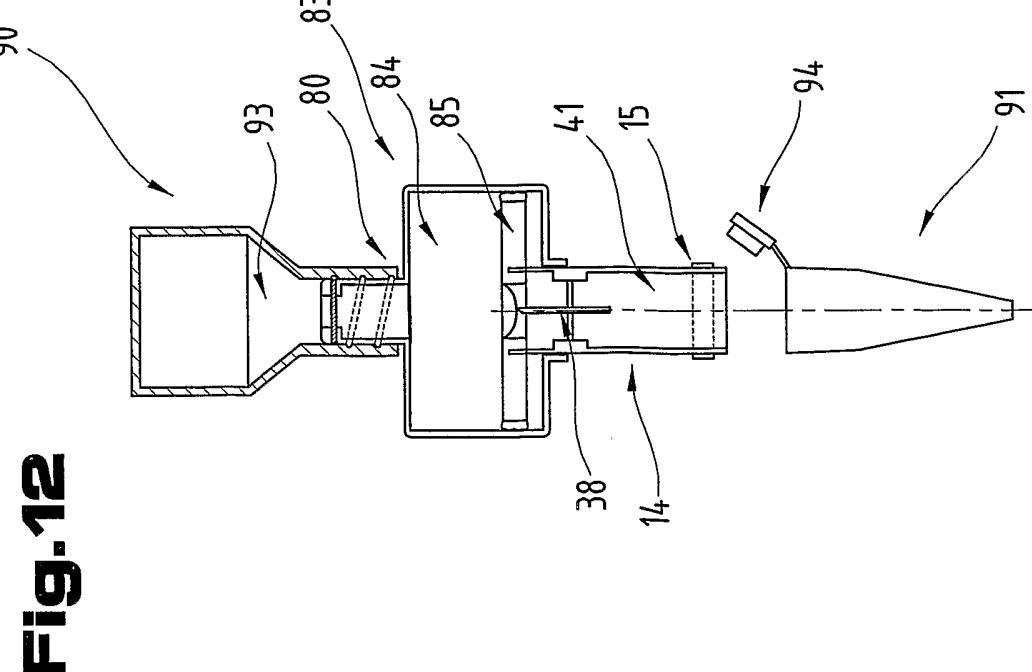
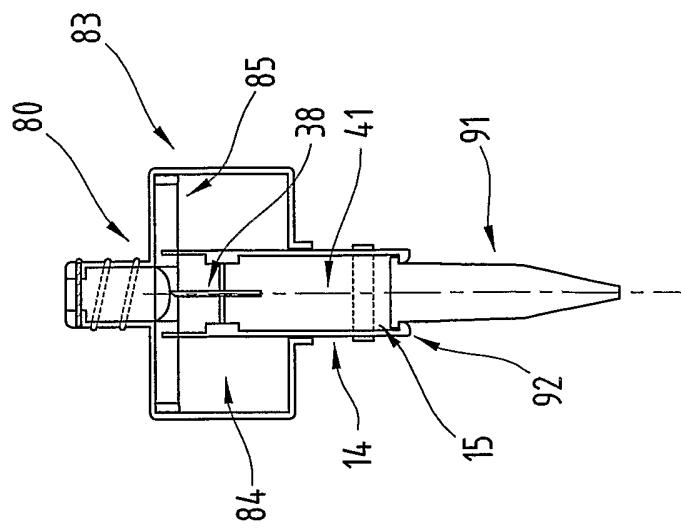
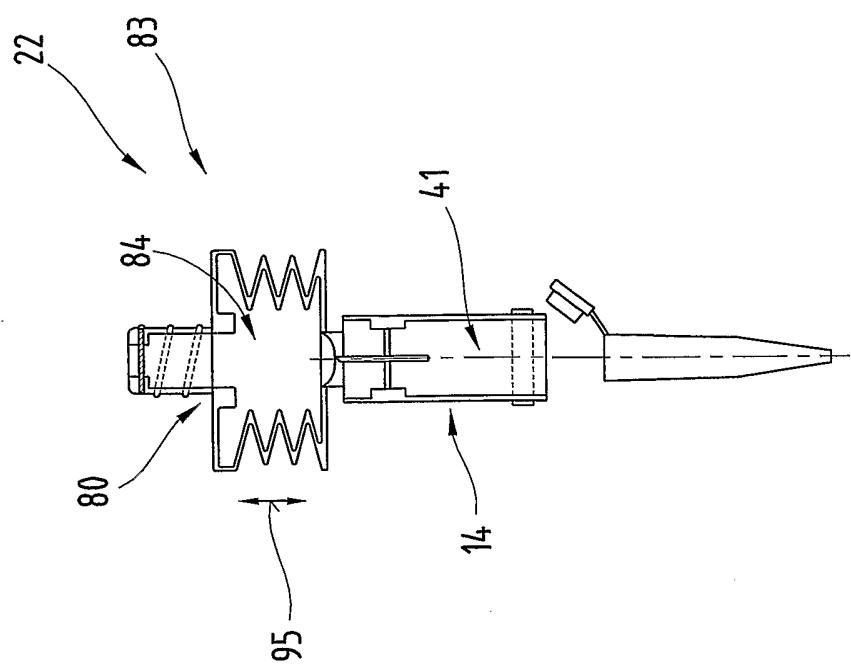
