

(12) **Übersetzung der neuen europäischen
Patentschrift**

(97) Veröffentlichungsnummer: EP 975810

(96) Anmeldenummer: 1998910143
(96) Anmeldetag: 06.01.1998
(45) Ausgabetag: 31.01.2022

(51) Int. Cl.: **C12Q 1/70** (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
A61B 19/00 (2006.01)

(30) Priorität:
06.01.1997 US 778610 beansprucht.
(97) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.02.2000 Patentblatt 00/05
(97) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
17.12.2008 Patentblatt 08/51
(97) Hinweis auf Einspruchsentscheidung:
30.10.2019 Patentblatt 19/44
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
(56) Entgegenhaltungen:
Die Entgegenhaltungen entnehmen Sie bitte der
entsprechenden europäischen Druckschrift.

(73) Patentinhaber:
Baxalta Incorporated
Bannockburn, Illinois 60015 (US)
Baxalta GmbH
6300 Zug (CH)
(72) Erfinder:
PEDDADA, LORRAINE, B.
ARCADIA, CA 91007 (US)
HELDEBRANT, CHARLES, M.
ARCADIA, CA 91006-2028 (US)
CONRAD, ANDREW, J.
LOS ANGELES, CA 90049 (US)
(74) Vertreter:
Puchberger & Partner Patentanwälte
1010 Wien (ÖSTERREICH)

(54) **VERFAHREN ZUR UNTERSUCHUNG VON BLUTPROBEN- MISCHUNGEN MITTELS PCR**

QUERVERWEIS AUF VERWANDTE ANMELDUNGEN

Diese Anmeldung ist eine Fortsetzungsanmeldung der Anmeldung Nr. 08/683,784, die am 16. Juli 1996 eingereicht wurde, die eine Teilanmeldung der Anmeldung Nr. 08/419,620 ist, die am 10. April 1995 eingereicht wurde.

5

GEBIET DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen Systeme und Verfahren zum Herstellen und Analysieren von Proben, die von Plasmaspenden genommen werden, um viruskontaminierte Spenden eindeutig zu identifizieren. Insbesondere betrifft die

10 Erfindung eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Bilden einzelner, separat verschlossener und verbundener Gefäße, die Proben desselben Plasmas aufweisen, das in der Spende enthalten ist. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Bilden anfänglicher Screeningtest-Pools aus den Gefäßen und zum Testen der Pools auf das Vorhandensein eines Virus nach einem Algorithmus zur

15 Identifizierung einzelner kontaminierter Spenden mit der geringsten Anzahl von Testzyklen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Blut-, Plasma- und biologische Flüssigkeitsspendenprogramme sind wesentliche erste

20 Schritte in der Herstellung pharmazeutischer Produkte und Blutprodukte, welche die Lebensqualität verbessern und welche verwendet werden, um Leben in einer Vielfalt traumatischer Situationen zu retten. Solche Produkte werden zur Behandlung immunologischer Störungen, zur Behandlung von Hämophilie und auch zum Aufrechterhalten und Wiederherstellen eines Blutvolumens in operativen Verfahren und

25 anderen Behandlungsprotokollen verwendet. Die therapeutische Verwendung von Blut, Plasma und biologischen Flüssigkeiten erfordert, dass Spenden dieser Materialien möglichst frei von Viruskontamination sind. Typischerweise wird eine serologische Testprobe aus jeder einzelnen Blut-, Plasma- oder anderen Flüssigkeitsspende auf verschiedene Antikörper getestet, die als Reaktion auf spezifische Viren hervorgerufen

30 werden, wie Hepatitis C (HCV) und zwei Formen des humanen Immunschwächevirus (HIV-1 und HIV-2). Zusätzlich können die serologischen Testproben auf Antigene getestet werden, die spezifische Viren markieren, wie Hepatitis B (HBV), sowie auf Antikörper, die als Reaktion auf solche Viren hervorgerufen werden. Falls die Probe hinsichtlich des Vorhandenseins entweder spezifischer Antikörper oder Antigene

35 serologisch positiv ist, wird die Spende von einer weiteren Verwendung ausgeschlossen.

Während angenommen wird, dass ein Antigentest auf bestimmte Viren, wie Hepatitis B, eng mit der Infektiosität korreliert ist, sind Antikörpertests es nicht. Es ist seit langem bekannt gewesen, dass ein Blutplasmaspender in der Tat mit einem Virus infiziert sein kann, obwohl ein Serologietest auf Antikörper, die zu diesem Virus gehören, negativ ausfällt. Zum Beispiel gibt es ein Fenster zwischen der Zeit, in der ein Spender mit einem Virus infiziert werden kann, und dem Auftreten von Antikörpern, die als Reaktion auf dieses Virus im System des Spenders hervorgerufen werden. Die Zeitdauer zwischen dem ersten Auftreten eines Virus im Blut und dem Vorhandensein nachweisbarer Antikörper, die als Reaktion auf dieses Virus hervorgerufen werden, ist als „Zeitfenster“ bekannt. Im Fall von HIV beträgt das durchschnittliche Zeitfenster ungefähr 22 Tage, während das durchschnittliche Zeitfenster für HCV auf ungefähr 98 Tage geschätzt worden ist. Deshalb können Tests, die auf den Nachweis von Antikörpern gerichtet sind, eine falsche Indikation für einen infizierten Spender geben, falls sie während des Zeitfensters durchgeführt werden, d. h. in der Zeit zwischen Virusinfektion und der Bildung von Antikörpern. Auch wenn herkömmliche Tests auf HBV sowohl Tests auf Antikörper als auch auf Antigene einschließen, haben darüber hinaus Tests durch empfindlichere Verfahren das Vorhandensein von HBV-Viren in Proben bestätigt, die in den HBV-Antigentests negativ waren.

Ein Verfahren zum Testen von Spenden, die verfügbare Antikörper- und Antigentests erfolgreich durchlaufen haben, um weiter deren Freiheit von einsetzender Viruskontamination sicherzustellen, schließt ein Testen der Spenden durch ein Polymerase-Kettenreaktions-(PCR)-Verfahren ein. PCR ist ein hochempfindliches Verfahren zum Nachweisen des Vorhandenseins spezifischer DNA- oder RNA-Sequenzen, die einem interessierenden Virus in einem biologischen Material durch Amplifizieren des Virusgenoms zugeordnet werden. Da der PCR-Test auf das Nachweisen des Vorhandenseins eines wesentlichen Bestandteils des Virus selbst gerichtet ist, kann seine Anwesenheit in einem Spender fast unmittelbar nach einer Infektion gefunden werden. Es ist deshalb theoretisch kein Zeitfenster vorhanden, während dem ein Test eine falsche Indikation einer Infektiositätsfreiheit ergeben kann. Eine geeignete Beschreibung der Methodik und der praktischen Anwendung von PCR-Tests ist im US-Patent Nr. 5,176,995 enthalten.

PCR-Tests sind jedoch sehr teuer, und da die allgemeine Spenderpopulation eine relativ kleine Anzahl PCR-positiver Spender einschließt, kann ein einzelnes Testen jeder Spende nicht kostengünstig oder ökonomisch durchgeführt werden. Daher ist ein effizientes und kostengünstiges Verfahren zum Testen großer Anzahlen von Blut- oder Plasmaspenden erforderlich, um Einheiten mit einer Viruskontamination über einem vorbestimmten Niveau auszuschließen.

Ein Verfahren zum Testen einer großen Anzahl von Plasmaspenden liegt darin, eine Anzahl einzelner Plasmaspenden zu poolen. Der Pool wird dann mittels PCR getestet, und die einzelnen Spenden, aus denen der Pool besteht, werden je nach Ergebnis des PCR-Tests entweder aufbewahrt oder entsorgt. Während die Anzahl von PCR-Tests und die damit verbundenen Kosten reduziert werden, führt dieses Verfahren zu einer wesentlichen Verschwendung eines signifikanten Teils virenfreier Spenden. Da nur eine einzige Spende mit einer Viruskontamination über einem vorbestimmten Niveau dazu führen wird, dass ein zu testender Pool PCR-positiv ist, können die restlichen Spenden, die zu einem Pool beitragen, möglicherweise einzeln PCR-negativ sein.

Angesichts der Tatsache, dass eine relativ kleine Anzahl PCR-positiver Spender in der allgemeinen Spenderpopulation vorhanden ist, ist dieses Ergebnis hochwahrscheinlich. Im herkömmlichen Pooling-Ansatz werden alle Spenden, aus denen der Pool besteht, bei einem PCR-positiven Ergebnis entsorgt, einschließlich jener Spenden, die einzeln PCR-negativ sind.

Zusätzlich werden Plasmaspenden häufig bald nach ihrem Erhalt eingefroren. Wenn Proben einzelner Plasmaspenden zum Poolen benötigt werden, muss jede Spende aufgetaut, ein Aliquot des Bluts oder Plasmas von der Spende entnommen und die Spende anschließend zur Konservierung wieder eingefroren werden. Eine Vielzahl von Gefrier- und Tauzyklen kann die Wiederherstellung der interessierenden RNA oder DNA sowie der im Plasma enthaltenen Proteine negativ beeinflussen und somit die Intaktheit des PCR-Tests negativ beeinflussen. Darüber hinaus wird jedes Mal, wenn ein Aliquot einzelner Plasmaspenden entnommen wird, um einen Pool zu bilden, die Spende einer Kontamination sowohl von der umliegenden Umgebung als auch von den zum Entnehmen des Aliquots verwendeten Geräten unterliegen. Wenn die Spende ein Virus enthält, kann sie weiter andere Spenden kontaminieren. Um ein Einführen von Viruskontaminationen in eine sonst virenfreie Spende zu vermeiden, muss das Probenahmegerät entweder nach jeder einzelnen Verwendung sterilisiert werden oder zum Entnehmen nur eines einzigen Aliquots von einer einzigen einzelnen Spende verwendet werden, und ein neues Probenahmegerät muss zum Entnehmen eines Aliquots von einer folgenden einzelnen Spende verwendet werden. Jedes dieser Verfahren schließt beachtliche Aufwendungen ein und ist ziemlich zeitaufwendig.

Demgemäß besteht ein Bedarf nach einem Verfahren und einem System zum Erhalten einer Vielzahl von Blut- oder Plasmaproben aus einzelnen Spenden, sodass bestimmte Proben gepoolt werden können, ohne die restlichen Proben zu kontaminieren. Es ist auch wünschenswert, dass das Verfahren und das System in der Lage sind, solche Pools auf schnelle und effiziente Weise zu bilden, ohne eine Fachkraft des klinischen Testlabors oder die Testlaborumgebung zu kontaminieren.

Zusätzlich ist es wünschenswert, dass das Verfahren und das System ein effizientes und kostengünstiges Testen der Blut- oder Plasmaspenden bereitstellen, um nur eindeutig PCR-positive Spenden in der geringst möglichen Anzahl von Testzyklen zu identifizieren.

5

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Es wird deshalb in der Durchführung dieser Erfindung ein kostengünstiges und wirksames Verfahren zum Herstellen und Testen von Proben aus einer Vielzahl von Blut- oder Plasmaspenden zum eindeutigen Identifizieren von Spenden, die mit einem
10 Virus infiziert sind, sowie Systeme und Vorrichtungen zum Durchführen des Verfahrens bereitgestellt.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung führt zu Blut- und Plasmaprodukten, die wesentlich sicherer sind, da man direkt im Blut- oder Plasmabestand auf Viruskontaminationen testen kann. Kostengünstige, hochempfindliche Tests können
15 sofort durchgeführt werden und kontaminierte Spenden können ohne Berücksichtigung eines Infektiositätszeitfensters identifiziert werden.

In einer Ausführungsform der Durchführung der vorliegenden Erfindung umfasst das Verfahren die Schritte des Bereitstellens einer Blut- oder Plasmaspende in einem Sammelgefäß. Ein flexibles Sammelsegment ist mit dem Gefäß verbunden und ist zur
20 Innenseite des Gefäßes offen. Das Sammelsegment wird mit Blut oder Plasma aus dem Sammelgefäß gefüllt, und ein Abschnitt des Sammelsegments wird an beiden Enden verschlossen. Der verschlossene Abschnitt des Sammelsegments wird vom Gefäß entfernt, und entweder vor oder nach dem Entfernen des verschlossenen Sammelsegments wird eine Vielzahl voneinander beabstandeter Verschlüsse in
25 Abständen entlang der Länge des Sammelsegments zwischen den verschlossenen Enden bereitgestellt. Die Segmentabschnitte in den Abständen zwischen benachbarten Verschlüssen definieren Gefäße, wobei jedes solche Gefäß eine Plasma- oder Blutprobe enthält und wobei die Abstände zwischen den Verschlüssen ein ausreichendes Volumen in jedem solchen Gefäß für die geplanten Tests bereitstellen.

In einer detaillierteren erfindungsgemäßen Ausführungsform werden einzelne
30 Plasmaspenden in einer Plasmasammelflasche gesammelt, die ein Testgefäß aufweist, das durch ein flexibles, hohles Schlauchsegment damit verbunden ist. Nach der Befüllung mit einem Spenderplasma wird die Plasmaflasche gekippt, um das Plasma in den Testbehälter und das flexible Schlauchsegment zu überführen und damit das
35 Schlauchsegment zu füllen. Das Schlauchsegment wird in Abständen entlang seiner Länge verschlossen, die Schlauchsegmentabschnitte in den Abständen zwischen den Verschlüssen definieren Beutel, von denen jeder eine Probe der Plasmaspende

enthält. Das Schlauchsegment, das in eine Reihe von Beuteln umgewandelt worden ist, wird dann von der Plasmasammelflasche abgekoppelt und eingefroren, bis es für ein Testen benötigt wird.