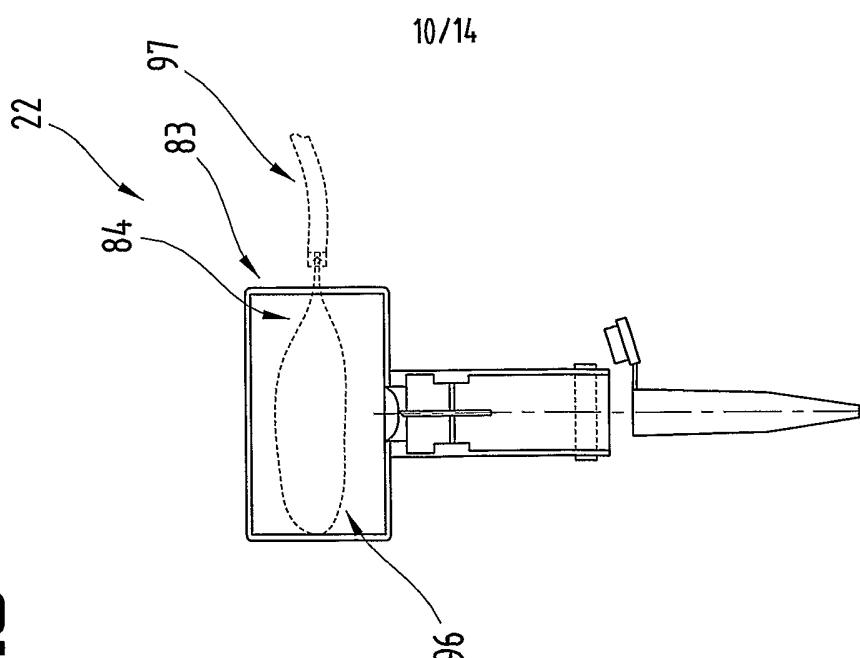
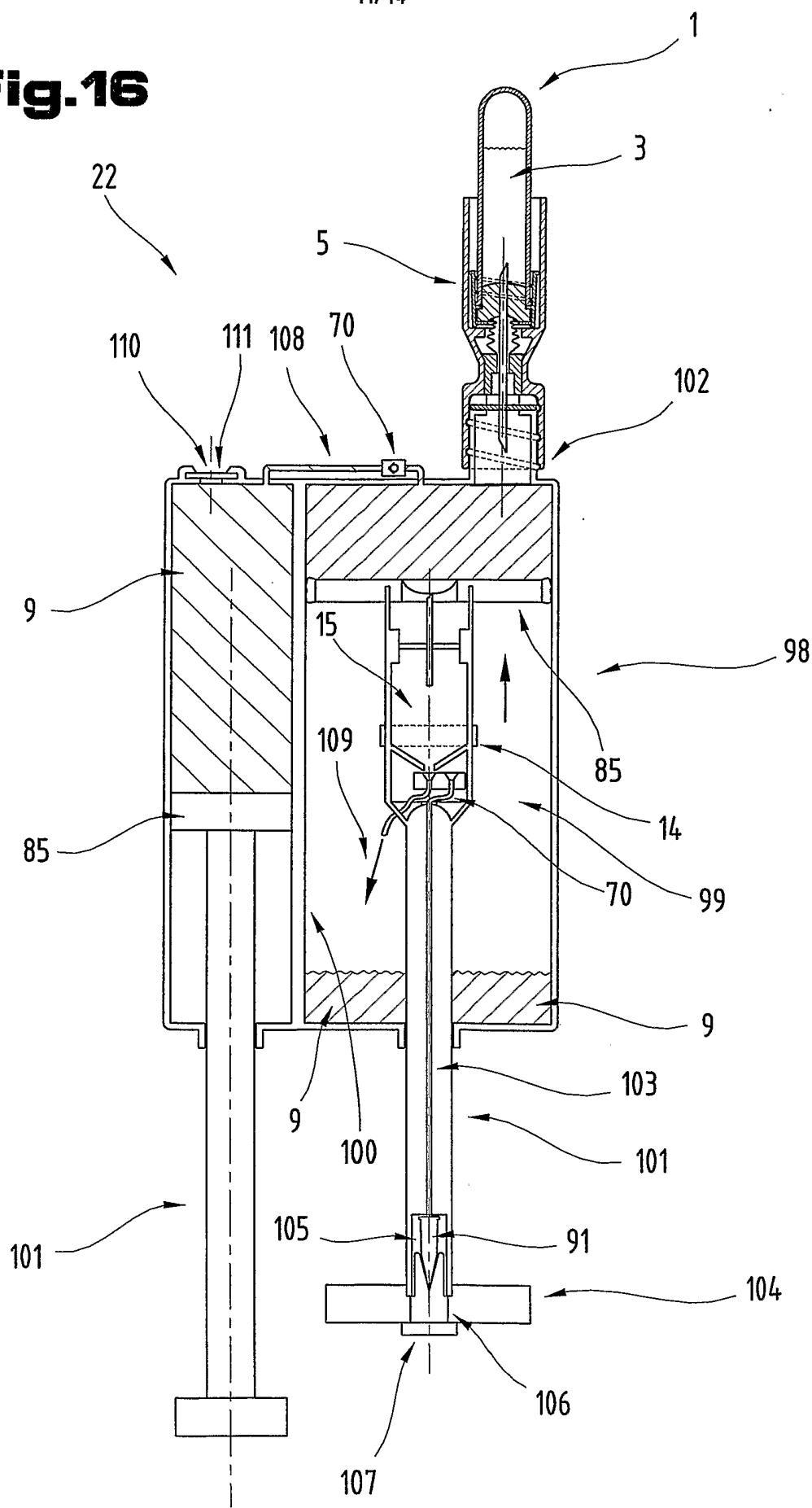
Fig.13

Fig. 14**Fig. 15**

10/14

11/14

Fig.16

12/14

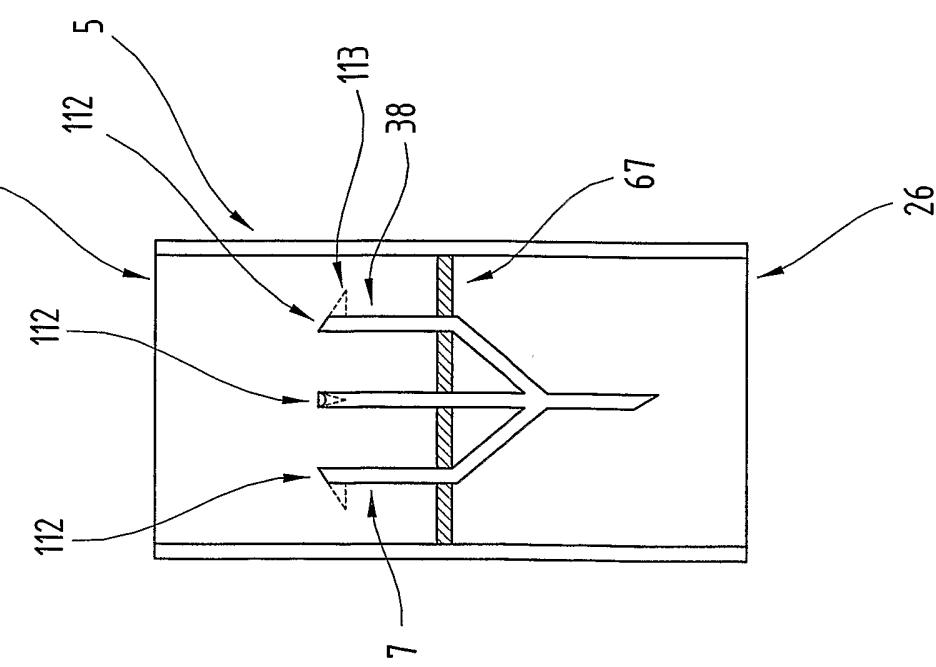