In einem zusätzlichen Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst das hohle Schlauchsegment eine Reihe miteinander verbundene Y-Stellen, die eine Injektionsstelle einschließen, die auf einem Schenkel des Y bereitgestellt ist, und wobei jeder Abzweigungsschenkel einer bestimmten Y-Stelle, der keine Injektionsstelle einschließt, über ein flexibles Kunststoffschlauchsegment mit der Basis der nächsten Y-Stelle in der Kette verbunden ist. Entlang der Länge jedes flexiblen Kunststoffschlauchsegments werden voneinander beabstandete Hitzeverschlüsse gebildet, welche die Y-Stellen trennen.

In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst eine Vorrichtung zum Bereitstellen einer Vielzahl von Hitzeverschlüssen entlang der Länge des Schlauchsegments, das mit der Blut- oder Plasmaspende gefüllt ist, erste und zweite sich gegenüberliegende Verschlussplatten. Jede Verschlussplatte umfasst eine Vielzahl beabstandeter erhabener Abschnitte entlang ihrer Länge, die sich mit vertieften Abschnitten abwechseln. Die erhabenen und vertieften Abschnitte der ersten Platte sind mit entsprechenden erhabenen und vertieften Abschnitten auf der zweiten Platte ausgerichtet. Die sich gegenüberliegenden Verschlussplatten werden auf ein Kunststoffschlauchsegment, das mit der Blut- oder Plasmaspende gefüllt ist, aufeinander zu bewegt, um Hitzeverschlüsse auf jenen Abschnitten des Schlauchsegments zu bilden, die zwischen den erhabenen Abschnitten komprimiert sind, und um Kammern zu bilden, die durch gegenüberliegende vertiefte Abschnitte definiert sind. Die Hitzeverschlüsse definieren eine Vielzahl einzelner und aufeinander folgender Beutel dazwischen, und jede Kammer, die durch jedes verschlossene Paar vertiefter Abschnitte definiert ist, ist dazu eingerichtet, einen Beutel aufzunehmen.

Insbesondere ist eine Vorrichtung zum Bereitstellen einer Vielzahl von Hitzeverschlüssen entlang der Länge des Schlauchsegments, das mit einer Blut- oder Plasmaspende gefüllt ist, dazu eingerichtet, als eine nachträgliche Modifikation auf einem kommerziell erhältlichen Hitzeverschlussgerät befestigt zu werden.

In noch einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform umfasst ein System zum Sammeln und Herstellen von Plasmaproben zum Testen ein Plasmasammelgefäß und einen mit dem Gefäß verbundenen hohlen Kunststoffschlauch, die beide aus Kunststoff hergestellt sind und jeweils eine in den Kunststoff eingeformte kodierte Kennzeichnung enthalten. Die kodierte Kennzeichnung ist entlang der Hauptachse des Schlauchsegments angeordnet, und der Code wiederholt sich in beabstandeten Intervallen, sodass das Schlauchsegment mit einer Vielzahl beabstandeter Verschlüsse

entlang seiner Länge versehen werden kann, um dadurch Beutel zwischen den Verschlüssen zu definieren. Die Codeintervalle der Kennzeichnungen entsprechen den Intervallen der Beutel, sodass jeder Beutel mindestens einen Zyklus des Codes enthält. Um das erfindungsgemäße Testverfahren zu beginnen, wird ein erster Beutel aus jeder

5 Gruppe von Schlauchsegmenten entfernt, die einer Vielzahl einzelner Plasmaspenden entsprechen. Ein Teil der Inhalte eines jeden solchen ersten Beutels wird entnommen, und aus den Inhalten wird in einem Gefäß ein Pool gebildet.

In einer beispielhaften erfindungsgemäßen Ausführungsform wird der erste Pool auf eine virale Indikation getestet. Wenn der erste Pool positiv auf eine virale Indikation

10 getestet wird, wird aus jedem der Schlauchsegmente, die zur Bildung des ersten Pools verwendet wurden, ein nächster oder zweiter sequenzieller Beutel entfernt. Die zweiten Beutel werden in zwei ungefähr gleiche Subgruppen geteilt, und die Inhalte einer der Subgruppenpools werden auf das Vorhandensein eines bestimmten Virus getestet. Wenn der getestete Subgruppenpool negativ auf das Virus getestet wird, wird ein

15 weiterer sequenzieller Beutel aus den entsprechenden Schlauchsegmenten, die zur Bildung der nicht getesteten Subgruppe verwendet wurden, entfernt. Die Beutel werden in zwei ungefähr gleiche Subgruppen der nächsten Generation aufgeteilt, und der Inhalt der Subgruppenbeutel wird zu Pools zusammengefasst. Einer der Subgruppenpools der nächsten Generation wird auf eine virale Indikation getestet.

20 Wenn die getesteten Subgruppenpools positiv auf eine solche virale Indikation getestet werden, wird ein Beutel aus den entsprechenden Schlauchsegmenten, die zur Bildung der getesteten Subgruppe verwendet wurden, entfernt. Das Verfahren wird wiederholt, wobei jeder positive Pool weiter in sukzessiv kleinere Subgruppen unterteilt wird, wobei jede der aufeinander folgenden Subgruppen eine Fraktion der Proben der

25 vorhergehenden positiven Subgruppe umfasst, bis der letzte Beutel, der einer einzelnen Plasmaspende entspricht, identifiziert ist.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform schließt ein zusätzliches Verfahren zum Testen einer Vielzahl von Plasmaspenden, um Spenden mit einer positiven Virusindikation in einem einzigen PCR-Testzyklus eindeutig zu identifizieren,

30 die Schritte der Definition eines n-dimensionalen Rasters ein (wobei n eine beliebige ganze Zahl von 3 bis N ist), welches interne Elemente an den Schnittpunkten jeder der n-Dimensionen des Rasters definiert. Eine Probe von jeder einer Anzahl von Plasmaspenden wird auf ein entsprechendes Element des Rasters abgebildet, wobei jede Probe durch eine Matrixnotation, X_{rcs} , definiert ist, wobei der Index der

35 Matrixelementnotation dimensionale Indizes des Rasters definiert. Aliquots werden von jeder Probe jeder der Plasmaspenden entnommen und zu Subpools zusammengefasst. Jeder Subpool schließt ein Aliquot von allen Plasmaspendenproben

Fig. 6 eine halbschematische teilweise Querschnittansicht eines Plasmabeutels zeigt, der in einer Probenahmeplatten-Probenvertiefung enthalten ist, die gemäß der vorliegenden Erfindung bereitgestellt wird;

Fig. 7 eine halbschematische perspektivische Ansicht einer Vorrichtung zeigt, die gemäß der vorliegenden Erfindung zum Zerdrücken von Probenbeuteln und Ausdrücken des Flüssigkeitsprobengefäßes darin in einen Pool bereitgestellt wird;

Fig. 8 eine halbschematische perspektivische Querschnittansicht eines Zerkleinerungszyklinders der Vorrichtung von FIG. 7 zeigt;

FIG. 9a eine halbschematische teilweise Querschnittansicht einer Siebplatte zeigt, gegen welche Proben enthaltende Päckchen zerdrückt werden;

FIG. 9b eine halbschematische Draufsicht einer Siebplatte zeigt, die radiale und konzentrische Flüssigkeitsrinnen zum Sammeln von Probenflüssigkeit aus zerdrückten Probengefäßen zeigt;

FIG. 10 eine halbschematische teilweise Querschnittansicht eines Zerkleinerungsschafts der Vorrichtung von FIG. 7 zeigt;

FIG. 11 ein Flussdiagramm zeigt, das die Testmethodik gemäß der Erfindung zum Bestimmen PCR-positiver Spender aus einem Spendenpool zeigt;

FIG. 12 ein Flussdiagramm zeigt, das eine Testsequenz gemäß der Erfindung zum Identifizieren einer einzigen PCR-positiven Spende aus einem 512 Spendenpool zeigt;

FIG. 13 ein Flussdiagramm zeigt, das eine zweite Testmethodik gemäß der Erfindung zum Nachweisen PCR-positiver Spender aus einem Spendenpool zeigt; und

FIG. 14 eine Darstellung eines 3-dimensionalen Rasters gemäß der Erfindung zeigt, welches die Definitionen der Indizes r, c und s zeigt.

25 DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Systeme, Verfahren und Vorrichtungen, die zum Testen von Blut- oder Plasmaspenden nützlich sind, um jene spezifischen Spenden zu detektieren, die eine Viruskontamination über einem vorbestimmten Niveau aufweisen. Solche kontaminierten Spenden werden dann entsorgt, um dadurch ihre Aufnahme in den Rohmaterialstrom für pharmazeutische Produkte oder ihre Transfusion in humane Patienten zu vermeiden. Die Tests zum Virusnachweis, die gemäß der Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können alle Tests sein, die anstelle von Antikörpern, die als Reaktion auf das Virus hervorgerufen wurden, direkt ein Virus nachweisen. Die Tests umfassen Polymerase-Kettenreaktions-(PCR)-Tests und andere Tests, die ausreichend empfindlich sind, um ein Virus selbst nach dem Poolen von Proben aus einer Vielzahl von Spenden direkt nachzuweisen.

In einer praktischen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Vielzahl getrennter Blut- oder Plasmaspenden bereitgestellt. Eine Blut- oder Plasmaprobe wird aus jeder Spende in ein entsprechendes flexibles, hohles Schlauchsegment entnommen. Eine Vielzahl beabstandeter Verschlüsse wird in Intervallen entlang der Länge des Schlauchsegments bereitgestellt, sodass Segmentabschnitte in den Intervallen zwischen den Verschlüssen Beutel definieren, wobei jeder Beutel eine Blut- oder Plasmaprobe enthält. Wie im Folgenden näher erläutert wird, wird gemäß der vorliegenden Erfindung eine einzigartige Methodik bereitgestellt, um Plasmaproben aus den Beuteln zu testen, nachdem die Proben zu Pools geformt wurden, um dadurch effizient und effektiv jede solche Blut- oder Plasmaspende, die mit einem Virus kontaminiert ist, nachzuweisen und zu isolieren.

FIG. 1 zeigt eine beispielhafte Ausführungsform eines Systems gemäß der Durchführung der vorliegenden Erfindung zum Durchführen der Probenahme. Das System umfasst ein standardisiertes Plasmaspendengefäß 20, das aus einem nicht reaktiven Material, wie Polyvinylchlorid (PVC), hergestellt ist. Das Spendengefäß 20 umfasst einen Deckel 22 mit zwei hohlen, gewinkelten Formstücken 23 bzw. 24, die an der oberen Oberfläche davon befestigt sind. Die Formstücke stehen mit dem Innenraum der Spendenflasche durch Öffnungen in Verbindung, die in dem Deckel 22 zu diesem Zweck vorgesehen sind. Ein flexibler, hohler Füllschlauch 26, der aus biologisch neutralem Material, wie PVC-Kunststoff, hergestellt ist, ist an dem einen Ende mit dem gewinkelten Formstück 23 verbunden und an dem anderen Ende zum Beispiel mit einer Nadel, die in einen Spender eingeführt wird, um eine Spende zu erhalten. In der dargestellten Ausführungsform wird auch ein Testgefäß 28 zum Sammeln einer Probe aus der Spende bereitgestellt, die serologisch getestet werden soll. Das Testgefäß 28 liegt im Allgemeinen in Form eines Teströhrchens vor und ist auch aus biologisch nicht reaktivem Material hergestellt. Das Testgefäß 28 weist ein eingebautes Deckelelement 30 auf, durch das Öffnungen bereitgestellt sind, um mit dem Innenraum des Testgefäßes in Verbindung zu stehen.

Ein flexibles, hohles Schlauchsegment 32, das aus biologisch nicht reaktivem Kunststoffmaterial hergestellt ist, ist mit dem Deckelelement 30 des Testgefäßes 28 und dem hohlen, gewinkelten Formstück 24 des Plasmaspendengefäßdeckels verbunden. Das Schlauchsegment 32 ist so mit dem Deckelelement 30 verbunden, dass Flüssigkeit, die das Schlauchsegment durchströmt, durch eine Öffnung in das Testgefäß 28 eintritt, die in dem Deckelelement 30 zu diesem Zweck bereitgestellt ist. Das Schlauchsegment 32 kann reibschlüssig in die Öffnung gepasst sein, darauf schallgeschweißt sein oder auf andere Weise durch Techniken, die vom Fachmann gut verstanden werden, in einem coaxialen Verhältnis an der Öffnung befestigt sein.

Im Deckelelement 30 kann auch eine zweite Öffnung bereitgestellt sein, mit der ein Lüftungsschlauch 34 auf eine dem Schlauchsegment 32 ähnliche Weise verbunden ist. Der Lüftungsschlauch 34 ist typischerweise nicht mehr als ein oder zwei Zoll lang und schließt typischerweise mit einem eingeführten, reibschlüssigen bakterienausschließenden Filter 36 ab.

In einer beispielhaften Ausführungsform wird eine Blut- oder Plasmaprobe von einem Spender abgenommen und in dem Plasmaspendengefäß 20 zur anschließenden Lagerung gesammelt, bis sie gebraucht wird. Im Fall einer Plasmaspende wird einem Spender typischerweise Blut abgenommen und durch ein kontinuierliches Zentrifugengerät geleitet, wobei rote Blutkörperchen aus der tragenden Plasmaflüssigkeit auszentrifugiert werden und dem Spender wieder zugeführt werden. Das Plasma wird dann gesammelt.

Nachdem einem Spender eine Plasmaspende abgenommen wurde und das Spendengefäß 20 gefüllt wurde, wird das Spendengefäß gekippt, um so das Flüssigkeitsniveau über das gewinkelte Formstück 24 zu heben, das mit dem Schlauchsegment 32 verbunden ist. Plasma tritt in das Schlauchsegment ein, fließt durch das Schlauchsegment und füllt das Testgefäß 28. Während des Füllens tritt Luft, die innerhalb des Testgefäßes 28 eingeschlossen ist, durch den Lüftungsschlauch 34 aus, wodurch das Testgefäß vollständig gefüllt wird. Der bakterienausschließende Filter 36 filtert alle Bakterien in der zurückgeführten Luft heraus, sodass eine Kontamination der Probe durch die umliegende Umgebung verhindert wird. Nachdem das Testgefäß gefüllt ist, kann das Plasma der Spende das Schlauchsegment 32 füllen.

In FIG. 2 wird das Schlauchsegment, nachdem die Plasmaprobe von der Spende in das Schlauchsegment 32 gezogen wurde, mit einer Hitzeschweißnaht 38 oder einem anderen geeigneten Verschlussmittel, wie einer Schallschweißnaht, an einer Stelle in der Nähe der Verbindung der Schlauchsegmente mit dem Plasmaspendengefäß verschlossen. Ein weiterer Hitzeverschluss 40 wird an dem Schlauchsegment an einer Stelle in der Nähe der Verbindung des Segments zum Testgefäß 28 angebracht. So wird ein länglicher, hohler Schlauch, der an beiden Enden verschlossen ist und eine Menge der Plasmaspende enthält, bereitgestellt.

Der gefüllte Abschnitt des Schlauchsegments 32 wird von den Plasmaspenden- und Testgefäßen entfernt, indem das Schlauchsegment durch die Mitte der Verschlüsse 38 und 40 abgeschnitten wird. Das separate Plasmaspendengefäß wird dann zum Einfrieren und Lagern entfernt, während das getrennte Testgefäß in ein Labor zur serologischen Untersuchung gebracht wird. Typischerweise werden die Inhalte auf verschiedene Antikörper getestet, die als Reaktion auf spezifische Viren, wie Hepatitis C (HCV) oder HIV-1 und HIV-2, hervorgerufen werden.

Zusätzliche Verschlüsse 42 werden auch in beabstandeten Intervalle entlang der Länge des Schlauchsegments bereitgestellt, um aufeinander folgende einzelne und verbundene Beutel zu definieren, wobei jeder geeigneterweise aus einem hohlen Schlauchsegmentabschnitt 44 besteht. Jeder solcher Abschnitt 44 enthält eine

5 bestimmte Menge Blut oder Plasma, die für den zu bildenden spezifischen Generationspool benötigt wird. Zum Beispiel können für Beutel, die für einen PCR-Test gebildet werden sollen, ungefähr 0,02 bis 0,5 ml Blut oder Plasma der Wirtsspende verschlossen werden.

Das Schlauchsegment wird so verschlossen, um 5 bis 15 einzelne und verbundene

10 Beutel bereitzustellen. Das Verschließen zum Definieren der Beutel kann entweder nach Entfernung des Schlauchsegments zwischen dem Plasmaspendengefäß und dem serologischen Testgefäß erfolgen oder vorzugsweise, während das Schlauchsegment noch an dem Plasmaspendengefäß befestigt ist, um zu vermeiden, dass ein hydrostatischer Druck aufgebaut wird. Das Verschließen kann mit jedem bekannten

15 Verfahren erfolgen, wie etwa Thermokompressionsverschließen (Hitzeverschließen), Schallschweißen oder dergleichen, solange die Länge des komprimierten und verschlossenen Bereichs ausreicht, um die verbundenen Beutel durch ein Schneiden durch die Mitte des Verschlusses voneinander zu trennen, ohne die Integrität des Beutels auf beiden Seiten zu verletzen, wie in den FIGs. 3a und 3b deutlicher zu sehen

20 ist. Eine zweite Ausführungsform des Schlauchsegments, das dazu eingerichtet ist, in Blut- oder Plasmaproben enthaltende aliquote Teile geteilt zu werden, ist in FIG. 2a gezeigt, welche eine halbschematische perspektivische Ansicht einer Ausführungsform eines Sammelschlauchsegments zeigt, das zwischen einer Plasmaspendenflasche 20 und dem Probengefäß 28 angeschlossen ist und gemäß der vorliegenden Erfindung in

25 aliquotenthaltende Teile unterteilt ist.

Das Sammelschlauchsegment 50 ist zwischen dem Deckelelement 30 des Testgefäßes 28 und dem hohlen, gewinkelten Formstück 24 des Deckels des Plasmaspendengefäßes verbunden. Das Schlauchsegment 50 umfasst geeigneterweise eine Vielzahl von Y-Stellen 51, die in Reihe durch flexible, hohle,

30 medizinische Kunststoffschlauchsegmente 52 miteinander verbunden sind. Die Y-Stellen 51 sind von der Art, die üblicherweise zur Verbindung mit einem intravenösen Infusionsset geeignet ist, und umfassen einen zylindrischen Körperteil 53 mit einer

35 durch diesen hindurch definierten Flussbahn, der an einem Ende der Flussbahn einen Auslass 54 und am anderen Ende eine Zugangsstelle 55 aufweist. Ein

Abzweiganschluss 56 ist entlang des Körpers 53 der Y-Stelle vorgesehen und beinhaltet eine Flüssigkeitsbahn, die mit der Flüssigkeitsbahn durch den Körper 53 in Verbindung steht.

Eine Y-Stelle wird mit der nächsten verbunden, indem ein flexibler, hohler, medizinischer Kunststoffschlauch 52 zwischen dem Auslassanschluss 54 an der Unterseite einer Y-Stelle und dem Abzweiganschluss 56 der nächsten Y-Stelle in der Reihe mit Lösungsmittel verklebt wird. Ein anfänglicher hohler Eingangsschlauch 57 wird mit dem Abzweiganschluss der anfänglichen Y-Stelle in der Reihe mit Lösungsmittel verklebt. Der anfängliche Eingangsschlauch 57 wird wiederum mit dem gewinkelten Formstück 24 des Plasmaspendengefäßdeckels verbunden. Die Verbindung kann durch Reibungspassung des anfänglichen Eingangsschlauchs 57 auf das gewinkelte Formstück 24, durch Schallverschweißen des Schlauchs damit oder auf andere Weise in einem coaxialen Verhältnis mit dem Formstück durch Techniken durchgeführt werden, die vom Fachmann gut verstanden werden. Darüber hinaus kann der anfängliche Eingangsschlauch 57 in einem Standard-Luer-Typ-Formstück 58 enden, das es ermöglicht, die in Reihe verbundenen Y-Stellen abnehmbar mit einem Spendengefäß zu verbinden, das am Ende des Winkelstücks 24 mit einem passenden Luer-Typ-Verbindungsteil versehen wurde.

Auf ähnliche Weise ist die terminale Y-Stelle mit einem flexiblen, hohlen terminalen Ausgangsschlauch 59 ausgestattet, der an seiner Ausgangsöffnung mit der terminalen Y-Stelle lösungsmittelverklebt wird. Dieser Schlauch kann auch an seinem entfernten Ende mit einem Standard-Luer-Typ-Formstück verbunden werden.

Ähnlich wie bei der ersten Ausführungsform beschrieben wird nach der Entnahme einer Plasmaspende von einem Spender und der Befüllung des Spendengefäßes 20 das Spendengefäß gekippt, sodass das Flüssigkeitsniveau über das mit dem Eingangsschlauchsegment 57 verbundene gewinkelte Formstück 24 angehoben wird. Plasma tritt in das Schlauchsegment ein und fließt durch die in Reihe verbundenen Y-Stellen, tritt in jede Y-Stelle durch ihren Abzweiganschluss 56 ein und fließt von der Ausgangsöffnung 54 der vorhergehenden Y-Stelle in die nächste Y-Stelle. Plasma wird umgefüllt, bis das Testgefäß 28 gefüllt ist. Nach dem Befüllen des Testgefäßes wird die Spende weiter umgefüllt, bis auch die in Reihe verbundenen Y-Stellen, die das Schlauchsegment 50 umfasst, gefüllt sind.

Nachdem die Plasmaprobe von der Spende in das Schlauchsegment 50 gezogen wurde, wird das terminale Ausgangsschlauchsegment 59 durch einen Hitzeverschluss oder eine Schweißverbindung 40a oder ein anderes geeignetes Verschlussmittel, wie eine Schallschweißverbindung, an einer geeigneten Stelle entlang seiner Länge in der Nähe der Verbindung des terminalen Ausgangsschlauchsegments mit dem Testgefäß 28 verschlossen.

Das gefüllte Schlauchsegment 50 wird vom Testgefäß entfernt, indem das terminale Ausgangsschlauchsegment 59 durch die Mitte des Verschlusses 40a vom Testgefäß

abgeschnitten wird. Falls das Schlauchsegment 50 in einem Luer-Typ-Verbindungsstück endet, wird alternativ das Schlauchsegment 50 vom Testgefäß 28 entfernt, indem der Luer getrennt wird. Ein zweiter Hitzeverschluss 38a wird an dem anfänglichen Eingangsschlauchsegment 57 an einer Stelle entlang seiner Länge in der Nähe der Verbindung des anfänglichen Segments mit dem Spendengefäß 20 angebracht. Der gefüllte Teil des Schlauchsegments 50 wird von der Plasmaspende entfernt, indem das anfängliche Eingangssegment 57 durch die Mitte des Verschlusses 38a geschnitten wird oder indem das Luer-Typ-Formstück 58, falls ein solches bereitgestellt ist, getrennt wird. Somit wird ein länglicher, hohler, beweglicher Schlauch, der an beiden Enden verschlossen ist und eine Vielzahl in Reihe miteinander verbundener Y-Stellen umfasst, bereitgestellt. Jede der miteinander verbundenen Y-Stellen enthält ein Aliquot der Blut- oder Plasmaspende.

Wie im Folgenden näher beschrieben wird, werden die Schlauchsegmente, die einen Abzweiganschluss einer vorhergehenden Y-Stelle mit einem Abzweiganschluss einer nachfolgenden Y-Stelle verbinden, auch mit Hitzeverschlüssen 42a versehen, um sequenzielle, einzelne und verbundene Probenaliquots zu definieren, die geeigneterweise jeweils eine individuelle Y-Stelle umfassen. Jede dieser Y-Stellen enthält eine bestimmte Menge Blut oder Plasma, die für die Bildung eines bestimmten Generationspools benötigt wird. Das Verschließen zur Isolierung jeder Y-Stelle kann entweder nach der Entfernung des Schlauchsegments 50 vom Plasmaspendengefäß oder während das Schlauchsegment noch befestigt ist durchgeführt werden. Vorzugsweise wird das Verschließen zur Isolierung der Y-Stellen durchgeführt, während das Schlauchsegment 50 noch an dem Plasmaspendengefäß befestigt ist, sodass die Volumenreduktion, die durch ein Abflachen eines Abschnitts des Schlauchs während des Verschlussvorgangs bewirkt wird, kein Aufbauen des inneren hydrostatischen Drucks der Probe bewirkt. Wenn das Schlauchsegment 50 mit dem Plasmaspendengefäß verbunden bleibt, kann überschüssige Flüssigkeit, die durch die Volumenreduktion des Schlauchs, die durch die Hitzeverschlüsse gebildet wird, entsteht, in das Spendengefäß zurück gedrückt werden. Überschüssiger hydrostatischer Druck, der zu einem gefährlichen Herausschießen während einer Probenahme führen kann, wird somit zuverlässig abgelassen.

Das Verschließen kann mit jedem bekannten Verfahren erfolgen, wie Thermokompressionsverschließen (Hitzeverschließen), Schallschweißen oder dergleichen, solange die Länge des Bereichs, der komprimiert und verschlossen wird, ausreicht, um die verbundenen Y-Stellen durch ein Schneiden durch die Mitte des Verschlusses voneinander zu trennen, ohne die Integrität des Schlauchsegments auf beiden Seiten des Verschlusses zu verletzen.