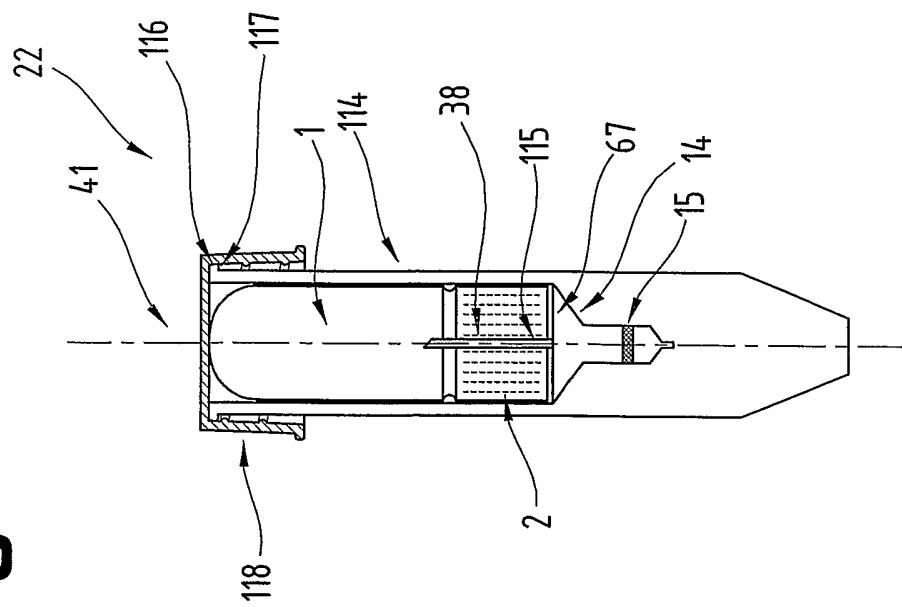
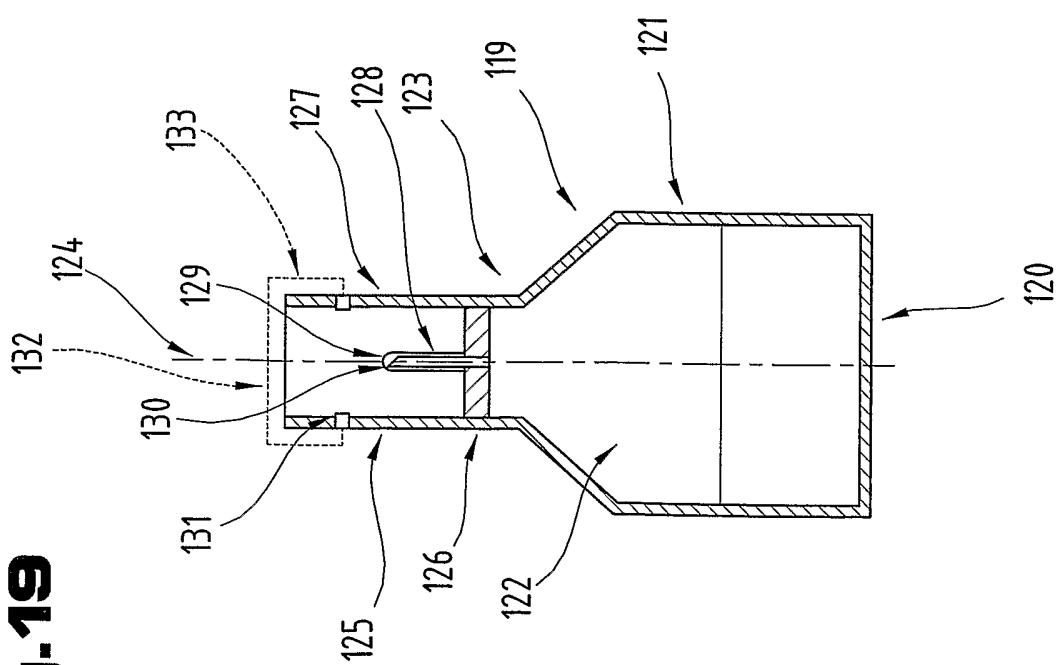
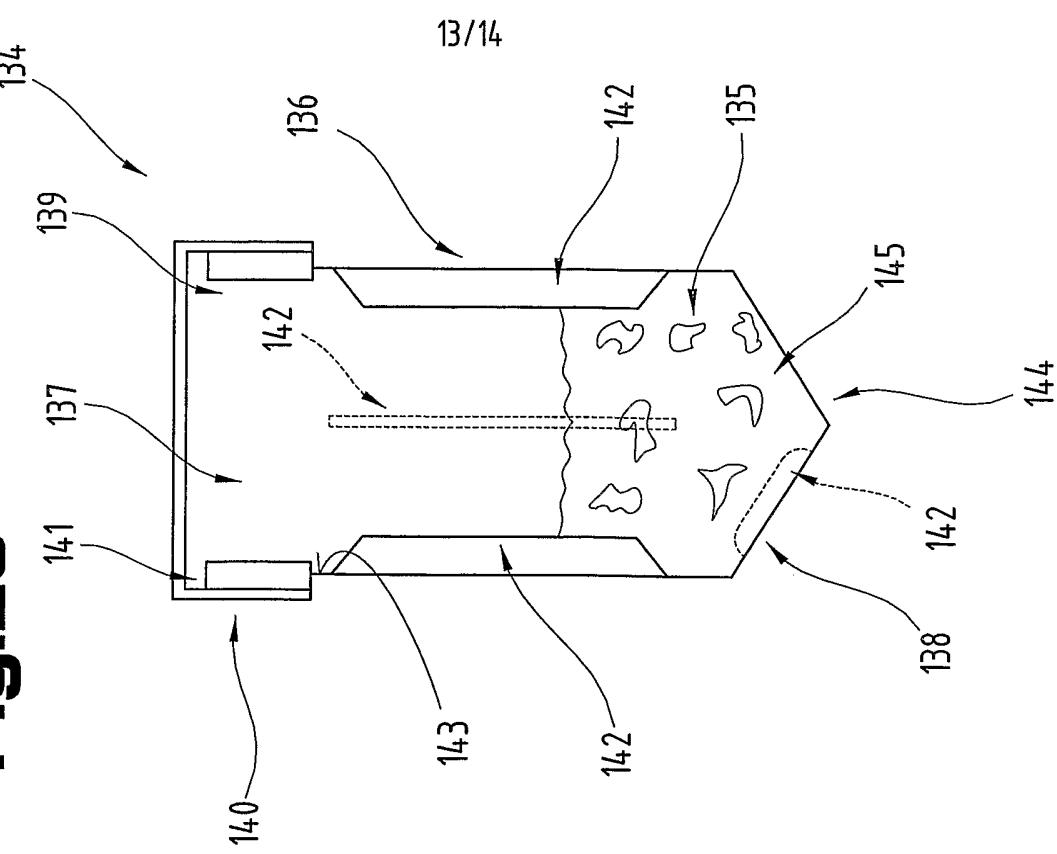