In den FIGs. 3a und 3b weist der Verschluss zwischen den Beuteln (42 von FIG. 2) und/oder Y-Stellen (51 von FIG. 2a) in einer bevorzugten Ausführungsform einen flachen Polsterbereich 46 auf, der einen zentralen schmalen Abschnitt 47 einschließt, durch den der Verschluss abgeschnitten oder abgerissen wird, um die verbundenen

5 Beutel zu trennen. Das Abschneiden erfolgt durch den zentralen Abschnitt, um sicherzustellen, dass jeder getrennte Beutel nach der Trennung an den komprimierten Streifenabschnitten 48 an beiden Enden verschlossen bleibt. Die Länge des Verschlusspolsters kann in Abhängigkeit von dem ausgewählten Trennungsverfahren vergrößert oder verkleinert werden. Die Trennung kann unter Verwendung eines

10 Skalpells, eines Guillotinschneidegeräts oder einer einfachen Schere erfolgen.

In FIG. 4 wird eine beispielhafte Ausführungsform einer Verschlussvorrichtung 60 gezeigt, die zum Bereitstellen von Beuteln spezifischer gewünschter Größen nützlich ist, die Mittel umfasst, um die Beutel leicht zu trennen und deren Sequenznummer entlang eines Segments zu identifizieren. Die Verschlussvorrichtung 60 umfasst

15 geeigneterweise einander gegenüberliegende erste und zweite Platten 61 bzw. 62, von denen jede eine Vielzahl erhabener Verschlusskopfabschnitte 63 aufweist, die auf den einander gegenüberliegenden Oberflächen der Platten voneinander beabstandet angeordnet sind. Die Verschlussvorrichtung 60 ist vorzugsweise so konstruiert, dass die erhabenen Verschlusskopfabschnitte 63 entlang ihrer entsprechenden Platten

20 beweglich sind, sodass der Abstand von einem erhabenen Verschlusskopfabschnitt zu einem anderen variiert werden kann. Die erhabenen Verschlussköpfe 63 können entlang der Platte so angeordnet werden, dass der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Verschlussköpfen nach und nach kleiner wird, sodass das Verschließen entlang der Länge eines Schlauchsegments in allmählich engeren

25 Abständen erfolgt. Somit können Probenbeutel mit allmählich kleinerer Größe und deshalb mit allmählich kleinerem Volumengehalt durch ein Bewegen von Paaren einander gegenüberliegender Verschlussköpfe entlang deren entsprechenden Platten zu einem gewünschten Ort gebildet werden.

Um mehrere Hitzeverschlüsse entlang der Länge des Kunststoffschlauchsegments zu

30 bilden, das mit einer Blut- oder Plasmaprobe gefüllt ist, wird das Schlauchsegment innerhalb der Verschlussvorrichtung 60 zwischen der oberen und unteren Verschlussplatte 61 bzw. 62 angeordnet. Die einander gegenüberliegenden Platten werden zueinander bewegt, wodurch die Schlauchsegmente komprimiert und verschlossen werden. Wie in FIG. 4 gezeigt, wechseln sich die vielen in Abständen

35 angeordneten erweiterten oder erhabenen Verschlusskopfabschnitte 63 entlang der Länge jeder Platte mit den vertieften Abschnitten 64 ab. Wenn die gegenüberliegenden Platten zueinander bewegt werden, um Hitzeverschlüsse auf jenen Abschnitten eines

mit einer Blut- oder Plasmaprobe gefüllten Kunststoffschlauchsegments zu bilden, die zwischen den erhabenen Verschlusskopfabschnitten 63 komprimiert werden, werden durch die gegenüberliegenden vertieften Abschnitte 64 Kammern gebildet. Die Kammern sind vorgesehen, um jene Abschnitte des Schlauchsegments aufzunehmen, die nicht komprimiert, sondern zu Beuteln geformt werden sollen. Jede Kammer, die durch jedes verschlossene Paar vertiefter Abschnitte definiert ist, ist dazu eingerichtet, einen Beutel aufzunehmen.

Ein Heizgerät 65 ist dazu eingerichtet, jeden der Verschlusskopfabschnitte der Platte zu erhitzen, damit gegenüberliegende erhabene Abschnitte einen Hitzeverschluss auf dem Schlauchsegment bilden, wenn die Verschlussvorrichtung geschlossen wird. Das Heizgerät 65 kann jeder bekannte Heizgerätyp sein, wie Heizstrahler, Induktions- oder Widerstandsheizgeräte oder dergleichen. Das Heizgerät 65 ist vorzugsweise direkt mit jedem der erhabenen Verschlussköpfe 63 verbunden, um die erhabenen Abschnitte zu erwärmen, ohne die Vertiefungen übermäßig zu erwärmen. Falls erwünscht, kann eine Isolierung bereitgestellt werden, um eine Wärmeübertragung zwischen den erhabenen Abschnitten und den Vertiefungen zu reduzieren. In einer beispielhaften Ausführungsform kann auch eine Kühlvorrichtung 66, wie Kühl- oder Strahlungslamellen, ein sich bewogender Luftstrom oder ein Kältestift, mit der Verschlussvorrichtung 60 verbunden sein. Die Kühlvorrichtung 66 ist direkt mit jedem der vertieften Abschnitte 64 verbunden, sodass die Kammern, die definiert werden, wenn sich gegenüberliegende vertiefte Abschnitte zueinander bewegen, auf einer niedrigen Temperatur gehalten werden. Blut- oder Plasmaproben, die in Beuteln enthalten sind, die während des Verschlussvorgangs innerhalb der Kammer gebildet wurden, werden somit durch die hohen Temperaturen des Hitzeverschlusses nicht beschädigt.

Der schmale Bereich (47 von FIG. 3b) durch ungefähr die Mitte des Verschlusses wird durch eine längliche Leistenstruktur 67 gebildet, die durch die Mitte des erweiterten Verschlusskopfabschnitts 64 der Verschlussplatten bereitgestellt ist. Wenn das Schlauchsegment zwischen dem oberen und unteren Verschlusskopf eingequetscht wird, drückt die Leiste 67 einen Eindruck in die obere und untere Oberfläche des Verschlussabschnitts. Die Eindrücke verengen das Kunststoffmaterial, das die Mitte des Verschlusses umfasst, und ermöglichen so ein leichtes Trennen.

In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform kann die Leiste 67 gezahnt sein, um Perforationen bereitzustellen, die in einer Richtung orthogonal zur Hauptachse des Schlauchsegments angeordnet sind. Die Perforationen ermöglichen, das Trennen einzelner und verbundener Beutel voneinander ohne die innewohnende Gefahr, beim Schneiden mit einem scharfen Gegenstand die Integrität eines Beutels durch ein

versehentliches Durchschneiden bis zum die Probe enthaltenden Bereich zu verletzen. Die Perforationen werden vorzugsweise während des Verschlussvorgangs durch ein Bereitstellen der Verschlussköpfe mit Verzahnungen bereitgestellt. Alternativ können Perforationen kurz danach durch Verwendung einer separaten Perforationsvorrichtung oder eines -werkzeugs bereitgestellt werden.

Mittel 68 werden auch bereitgestellt, um die Verschlussvorrichtung 60 zu öffnen und zu schließen, um die Verschlussplatten zusammenzupressen und dadurch Verschlüsse entlang der Länge des Schlauchsegments zu bilden. Solche Mittel sind im Stand der Technik gut bekannt und können geeigneterweise ein manuelles Gerät umfassen, das sich wie ein Hebelgriff öffnet und schließt, der an einem Trägerrahmen befestigt ist und der den Rahmen zum Beispiel um eine Drehachse bewegt. Andere geeignete Anordnungen können vertikale Führungen, Federn oder hydraulisch betriebene Kolbenpressen oder andere gebräuchliche mechanische, elektrische oder hydraulische Pressen einschließen.

FIG. 4a zeigt eine halbschematische Ansicht einer spezifische Ausführungsform einer Verschlussvorrichtung 70, die zum Bereitstellen von Thermokompressionshitzeverschlüssen in einheitlichen, voneinander beabstandeten Intervallen nützlich ist, um Beutel bestimmter gewünschter Größen zu bilden oder um miteinander verbundene Y-Stellen in einzelne Proben enthaltende Aliquots zu isolieren.

Die Verschlussvorrichtung 70 umfasst geeigneterweise eine obere und eine untere Platte 71 bzw. 72, die dazu eingerichtet sind, entlang dem Druckhebel bzw. dem Verschlussband eines kommerziell erhältlichen Impulsverschlussgeräts, wie eines der Impulsverschlussgeräte der ALINE M-Serie, hergestellt und vertrieben von der ALINE Company aus Santa Fe Springs, Kalifornien, befestigt zu werden. Die spezifische Ausführungsform, die in FIG. 4a gezeigt ist, ist ein zweiteiliger Hitzeverschlusskopf, der dazu eingerichtet ist, an ein ALINE MC-15 Impulshitzeverschlussgerät als eine Nachrüstungsmodifikation befestigt zu werden, und der ermöglicht, dass das MC-15 vorgefüllte Beutel mit Plasma zur weiteren Bearbeitung gemäß dem erfindungsgemäßen System und dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellt.

Die untere Platte 72 des Hitzeverschlusskopfs 70 besteht aus einem geeigneten starren, hitzeresistenten Material, wie laminiertes Kevlar®, hergestellt und vertrieben von der DuPont Corporation. In der gezeigten Ausführungsform ist die untere Platte 72 vorzugsweise etwa 15 Zoll lang, um auf die Montagefläche des MC-15 Impulshitzeverschlussgeräts zu passen. Die untere Platte 72 weist eine Längsaussparung 73 auf, die zentral angeordnet ist und entlang der ganzen Länge der unteren Platte 72 verläuft. Die Breite der Längsaussparung 73 beträgt ungefähr 0,2 Zoll, um einen medizinischen, standardisierten Schlauch, der typischerweise einen

äußeren Durchmesser von ungefähr 0,1875 (3/16) Zoll aufweist, in einer eingebetteten Art entlang der Länge der Aussparung aufzunehmen.

Entlang der Länge der unteren Platte 72 ist in voneinander beabstandeten Intervallen eine Vielzahl von Queraussparungen 74 bereitgestellt, die in einer Richtung orthogonal zu jener der zentralen Aussparung 73 angeordnet sind. Die Queraussparungen 74 weisen eine Breite von ungefähr 0,5 Zoll auf und zentral um 1,125 (1-1/8) Zoll beabstandet. Jede Queraussparung ist deshalb von ihren Nachbarn durch einen restlichen Block aus Plattenmaterial getrennt, der zentral durch die zentrale Längsaussparung 73 geteilt wird und der etwa 0,625 (5/8) Zoll breit ist.

Sowohl die Längs- als auch die Queraussparungen 73 bzw. 74 werden nur teilweise durch das Material der unteren Platte 72 geschnitten, wodurch ein im Wesentlichen flacher Unterbau 75 gebildet wird, der die untere Oberfläche sowohl der Längs- als auch der Queraussparungen definiert. Wenn das Gerät verwendet wird, um Hitzeverschlüsse zu bilden, wird eine Länge eines 0,1875 (3/16) standardisierten, medizinischen Schlauchs in Position entlang der Längsaussparung 73 eingefügt und ruht auf dem Unterbau 75 der unteren Platte, die als eine Trägeroberfläche während des Hitzeverschlussvorgangs dient.

Ein Heizelement 76, wie ein Nickelchrom-(NiCr)-Widerstandsdraht, ist schlangenartig von Aussparung zu Aussparung bereitgestellt und ist in Längsrichtung entlang jeder Queraussparung der unteren Platte in etwa der Mitte der Aussparung angeordnet. Wo das Heizelement 76 die Mitte der Queraussparungen 74 durchquert, wird der NiCr-Draht vor dem Kontakt mit dem wärmeempfindlichen Kunststoffschlauch geschützt, indem der Draht zum Beispiel mit einem Stück Teflon®-Band bedeckt wird. Blut- und Plasmaproben, die in den Beuteln enthalten sind, die während des Verschlussvorgangs innerhalb der Verschlussvorrichtung gebildet wurden, werden somit nicht durch die hohen Temperaturen des Hitzeverschlusses beschädigt.

Die obere Platte 71 ist auch ungefähr 15 Zoll lang und ist über der unteren Platte 72 durch den Druckhebel des MC-15 Hitzeverschlussgeräts aufgehängt. Die obere Platte 71 ist aus einem hitzeresistenten Kunststoffmaterial, wie Lexan® oder gefrästem Kevlar®, hergestellt und umfasst eine Reihe gleichmäßig beabstandeter, im Allgemeinen rechteckiger Zähne, die aus ihrer unteren Oberfläche herausragen und sich in Richtung der unteren Platte erstrecken. Die Zähne 77 sind etwa 0,5 Zoll lang und zentral um 1,125 (1-1/8) Zoll beabstandet. Demgemäß ist ersichtlich, dass jeder der Zähne 77 so dimensioniert ist, dass er in den Hohlraum passt, der durch die Queraussparungen 74 der unteren Platte 72 definiert ist. Jeder der Zähne 77 der oberen Platte 71 ist so angeordnet, um über einem entsprechenden Schnittpunkt einer Queraussparung 74 und der Längsaussparung 73 der unteren Platte 72 aufgehängt zu

werden. Somit ist jeder Zahn 77 so konfiguriert, dass er in den somit definierten Hohlraum passt, wenn die Hitzeverschlussplatten durch einen Entfernungsvorgang der MC-15 Vorrichtung zueinander geschlossen werden.

Nach dem Anordnen eines flexiblen Schlauchsegments in der Längsaussparung 73 wird die obere Platte 71 durch ein Absenken des Deckels des MC-15 Hitzeverschlussgeräts mit der unteren Platte 72 in Kontakt gebracht. Wenn der Deckel abgesenkt wird, treten die Zähne 77 der oberen Platte 71 in den Hohlraum ein, der durch die Queraussparungen 74 der unteren Platte 72 definiert ist, und treten mit dem Abschnitt des Schlauchsegments in Kontakt, der exponiert auf dem Unterbau 75 am Schnittpunkt jeder Queraussparung 74 mit der zentralen Längsaussparung 73 liegt. Strom wird dem Nickel-Chrom-Widerstandsheizdraht bereitgestellt, der bewirkt, dass das Kunststoffmaterial des Schlauchsegments weich wird. Zur gleichen Zeit wird die obere Platte 71 auf die untere Platte gepresst, wodurch Druck auf das Kunststoffmaterial aufgebracht wird, das durch das Heizelement 76 weich gemacht wird.

Nach dem Verschließen wird das Schlauchsegment an mindestens einem Ende mit einem eindeutigen Identifikationszeichen markiert, das der ursprünglichen Plasmaspende entspricht. Dies kann zum Beispiel durch Aufkleben eines Etiketts auf das Segment oder durch Aufdrucken eines mit einem Barcode versehenen Emblems direkt auf das Schlauchmaterial erreicht werden. Eine hergestellte Vertiefung 78 ist geeigneterweise auf dem Hitzeverschlussgerät 70 zum Aufnehmen und Ausrichten eines vorgedruckten Barcode-Identifikationsetiketts bereitgestellt. Ein solches Etikett wird aus einem geeigneten hitzeverschlussfähigen Material gebildet und wird mit dem Schlauchsegment an der ersten Verschlussposition zu Identifikationszwecken hitzeverschlossen. Das Schlauchsegment, das die Proben enthaltenden Beutel einschließt, wird dann zur Lagerung eingefroren.

Zurück zu FIG. 2 ist es wichtig, in der Lage zu sein, alle die verschiedenen Teile des Systems, die eine einzelne Plasmaspende umfassen, eindeutig zu identifizieren. So können in der physikalischen Struktur des Plasmasammelsystems eindeutige Identifikatoren wie kodierte Stränge, kodierte Punkte, Strichcodes oder andere mit dem eindeutigen Identifikator kodierte Strukturen platziert werden. Zum Beispiel wird in einer Ausführungsform ein kodierter Strang 37 in das Spendengefäß 20, ein kodierter Strang 39 entlang des Randes des Flaschendeckels 22, ein kodierter Strang 41 entlang der Seite des Testgefäßes 28, und ein kodierter Strang 43 in die Schlauchsegmente in beabstandeten Intervallen eingegossen. Das eindeutige Identifikationszeichen im Schlauchsegment läuft entlang der Länge der Schlauchsegmente, und der Code wird wiederholt, um eine Segmentierung der Schlauchsegmente zuzulassen, während die

Identifikationsintaktheit eines jeden so hergestellten Segments erhalten bleibt. Darüber hinaus wird jeder Teil des Spendensystems mit demselben Code identifiziert, sodass die Spendenidentität für alle Abschnitte des Systems erhalten bleibt.

Zurück zu den FIGs. 3a, 3b und 4 kann es ferner wünschenswert sein, jeden einzelnen Beutel entlang eines Segments durch einen alphabetischen oder numerischen Code zu identifizieren, der der Position des Beutels entlang der linearen Länge des ursprünglichen Schlauchsegments entspricht. Ein solcher Code kann unter Verwendung eines Stempelwerkzeugs zum Beispiel auf den zusammengepressten Abschnitt des Verschlusspolsters, das sich zwischen benachbarten Beuteln befindet, aufgedruckt werden. Ein solches Stempelwerkzeug kann ein integraler Teil der Verschlussvorrichtung sein, wie in den FIG. 4 und 4a gezeigt, sodass das Verschließen, das Bilden von Beuteln variabler Größen und das Bereitstellen schmaler oder perforierter Bereiche zur leichten Trennung sowie von Identifikationsnummern in einem einzigen wirksamen Schritt durchgeführt werden. Alternativ könnte das alphabetische oder numerische Identifikationszeichen einen Teil einer Perforationsvorrichtung oder eines -werkzeugs umfassen. Stempelwerkzeuge sind bekannt, die Mittel zum Befördern des alphabetischen oder numerischen Zeichens zu einem nächsten folgenden einschließen, sodass folgende Beutel in einem Schlauchsegment jeweils durch eine entsprechende sequenzielle Folge aus alphabetischen (a, b, c, ...) oder numerischen (1, 2, 3, ...) Zeichen identifiziert werden.

Wird ein erster Testpool aus Beuteln mehrerer Spenden hergestellt, kann deshalb ein Qualitätskontrolltest durch ein Bestätigen durchgeführt werden, dass alle Beutel, die aus jedem Schlauchsegment gepoolt werden sollen, denselben Ortscode aufweisen, zum Beispiel Nummer 1. Wird ein zweiter Testpool aus Proben derselben Spenden hergestellt, kann auf ähnliche Weise ein Qualitätskontrolltest durch das Bestätigen durchgeführt werden, dass alle Beutel, die aus jedem Schlauchsegment gepoolt werden sollen, zum Beispiel die Nummer 2 an irgendeinem Punkt auf dem zusammengepressten Abschnitt des Beutels aufweisen.

Um einen wirksamen PCR-Test einer Spende durchzuführen, wird die Serologietestprobe, die von jeder einzelnen Spende im Testgefäß 28 entnommen wird, auf verschiedene bekannte Antigene und/oder Antikörper getestet, die für spezifische Viren bezeichnend sind. Fällt eine Probe für einen oder mehrere Antigen- oder Antikörpertests positiv aus, werden die einzelne Spende und ihr entsprechendes Schlauchsegment von weiteren Tests ausgeschlossen, und beide können auf eine geeignete Weise entsorgt werden.

Schlauchsegmente, die den restlichen serologisch negativen Spenden entsprechen, werden in identifizierte Gruppen aufgeteilt, wobei jede Gruppe eine ausgewählte

Anzahl von Spenden aufweist. Wie weiter unten beschrieben wird, wird die Anzahl der Spenden pro Gruppe durch die Sensitivität der spezifischen hochempfindlichen Tests, wie eines PCR-Tests, die erwartete Konzentration der interessierenden Virus-RNA oder -DNA in der Plasmaprobe und die erwartete Häufigkeit einer PCR-positiven Probe innerhalb der allgemeinen Spenderpopulation bestimmt. Zum Beispiel ist es für den Nachweis des Hepatitis-C-Virus, der die interessierende RNA enthält, in einer Population von Plasmapherese-Wiederholungsspendern angebracht, Proben von 100 bis 700 einzelnen Spenden zusammenzufassen. Für eine Population, in der eine Viruskontamination häufiger auftritt, können kleine Pools von zwischen 50 und 100 einzelnen Spenden geeignet sein.

Eine erfindungsgemäße Ausführungsform eines Verfahrens zur Herstellung eines PCR-Testpools wird nun in Verbindung mit den FIGs. 5 und 6 beschrieben. Eine Probenahmeplatte 80 wird bereitgestellt, die in der Anwendung im Allgemeinen einer Titerplatte ähnlich ist, aber gemäß der Durchführung der Erfindung konfiguriert ist. Die Probenahmeplatte 80 ist so konfiguriert, dass sie im Allgemeinen halbzylindrische Probenvertiefungen 81 enthält, die horizontal auf der Platte in einer im Allgemeinen regelmäßigen Anordnung angeordnet sind. Eine geeignete Probenahmeplatte, die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet wird, weist 64 solche Probenvertiefungen auf, die in einer 8x8, Zeile/Spalte, rechteckigen Form angeordnet sind. Eine Deckplatte 82 mit ungefähr denselben Außenmaßen wie die Probenahmeplatte 80 ist ebenfalls vorgesehen. Die Deckplatte 82 ist dazu eingerichtet, die Oberfläche der Probenahmeplatte 80 eng anliegend abzudecken. Durchbrechungen 83 sind auf der Deckplatte in derselben Anordnungsweise wie die Probenvertiefungen der Probenahmeplatte 80 angeordnet. Wenn die Abdeckung 82 über der Oberfläche der Probenahmeplatte 80 angeordnet wird, werden die Durchbrechungen 83 vertikal über den Probenvertiefungen 81 ausgerichtet, wodurch eine Kommunikation mit den Probenvertiefungen durch die Durchbrechungen ermöglicht wird. Der Durchmesser der Durchbrechungen ist im Wesentlichen kleiner als der Oberflächenbereich der Testprobenbeutel und der entsprechenden Probenvertiefungen. Jedoch ist der Durchbrechungsdurchmesser ausreichend groß, um zuzulassen, dass eine Nadel oder ein anderer kanülenartiger Gegenstand durch die Löcher hindurchtritt und in die Probenvertiefungen darunter eintritt.

Wie in Verbindung mit FIG. 6 gezeigt, wird ein terminaler Beutel 84 (erste Generation, „Nummer 1“) von jedem Schlauchsegment entfernt, das identifiziert worden ist, zu einer bestimmten PCR-Gruppe zu gehören, die getestet werden soll. Jeder terminale Beutel 84 wird gewaschen, aber nicht geöffnet, und in einer entsprechenden Probenvertiefung 81 der Probenahmeplatte 80 angeordnet. Die Deckplatte 82 wird über der

Probenahmeplatte 80 befestigt, und die Platte, die Abdeckung und die Beutel werden bei einer geeigneten Temperatur aufgetaut.

Ein gleiches Volumen zwischen etwa 0,02 bis 0,5 ml Plasma wird aus jedem Beutel entfernt und in einem Testgefäß gepoolt. Eine Nadel 85 oder eine andere kanülenartige

5 Vorrichtung wird durch die Durchbrechung in der Deckplatte und in die Probenvertiefung der Probenahmeplatte direkt darunter eingeführt, wodurch das Schlauchmaterial der Seitenwand des Beutels durchstoßen wird und Zugang zur Plasmaprobe darin gewonnen wird. In einer beispielhaften Ausführungsform ist die Nadel mit einer Vorrichtung verbunden, die ein kontinuierliches Vakuum oder eine
10 kontinuierliche Absaugung bietet, um das gesamte im Beutel enthaltene Blut oder Plasma zu extrahieren und den Austritt von Flüssigkeit in die umgebende Ablage zu minimieren. Die Nadel kann in einer Vorrichtung gehalten werden, die es der Nadel erlaubt, sich durch die Durchbrechung und die obere Wand des Beutels zu bewegen, aber ihre Bewegung nach unten einschränkt, sodass die Nadel daran gehindert wird,
15 die untere Wand des Beutels zu berühren oder zu durchstoßen, wenn der Beutel sich in der Probenvertiefung befindet. Wenn die Kanüle nach dem Entnehmen einer Probe zurückgezogen wird, verhindert das Deckplattenmaterial 86, das die Durchbrechungen umgibt, ein unbeabsichtigtes Zurückziehen des Beutels zusammen mit der Kanüle, wie in FIG. 6 gezeigt.

20 Auch wenn das Verfahren zum Herstellen eines PCR-Testpools im Hinblick auf ein manuelles Entnehmen einer Probe durch Einführen einer Kanüle einzeln in jede Probenvertiefung beschrieben worden ist, kann das Verfahren gleichermaßen unter Verwendung eines automatisierten Verfahrens durchgeführt werden. Die Probenahmeplatte, die in jeder Vertiefung Beutel enthält, kann so gehalten werden,
25 dass eine Anordnung von Kanülen, die entsprechend der Anordnung der Durchbrechungen in der Deckplatte angeordnet sind, auf die Probenahmeplatte gedrückt werden kann, sodass alle Probenbeutel gleichzeitig durchstoßen und Proben daraus entnommen werden können. Alternativ kann eine einzige Kanüle oder Kanülenhaltevorrichtung automatisiert oder programmiert werden, um nacheinander
30 jeden Beutel zu durchstoßen und daraus Flüssigkeit zu entnehmen. Um eine Verschleppungskontamination zu vermeiden, wird für jeden Pool eine saubere Kanüle verwendet, um Proben zu entnehmen.

Zusätzlich wird es für den Fachmann offensichtlich sein, dass die Kombination aus
Probenahmeplatte, Probenvertiefungen, Abdeckung, Durchbrechungen und Kanüle
35 zwar im Zusammenhang mit der Entnahme von Probenflüssigkeit aus einem Probenpäckchen beschrieben wird, aber gleichermaßen für die Entnahme von Probenflüssigkeit aus den Y-Stellen-Probengefäßen von FIG. 2a anwendbar ist. Die

Konfiguration von Probenvertiefungen der FIGs. 5 und 6 wird durch die Form des Flüssigkeitsgefäßes bestimmt, und es sind nur geringe Modifikationen erforderlich, um sie für Y-Stellen zu rekonfigurieren. Zum Beispiel können die Probenvertiefungen einen vertikal orientierten länglichen Zylinder umfassen, in den jede Y-Stelle eingeführt wird.