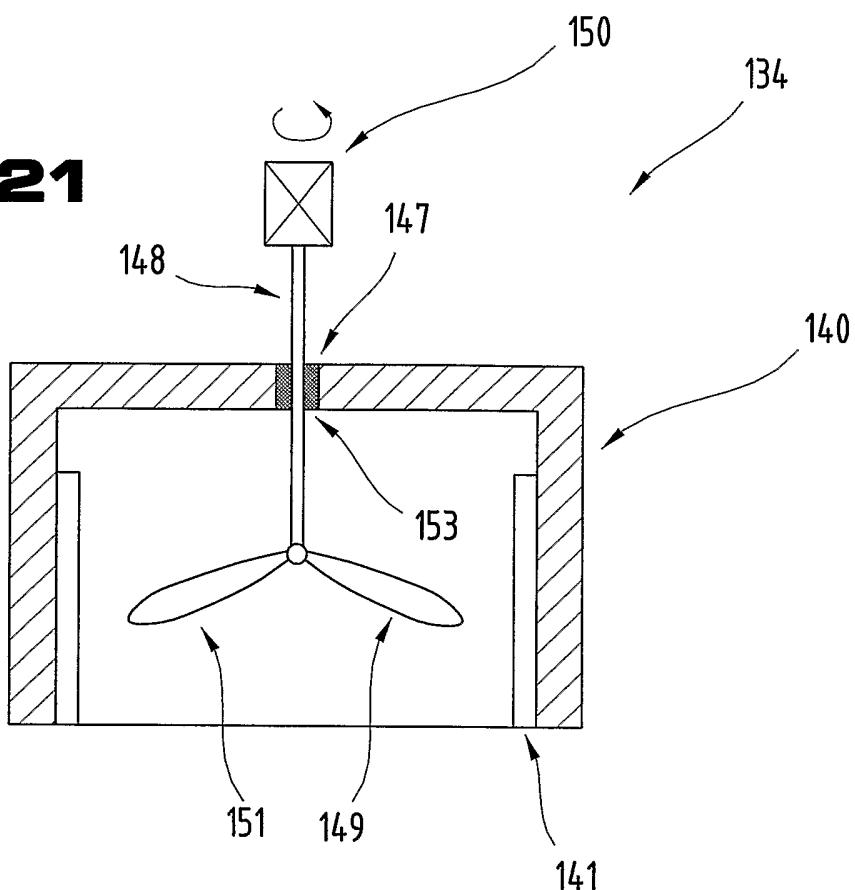
Fig.17**Fig.18**

Fig. 19**Fig. 20**

14/14

Fig.21**Fig.22**