5 Eine Einbuchtung kann an einer geeigneten Stelle um den oberen Umkreis jeder Probenvertiefung bereitgestellt sein, die als Arretierung dient, in welche der Abzweiganschluss der Y-Stelle positioniert werden kann. Dies würde auch dazu dienen, jede Y-Stelle auszurichten und eine zusätzliche Positionssicherheit bereitzustellen. Auf dieselbe Weise wie in Verbindung mit den FIGs. 5 und 6
10 beschrieben, kann Flüssigkeit von jeder Y-Stelle durch Einführen einer Kanüle durch jede Zugangsöffnung der Y-Stelle entnommen werden und in Fluidverbindung mit der Probe stehen. Wenn die Kanüle aus der Zugangsöffnung entfernt wird, wirkt das Deckplattenmaterial, das jede Durchbrechung umgibt, als Anschlag und verhindert, dass die Y-Stelle aus der Probenvertiefung gezogen wird.

15 Es wird für den Fachmann ferner offensichtlich sein, dass diese Konfiguration gleichermaßen zur Durchführung der Erfindung unter Verwendung eines automatisierten Vorgangs geeignet ist. Entsprechend der Anordnung von Durchbrechungen in der Deckplatte kann eine Anordnung von Kanülen so angeordnet werden, dass alle Zugangsöffnungen der Y-Stellen gleichzeitig durchstoßen und
20 Proben daraus entnommen werden können. Alternativ kann eine einzige Kanüle oder eine einzige Kanülenhaltevorrichtung automatisiert oder programmiert werden, um nacheinander jede Zugangsöffnung zu durchstoßen und Flüssigkeit aus jeder Y-Stelle zu entnehmen.

Eine zusätzliche erfindungsgemäße Ausführungsform eines Geräts und eines
25 Verfahrens zum Herstellen eines PCR-Testpools wird nun in Zusammenhang mit den FIGs. 7, 8, 9a, 9b und 10 beschrieben. Zuerst zu FIG. 7 wird ein Plasmaspendenpool, der aus herausgepressten Flüssigkeiten aus einer Vielzahl von Plasmaproben besteht, aus einer Anzahl von Plasmaspenden-Probenpäckchen in einer elektrisch betriebenen hydraulischen Presse 90 hergestellt. Die hydraulische Presse 90 umfasst
30 geeigneterweise einen Zerkleinerungszyylinder 91, in dem Probenpäckchen angeordnet werden, und einen hydraulisch betätigten Kolben 92, der die Probenpäckchen zerdrückt. Die in den Päckchen enthaltenen Proben werden aus dem Zerkleinerungszyylinder 91 durch ein geeignetes Druckgas, wie Druckluft oder Stickstoff, herausgedrückt und in einem Sammelgefäß als Pool gesammelt.

35 Zuerst wird ein Generationsbeutel (zum Beispiel Beutel #1) aus jedem Schlauchsegment entfernt, das identifiziert worden ist, zu einer bestimmten PCR-Gruppe zu gehören, die getestet werden soll. Jeder Generationsbeutel wird

gewaschen, aber nicht geöffnet, und im Zerkleinerungszylinder 91 der Presse 90 angeordnet. Ein Beladen des Zerkleinerungszylinders erfolgt in der Umgebung einer Biosicherheitshaube der Klasse II und eines Luftstromwegs, um eine unbeabsichtigte Kontamination der umliegenden Umgebung durch ein Päckchen, das seine strukturelle Integrität verloren hat, zu verhindern. Auf eine Weise, die unten detaillierter beschrieben wird, wird der Zerkleinerungskolben 92 fest so in das offene Halsstück 91a des Zerkleinerungszylinders 91 gesetzt, dass die Eingrenzung der Inhalte des Zerkleinerungszylinders 91 sichergestellt ist und die Kombination aus Zylinder 91 und Kolben 92 die Probenpäckchen vollständig umschließt. Die Weise, auf die der Zerkleinerungskolben 92 in den Zerkleinerungszylinder 91 eingreift, ist so gestaltet, dass abgesichert ist, dass die Umgebung außerhalb des Zylinders 91 vor einer Kontamination durch irgendwelche gesundheitsgefährdende Viren geschützt ist, die in irgendeiner der Proben vorliegen können, die in den Probenpäckchen enthalten sind.

Der Zerkleinerungszylinder 91 wird als nächstes auf einer Zylinderauflagefläche 93 befestigt, welche den Zylinder in eine richtige Position auf der hydraulischen Presse 90 ausrichtet und ferner ermöglicht, dass ein hydraulischer Schaft 94, der mit einem hydraulischen Zylinder 95 wirkverbunden ist, auf den Zerkleinerungskolben 92 ausgerichtet wird und mit ihm zusammenpasst. Der Zerkleinerungskolben 92 ist, wie im Folgenden näher beschrieben, lösbar mit dem hydraulischen Schaft 94 verbunden, sodass der Kolben 92 durch Betätigung des hydraulischen Zylinders 95 sowohl angehoben als auch abgesenkt werden kann.

Nachdem der Zylinder 91 und der Kolben 92 richtig auf der Zylinderauflagefläche 93 ausgerichtet worden sind und mit dem hydraulischen Zylinder 95 durch den Schaft 94 verbunden sind, wird ein Steuerventil 96 betätigt, um zu bewirken, dass der hydraulische Zylinder eine Kraft auf den Schaft 94 und den Kolben 92 ausübt, der wiederum die Probenpäckchen innerhalb des Zerkleinerungszylinders 91 zerdrückt. Der hydraulische Zylinder 95 arbeitet mit einem vier PS starken 240 Volt Wechselstrom-Elektromotor 97, der eine hydraulische Kolbenpumpe 98 antreibt, die Hydraulikfluid in Verbindung mit einem Fluidreservoir 99 pumpt, um dadurch den Zylinder 95 zu betätigen. Mit einer Kraft von etwa 4000 lbs wird der hydraulische Schaft 94 punktblastet, der durch den Kolben 92 einen Druck von etwa 800 bis 900 psi auf die Probenpäckchen entwickelt.

Nachdem die Probenpäckchen zerdrückt worden sind, werden die darin enthaltenen Fluidspendenproben durch ein Druckgas, das zum Beispiel von einem Druckluftzylinder 100 zugeführt wird, der durch einen Druckregler 101 mit einem im Zerkleinerungskolben 92 bereitgestellten Überdruckventil 102 verbunden ist, aus dem Zerkleinerungszylinder 91 herausgepresst. Damit das Überdruckventil 102 richtig

arbeiten kann, wird der Kolben 92 zuerst etwas aus seiner vollständig ausgefahrenen Zerkleinerungsposition gehoben. Die Druckluft wird über den Druckregler 101 in den Zylinder 91 entlüftet, bis der Schwellendruck des Überdruckventils erreicht ist. Das Ventil 102 öffnet sich dann und erlaubt dem Druckgas, das Innere des Zylinders unter
 5 Druck zu setzen, was den Plasmapool aus dem Zerkleinerungszylinder 91 durch eine Sammelöffnung 103, die im unteren Teil des Zylinders bereitgestellt ist, herauspresst. Der Plasmapool wird dann in einem Sammelgefäß gesammelt, das durch eine Pressleitung oder einen Pressschlauch mit der Sammelöffnung 103 verbunden ist, während die Flüssigkeit durch die Druckluft aus dem Zylinder gedrückt wird. Die
 10 Druckluft wird nach Durchtritt durch eine Bleichfalle in eine Biosicherheitshaube der Klasse II abgesaugt.

In FIG. 8 wird eine teilweise Querschnittansicht von einem Zerkleinerungszylinder 91 gezeigt, der gemäß Grundsätzen der Erfindung konstruiert ist. Der Zerkleinerungszylinder 91 umfasst geeigneterweise eine im Allgemeinen kreisförmige
 15 Grundplatte 105 mit einer oberen und unteren Oberfläche und einer Umfangsrippe 106, die sich in einer ansteigenden Richtung von der oberen Oberfläche erstreckt, mit Gewinden, die in ihre Innenfläche geschnitten sind. Eine zylindrische Zylinderwand 107, die an beiden Enden offen ist, ist an der Außenfläche ihres unteren Endes mit einem Gewinde versehen. Eine Fuge oder Kerbe 108 ist in die Innenfläche des unteren
 20 Endes der Zylinderwand 107 geschnitten, um so eine ringförmige Lippe 109 zu definieren, die parallel zur oberen Oberfläche der Grundplatte 105 angeordnet ist und eine gegenüberliegende Fläche dazu darstellt. Beim Einschrauben der Zylinderwand 107 in die Grundplatte 105 wird eine auf der Oberfläche der Grundplatte 105 angeordnete Siebplatte 110 von der ringförmigen Lippe 109 der Zylinderwand 107
 25 erfasst und zwischen der ringförmigen Lippe 109 und der oberen Oberfläche der Grundplatte komprimiert.

Mit Bezug auf die FIGs. 9a und 9b ist die Siebplatte 110 eine im Allgemeinen kreisförmige, scheibenförmige Platte, gegen welche die Probe enthaltenden Päckchen gepresst werden, wenn sie von dem Zerkleinerungskolben 92 zerdrückt werden. Wie in
 30 FIG. 9b gezeigt, schließt die Siebplatte 110 Flüssigkeitsrinnen ein, die Radialschlitze 111 und konzentrische kreisförmige Schlitze 112 aufweisen, alle ungefähr 1/32 Zoll
 111 sind in einem Winkel geschnitten, der zur Mitte der Siebplatte 110 abfällt, wo sie in einem axial angeordneten Ablauf oder einem Sammelgefäß 113 enden, dessen Ablauf
 35 durch ein 1/4 Zoll Ablaufrohr 114 (am besten in FIG. 8 zu sehen) erfolgt, das durch die Grundplatte 105 gebohrt ist.

Mit erneutem Bezug auf FIG. 8 wird ein Verschluss zwischen der Zylinderwand 107 und der Siebplatte 110 durch Einlegen und Zusammendrücken eines O-Rings 115 gebildet, der in einem Dichtring 116 bereitgestellt ist, der für solche Zwecke in die Grundplatte 105 geschnitten ist. Der Dichtring 116 ist in der Grundplatte so angeordnet, dass der O-Ring 115 unterhalb der vertikalen Kreuzung der Siebplatte 110 und der Zylinderwand 107 liegt. Eine Stufe 117 ist in die Grundplatte 105 geschnitten und eine Gegennut 118 in die Siebplatte, sodass eine formschlüssige Arretierung in der Lage ist, die Siebplatte auf der Grundplatte genau zu positionieren, um eine richtige Ausrichtung mit dem O-Ring zu gewährleisten, sodass die Zylinderwand 107 richtig in die Siebplatte und ihr Schnittpunkt richtig in den O-Ring 115 eingreift.

FIG. 10 zeigt eine teilweise Querschnittansicht eines Zerkleinerungskolbens 92 gemäß Grundsätzen der Erfindung. Der Zerkleinerungskolben 92 umfasst einen im Allgemeinen zylindrischen Kolbenkopf 120 mit einer davon hervorstehenden, sich axial erstreckenden, zentral lokalisierten Aufnahmebuchse 121, wobei die Aufnahmebuchse 121 im Allgemeinen zylindrische Wände und ein offenes Ende aufweist, um dadurch eine Hülse 123 zum Erhalten eines im Allgemeinen zylindrischen, hydraulischen Zylinderschafts 94 zu definieren.

Ein ringförmiger Flansch 122 ist um den Umfang der zylindrischen Aufnahmebuchse 121 bereitgestellt, und umgibt das offene Halsstück der Aufnahmebuchse. Die äußere Oberfläche des Flanschs 122 ist abgeschrägt, sodass die schräge Oberfläche zum Hauptkörper des Zerkleinerungskopfs 120 hin im Durchmesser zunimmt. Wenn der hydraulische Schaft 94 in die Hülse 123 vorgeschoben wird, wird ein Paar federbelastete Haltebügel 124 über die schräge Oberfläche des ringförmigen Flanschs 122 geschoben, bis sie in Position einrasten und die Unterseite des ringförmigen Flanschs erfassen.

Um ein Zusammenpassen mit der Hülse 123 zu gewähren, enthält jeder Haltebügel 124 eine schräge Zacke 125, die entlang der schrägen Oberfläche des ringförmigen Halterings 122 des Zerkleinerungskopfes läuft, wodurch die Backen der federbelasteten Haltebügel 124 aufgespreizt werden. Wenn der hydraulische Schaft 94 weiter vorgeschoben wird, werden die schrägen Zacken 125 der Haltebügel 124 schließlich an der schrägen Oberfläche des ringförmigen Halterings 122 vorbei vorgeschoben. Die Federbelastung der Haltebügel zwingt die schrägen Zähne in Kontakt mit der äußeren Oberfläche der Seitenwand der Aufnahmebuchse. Die Zacken der Haltebügel 124 sind somit in Eingriff mit der unteren Oberfläche der ringförmigen Haltemanschette 122, wodurch der Zerkleinerungskolben 92 erfasst wird und Mittel bereitgestellt werden, um zu bewirken, dass sich der Kolben in beide Richtungen bewegt.

Zusätzlich wird es für den Fachmann offensichtlich sein, dass die federbelasteten Haltebügel 124 durch ein einfaches Zusammendrücken der Enden der Bügel gegenüber der schrägen Haltezacken 125 leicht aus dem ringförmigen Haltering 122 ausgerastet werden können. Demgemäß ist zu sehen, dass der Kolbenkopf 120, die
 5 zylindrische, axial befestigte Aufnahmebuchse 121, der ringförmige Haltering 122 und die Haltebügel 124 zusammen Mittel zum schnellen und einfachen Abkoppeln des hydraulischen Schafts 94 vom Zerkleinerungskolben 92 bereitstellen. Dieses Merkmal der schnellen Abkopplung ermöglicht, dass die Kombination aus Kolben 92 und Zylinder 91 zum Reinigen, Sterilisieren, Wiederbefüllen mit zusätzlichen
 10 Probenpäckchen und dergleichen leicht von der Zylinderauflagefläche 93 der hydraulischen Presse 110 entfernt werden können.

Wie in FIG. 10 gezeigt, umfasst der Zerkleinerungskolben 92 ferner mehrere O-Ringe 126, die in Dichtringen 178 angeordnet sind, die um den Umfang des Kolbenkopfes 120 bereitgestellt sind. Die O-Ringe werden bereitgestellt, um einen dichten
 15 Druckverschluss zwischen der äußeren umlaufenden Oberfläche des Kolbenkopfes 120 und der inneren umlaufenden Oberfläche der zylindrischen Wand 107 des Zerkleinerungszyinders 91 zu bilden. Mehrere O-Ringverschlüsse stellen ein Maß an Sicherheit und Schutz bereit, um eine Eindämmung potenziell kontaminierter Probenflüssigkeit innerhalb der Abgrenzungen des Zylinders 91 sicherzustellen. Auch
 20 wenn drei O-Ringe 126 in der gezeigten Ausführungsform von FIG. 10 gezeigt sind, wird es offensichtlich sein, dass eine größere oder kleinere Anzahl von O-Ringverschlüssen gemäß der Erfindung bereitgestellt werden kann. Es muss lediglich ein Verschluss zwischen dem Zerkleinerungskolben 92 und dem Zerkleinerungszyylinder 91 gebildet werden, um die Eindämmung potenziell
 25 kontaminierter Flüssigkeit innerhalb des Zylinders sicherzustellen.

In FIG. 8 schließt die Seitenwand des Zerkleinerungszyinders eine 0,020 Zoll schräge Stufe 130 ein, die in die innere Oberfläche der Seitenwand eingearbeitet ist. Die ersten ungefähr 1,0 Zoll, von oben gemessen, der Zylinderseitenwand 107 sind somit eingearbeitet, um einen Innendurchmesser (ID) zu erhalten, der ungefähr 0,040 Zoll
 30 größer ist als der ID des restlichen Abschnitts der Zylinderseitenwand 107, die sich abwärts in Richtung der Siebplatte 110 und der Grundplatte 105 erstreckt. Die Grenzfläche zwischen der Stufe und dem restlichen Seitenwandabschnitt ist abgeschrägt, um einen relativ flachen, gewinkelten Übergang von dem leicht größeren
 35 oberen ID zu dem leicht kleineren unteren ID bereitzustellen.

Die Stufe auf der Zylinderseitenwand 107 ist so bereitgestellt, dass der Zerkleinerungskolben 92 manuell in das offene Halsstück des Zerkleinerungszyinders 91 mit nur leichtem Kontakt eingeführt werden kann, der zwischen den O-Ringen (126

von FIG. 10) und der ID-Oberfläche des Zylinders hergestellt wird. Sobald die manuell montierte Kolben- und Zylinderkombination auf der Zylinderauflagefläche (93 von FIG. 7) angeordnet ist, wird der hydraulische Schaft 94 vorgeschoben, um mit der Hülse 123 des Kolbens zusammenzupassen, und wird ausgefahren, bis die Haltebügel 124 gegen
 5 die untere Oberfläche der ringförmigen Haltemanschette 122 des Kolbenkopfes arretieren. Der hydraulische Schaft 94 wird dann weiter vorgeschoben, um den Kolben weiter in den Zylinder zu schieben, wodurch die O-Ringe über die Stufe 130 auf dem ID der Zylinderwand hinweg geschoben werden. Wenn die O-Ringe über die Stufe hinweg geschoben werden, werden sie vollständig zwischen dem ID der Zylinderseitenwand
 10 107 und den Kolbendichtringen 127 zusammengedrückt und bilden so einen dichten Verschluss.

In Betrieb entwickelt der Zerkleinerungskolben 92 einen Druck von etwa 800 bis 900 psi (4000 lbs Kraft, die auf den hydraulischen Schaft punktuell aufgebracht wird), was einen ausreichenden Druck darstellt, um die Probenpäckchen zu zerdrücken, die
 15 innerhalb des Zylinders enthalten sind. Blut- oder Plasmaprobenflüssigkeit fließt entlang der Flüssigkeitsrinne, die in der Siebplatte bereitgestellt ist, und in das zentrale Sammelgefäß, wo sie gesammelt wird und aus der Extraktionsöffnung heraus und in ein Poolgefäß fließen kann. Nach dem Zerkleinerungsvorgang wird der hydraulische Zylinder 95 betätigt, um den Zerkleinerungskolben 92 eine kleine Distanz (ungefähr 1/2
 20 bis 1 Zoll) über die Masse zerdrückter Probenpäckchen zu heben, wodurch eine Kammer innerhalb des Zylinders erzeugt wird. Ein Druckgas, wie Druckluft, wird durch das Überdruckventil 102 im Kolben 92 in die Kammer gepresst. Die Druckbeaufschlagung der Kammer bewirkt, dass jede restliche Blut- oder Plasmaprobenflüssigkeit durch die Auslassöffnung 103 aus dem Zylinder in das
 25 Poolgefäß gedrückt wird.

Sobald der Zerkleinerungs- und Poolvorgang abgeschlossen ist, wird die mit der Auslassöffnung 103 verbundene Pressleitung abgeklemmt, um zu verhindern, dass irgendeine zusätzliche Probenflüssigkeit aus dem Zylinder austritt. Die Pressleitung ist in einem Bleichgefäß angeordnet, und der hydraulische Zylinder 95 wird dazu
 30 veranlasst, den Kolben weiter in dem Zylinder zu heben, wodurch ein Sog erzeugt wird, der Bleichsubstanz aus dem Gefäß in den Zylinder saugt. Vorzugsweise werden die Zerkleinerungs- und Bleichsaugschritte zwei zusätzliche Male wiederholt, um sicherzustellen, dass jeder „Rückfluss“ von Blut- oder Plasmaprobenflüssigkeit vollständig aus dem Zerkleinerungszylinder 91 gedrückt wird und dass die
 35 Bleichsubstanz genügend Möglichkeit hatte, das innere Volumen der Zerkleinerungskammer zu füllen, wodurch jede grobe Viruskontamination reduziert wird, die darin gefunden werden könnte.

Als Nächstes werden die schnell auslösenden Klemmen bedient und die Kolben-/Zylinderkombination wird von der hydraulischen Presse 90 entfernt und Sterilisationsvorgängen zum Beispiel in einem Autoklaven unterzogen. Der Kolben und der Zylinder können anschließend chemisch gereinigt werden, indem sie für fünfzehn
 5 Minuten in eine 10 %ige Bleichlösung eingetaucht werden, gefolgt von einem Waschzyklus mit H₂O, 1 % SDS (Natriumdodecylsulfat) Tensid und wieder H₂O, bevor sie autoklaviert werden. Falls nicht ausreichend Zeit für eine Autoklavensterilisation vorhanden ist, kann die chemische Reinigung mit einer 70 %igen EtOH- und einer sterilen H₂O-Lösung abgeschlossen werden. Falls eine solche zusätzliche chemische
 10 Reinigung erwünscht ist, erfolgt sie in einer Biosicherheitshaube der Klasse II, die über einen HEPA-Filter absaugt. Während der Zeit unter der Abzugshaube wird der Zerkleinerungszyylinder mit einer nächsten Gruppe von Probenpäckchen beladen, die zerdrückt werden sollen, und der Zerkleinerungskolben 92 wird manuell in das offene Halsstück des Zerkleinerungszyinders 91 eingeführt und nach unten gedrückt, bis die
 15 O-Ringe des Kolbens mit der schrägen Stufe, die in der Seitenwand des Zylinders gebildet ist, in Kontakt treten. Die neu beladene Zylinder-/Kolbenkombination ist nun bereit, um auf der Zylinderauflagefläche 93 des Zerkleinerungsgeräts 90 angeordnet zu werden. Der hydraulische Zylinder 95 wird betätigt, um zu bewirken, dass der hydraulische Schaft 94 auf den Kolben 92 abgesenkt wird, sodass die schnell
 20 auslösenden Klemmen in den ringförmigen Haltering auf dem Kolben eingreifen. Der Zerkleinerungs-, Druck- und Bleichreinigungsvorgang werden nun wiederholt.

Aus dem Vorhergehenden wird es für den Fachmann offensichtlich sein, dass die elektrisch betriebene hydraulische Presse (das Zerkleinerungsgerät) 90 die Entnahme von Blut- oder Plasmaproben aus einer großen Anzahl von Probenpäckchen in
 25 kürzester Zeit ermöglicht. Die Anzahl von Probenpäckchen, die von einem solchen Gerät zerdrückt werden können, ist hauptsächlich durch die Größe der Vorrichtung und den Druck, der durch den Zerkleinerungskolben gegen die Masse von im Zylinder enthaltenen Probenpäckchen entwickelt werden kann, begrenzt. Die 800 bis 900 psi Druck, die durch die hydraulische Presse der gezeigten Ausführungsform entwickelt
 30 werden, sind ausreichend, um bis zu 64 Proben enthaltende Päckchen des Typs, der in Zusammenhang mit FIG. 2 beschrieben ist, vollständig zu zerdrücken. Demgemäß
 können umfangreiche Pools, die bis zu 512 Proben enthalten, durch 8 Betriebszyklen des erfindungsgemäßen Zerkleinerungsgeräts gebildet werden. Dies würde eine
 35 signifikante Verkürzung der Poolbildungszeit gegenüber einem Verfahren bereitstellen, bei dem 512 Probenpäckchen einzeln durch eine Kanüle zugänglich gemacht werden, um die Proben daraus zu entnehmen.

Zusätzlich wird es für den Fachmann offensichtlich sein, dass ein einziger umfangreicher Pool, der bis zu 512 Proben oder mehr umfasst, mit einem Zerkleinerungsgerät gebildet werden kann, das ausreichend groß hergestellt ist, um die große Anzahl von Probentaschen im Zylinder aufzunehmen. Der Teil der hydraulischen Presse würde auch an Größe zunehmen, um eine größere Zerkleinerungskraft bereitzustellen, um den größeren Widerstand der größeren Anzahl von Taschen zu überwinden. Wie oben erwähnt, wäre die Poolgröße nur durch die gewünschte Größe des Zerkleinerungsgeräts beschränkt.

FIG. 11 zeigt ein Flussdiagramm einer erfindungsgemäßen PCR-Testmethodik, welche die Identifikation einer einzigen PCR-positiven Spende mit der geringsten Anzahl einzelner Tests ermöglicht.

Der Vorgang beginnt bei Block 200 mit der Definition einer geeigneten anfänglichen Poolgröße, die wiederum von verschiedenen Faktoren abhängt, wie der Häufigkeit des Auftretens des interessierenden Virus in der allgemeinen Spenderpopulation, der wahrscheinlichen Endkonzentration von viraler DNA oder RNA nach einem Verdünnen im Pool und dergleichen.

Obwohl der PCR-Test hochempfindlich ist und in der Lage ist, ein einziges Virus in einer kontaminierten Probe nachzuweisen, muss ein Virus notwendigerweise in der Probe für den PCR-Test vorhanden sein, um ein positives Ergebnis bereitzustellen.

Wenn zum Beispiel eine Probe aus einer kontaminierten Spende, die eine relativ geringe Viruskonzentration aufweist, zusammen mit einer großen Anzahl nicht kontaminierter Proben gepoolt wird, kann die Viruskonzentration in dem sich ergebenden Pool so gering sein, dass eine statistische Wahrscheinlichkeit besteht, dass in einer Probe, die für einen PCR-Test aus dem Pool entnommen wird, kein Virus vorhanden ist. Solche Pools können in der Tat fälschlicherweise negativ auf eine Viruskontamination getestet werden.

Wenn zum Beispiel eine 0,02 ml Probe aus einer Plasmaspende hergestellt würde, die mit Viren in einer Konzentration von 500 Viren pro ml Probe kontaminiert wären, würde die 0,02 ml Probe im Durchschnitt 10 Viren umfassen. Wenn diese 0,02 ml kontaminierte Probe mit ungefähr 500 anderen 0,02 ml Proben aus nicht kontaminierten Spenden zusammengefasst würden, würde der sich ergebende 10 ml Pool Viren in einer Konzentration von 1 pro ml umfassen. Wenn demgemäß eine 1 ml Probe aus dem Pool für einen PCR-Test entnommen würde, besteht eine signifikante statistische Wahrscheinlichkeit, dass die PCR-Probe kein Virus enthält.

Solche geringen Konzentrationen von Viruskontamination stellen eine geringe Gefahr für Produkte dar, die aus Plasma hergestellt werden, da mehrere Verfahren zum Inaktivieren von Viren, die in solchen Spenden in geringen Konzentrationen vorhanden

sind, erhältlich sind. Solche viralen Inaktivierungsverfahren schließen die Verwendung eines Lösungsmittels/Detergens oder ein Erhitzen bei über 60 °C für eine geeignete Zeit oder dergleichen ein. Diese Verfahren werden im Allgemeinen beschrieben, in der Lage zu sein, die Konzentration von Viren um eine Anzahl von „Log-Einheiten“ zu reduzieren. Zum Beispiel ist das Lösungsmittel-Detergensverfahren in der Lage, die Viruskontamination von Hepatitis C um mindestens 10^7 pro Mol oder „7 Log-Einheiten“ zu reduzieren. Somit können Plasmaprodukte, wie Faktor VIII, Faktor IX oder Prothrombinkomplex, aus Plasmaspenden hergestellt werden, die routinemäßig zum Beispiel durch das Lösungsmittel-Detergensverfahren behandelt worden sind, nachdem sie PCR-negativ getestet wurden.

Für Blutprodukte, die routinemäßig direkt an einen Empfänger transfundiert werden, besteht ein geringes Risiko einer Viruskontamination in niedriger Konzentration, nachdem solche Spenden PCR-negativ getestet wurden.

In der Ausführungsform, die in Zusammenhang mit FIG. 11 gezeigt ist, werden die oben diskutierten Faktoren, wie die Häufigkeit eines Auftretens des interessierenden Virus in der Spenderpopulation und die wahrscheinliche Konzentration des Virus nach Verdünnung bewertet. Es wird ein angemessen großer PCR-Testpool erster Ebene gestaltet, der die statistische Wahrscheinlichkeit minimiert, dass Viren, die in geringen Konzentrationen vorhanden sind, unentdeckt bleiben. Der Pool wird bei Block 201 hergestellt, indem der Inhalt der terminalen Beutel von identifizierten Schlauchabschnitten in der oben beschriebenen Weise gepoolt wird. Bei Block 202 wird ein PCR-Test am PCR-Pool erster Ebene durchgeführt.

Block 203 stellt einen Entscheidungspunkt in der Methodik der Erfindung dar, der von den Ergebnissen des PCR-Tests abhängt, der in Block 202 durchgeführt wurde. Im Falle eines negativen Testergebnisses wird für alle Spenden, die den Proben entsprechen, die zur Bildung des PCR-Pools erster Ebene verwendet wurden, angenommen, dass sie frei von Viruskontamination sind, und sie werden für ein weiteres Verarbeiten zu pharmazeutischen Produkten freigegeben. Die Methodik wird somit nach Erhalt eines negativen PCR-Testergebnisses beendet.

Wenn der PCR-Test eine positive Indikation liefert, zeigt dies an, dass ein Viruskontaminant in einer oder mehr als einer der Spenden vorhanden ist, welche den ursprünglichen PCR-Pool erster Ebene bilden. In Block 204 wird ein zusätzlicher Probenbeutel, der Beutel neben dem zuerst entfernten, aus den Schlauchsegmenten entnommen, die Spenden entsprechen, aus denen der ursprüngliche PCR-Pool erster Ebene besteht. Diese zusätzlichen Probenbeutel werden in zwei ungefähr gleiche Subgruppen geteilt, die hier zum Zweck der Klarheit als A und B bezeichnet werden.

Diese Subgruppen werden dann unter Verwendung einer separaten, sauberen Kanüle getrennt gepoolt, um jeden Subgruppenpool auf dieselbe Weise wie oben beschrieben zu bilden, und nur einer der Subgruppenpools wird mittels PCR getestet, wie bei Block 205 angegeben. Für den Zweck der Erfindung ist es unerheblich, welche der zwei Subgruppen getestet wird. In Block 205 ist Subgruppe A als die zu testende Subgruppe identifiziert, aber Subgruppe B könnte genauso gut angegeben worden sein, ohne die Methodik der Erfindung zu stören.

Bei Block 206 wird eine Entscheidung in Abhängigkeit von dem Ergebnis des PCR-Tests von Subgruppenpool A gefällt. Im Falle, dass Subgruppenpool A negativ auf eine PCR-Virusindikation getestet wird, wird kein weiteres Testen von Proben aus Spenden durchgeführt, die Subgruppe A umfasste. Eher werden, wie bei Block 207 angegeben, die nächsten Probenbeutel in der Reihe aus Schlauchsegmenten entnommen, die Subgruppe B umfassten, die dann wiederum in zwei ungefähr gleiche Subgruppen A' und B' geteilt werden. Jede Subgruppe in diesem Schritt umfasst ungefähr eine Hälfte der Anzahl von Proben, wie sie die unmittelbar vorhergehende Subgruppe umfasste. Die Inhalte der Subgruppenprobenbeutel werden wieder auf dieselbe Weise wie oben beschrieben separat gepoolt. Im Falle, dass Subgruppe A PCR-positiv getestet wird, was anzeigt, dass mindestens einer ihrer Spendenbestandteile viruskontaminiert war, wird die andere nicht getestete Subgruppe (Subgruppe B im Beispiel von FIG. 11) nun bei Block 108 mittels PCR getestet, um zu bestätigen, dass sie nicht auch PCR-positiv ist. Subgruppe A wird nun die Subgruppe, die weiter in zwei ungefähr gleiche Subgruppen (A' und B') unterteilt wird, wie bei Block 209 angegeben.

Bei Block 210 wird ein PCR-Test an nur einem der Subgruppenpools A' oder B' durchgeführt, die in dem vorhergehenden Schritt 207 oder 209 definiert wurden. Das Verfahren wiederholt sich nun und kehrt zu Block 206 zurück, wobei der Entscheidungsschritt auf die Ergebnisse des PCR-Tests angewandt wird, der bei Block 210 durchgeführt wird. Wieder würde, falls die PCR-Testergebnisse sich als negativ für die getestete Subgruppe erweisen würden, die nicht getestete Subgruppe weiter in zwei ungefähr gleiche Subgruppen unterteilt werden, von denen jede ungefähr eine Hälfte der Proben der vorhergehenden Subgruppe umfasst. Falls die getestete Subgruppe ein PCR-positives Ergebnis geliefert hätte, würde die getestete Subgruppe weiter in zwei ungefähr gleiche Subgruppen unterteilt werden, von denen jede eine Hälfte der Proben der vorhergehenden Subgruppe umfassen würde. In diesem Fall würde die nicht getestete Subgruppe wieder mittels PCR getestet werden, um zu bestätigen, dass sie nicht auch PCR-positiv ist.

Die Testmethodik wiederholt sich weiter von Block 206 bis Block 210, bis der Test als abgeschlossen gilt. Ein Testabschluss ist dadurch definiert, dass eine

Subgruppenteilung zur Erzeugung zweier Subgruppen führt, von denen jede nur einen Probenbeutel enthält, der einer einzelnen Spende entspricht. Eine der Proben wird bei Block 210 mittels PCR getestet, und im Fall von negativen Testergebnissen wird die andere Probe als zu einer viruskontaminierten Plasmaspende gehörend identifiziert.

5 Wenn die getestete Probe positiv getestet wird, wird die restliche Probe dann auch mittels PCR getestet, um zu bestätigen, dass sie nicht auch PCR-positiv ist.

Nach Beendigung aller Tests endet die Methodik der Erfindung bei Block 211. Es sollte aus dem Flussdiagramm von FIG. 11 klar sein, dass die Testmethodik der Erfindung nur dann zwei PCR-Tests auf jeder Testebene erfordert, wenn der ursprünglich
10 getestete Pool positiv ist: Ein ursprünglicher Test für eine der zwei Subgruppen und ein anschließender Test, um zu bestätigen, dass der entsprechende ursprünglich nicht getestete Pool in der Tat negativ ist. Die Testmethodik erfordert nur einen einzigen PCR-Test auf jeder Testebene, wenn der ursprünglich getestete Pool negativ ist.

Eine Anwendung des erfindungsgemäßen Systems und des erfindungsgemäßen
15 Verfahrens zum Proben testen der Erfindung wird nun zusammen mit einer besonderen PCR-Testpoolgröße beschrieben, wie in FIG. 12 gezeigt. In FIG. 12 werden bei 212 die terminalen Beutel 512 einzelner Spenden zu einem anfänglichen PCR-Testpool gebildet. Für Zwecke der Darstellung wird angenommen, dass nur eine der 512 Proben aus einer Spende entnommen wurde, die durch ein interessierendes Virus kontaminiert
20 war. Das Schlauchsegment, das in FIG. 12 gezeigt ist, das 10 einzelne und verbundene Beutel umfasst, stellt die Schlauchsegmente dar, die ursprünglich mit dem kontaminierten Plasmaspendengefäß verbunden waren und daraus entnommen wurden.

Der anfängliche 512-Probenpool wird mittels PCR getestet und liefert aufgrund des
25 Vorhandenseins der kontaminierten Probe eine positive Virusindikation. Bei Schritt 213 werden zwei 256-Spendenpools (256A und 256B) aus den nächsten sequenziellen Beuteln aus Segmenten entnommen, welche den vorherigen positiven Pool bildeten. Pool 256B wird nun mittels PCR getestet und liefert, wie in FIG. 12 gezeigt, eine negative Virusindikation, wodurch angezeigt wird, dass Pool 256A eine Probe der
30 kontaminierten Spende enthält.

Bei Schritt 214 werden zwei 128-Spendenpools aus den nächsten sequenziellen
Beuteln der Schlauchsegmente hergestellt, die Pool 256A bildeten. Somit wurde
gemäß der Erfindung Pool 256A aufgeteilt, ohne mittels PCR getestet worden zu sein.
Bei Schritt 203 wird Pool 128A nun mittels PCR getestet, und da er eine negative
35 Virusindikation liefert, ist nun bekannt, dass Pool 128B einen Probenbeutel aus der kontaminierten Spende einschließt. Pool 128B wird dann durch Entfernen des nächsten

sequenziellen Beutels aus jenen Schlauchsegmenten, deren vorhergehende Beutel Pool 128B bildeten, in zwei 64-Spendenpools (64A und 64B) unterteilt.

Als Nächstes wird Pool 64B mittels PCR getestet und liefert in dem Beispiel von FIG.

12 eine positive Virusindikation. In diesem Fall wird der PCR-Test mit Pool 64A

5 durchgeführt, um zu verifizieren, dass er in der Tat negativ ist und dass keine zusätzlichen kontaminierten Proben neben jenen in Pool 64B vorhanden sind. Bei Schritt 216 wird Pool 64B durch Entfernen des nächsten sequenziellen Beutels aus Schlauchsegmenten, die zur Bildung des vorhergehenden Pools 64B dienten, weiter in zwei 32-Spendenpools, 32A und 32B, unterteilt. Pool 32B wird mittels PCR getestet,
10 liefert eine negative Virusindikation, wie angegeben, und Pool 32A wird deshalb weiter in zwei 16-Spendenpools, 16A und 16B, unterteilt. Wieder werden die 16-Spendenpools durch Entfernen des nächsten sequenziellen Probenbeutels aus Schlauchsegmenten hergestellt, welche den vorhergehenden positiven Pool 32A bildeten.

15 Bei Schritt 217 wird Pool 16B mittels PCR getestet und liefert eine positive Virusindikation. Pool 16A wird deshalb mittels PCR getestet, um zu bestätigen, dass er negativ ist und dass alle kontaminierten Proben im Pool 16B vorhanden sind.

Bei 218 wird der Pool 16B in zwei 8-Spendenpools, 8A und 8B, unterteilt, indem der nächste sequenzielle Probenbeutel aus den Schlauchsegmenten entfernt wird, die den
20 vorhergehenden positiven Pool 16B bildeten. Pool 8B wird dann mittels PCR getestet und liefert, wie gezeigt, eine negative Virusindikation, was anzeigt, dass Pool 8A eine Probe aus einer kontaminierten Spende enthält. Bei Schritt 219 wird Pool 8A dann weiter in zwei 4-Spendenpools, 4A und 4B, unterteilt. Der PCR-Test wird mit Pool 4B durchgeführt, der eine negative Indikation liefert, wodurch angezeigt wird, dass Pool 4A
25 eine Probe aus einer kontaminierten Spende enthält. Bei 220 wird Pool 4A dann auf dieselbe Weise wie oben beschrieben in die Pools 2A und 2B unterteilt. Bei der PCR-Testung liefert Pool 2A eine negative Virusindikation, die anzeigt, dass eine der zwei Proben der Gruppe 2B aus einem Schlauchsegment einer entsprechenden kontaminierten Spende entnommen wurde.

30 Bei Schritt 221 werden die einzelnen Spenden durch Entfernen des letzten Beutels aus den Schlauchsegmenten, die Gruppe 2B bilden, getestet. Die letzten einzelnen Proben werden mittels PCR getestet, um die spezifische positive Spende zu identifizieren, die dann aus der Lagerung entfernt wird und geeignet entsorgt wird. Die restlichen 511 virenfreien Spenden werden für ein weiteres Verarbeiten zu pharmazeutischen
35 Produkten aufbewahrt.

In dem obigen Beispiel wurde eine einzelne kontaminierte Spende aus einer Gruppe von 512 solcher Spenden eindeutig identifiziert, indem nur 13 separate PCR-Tests

durchgeführt wurden, einschließlich des primären PCR-Tests am ursprünglichen 512-Spendenpool. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, einen PCR-Test an einem bestimmten Subpool zu überspringen, solange der entsprechende getestete Subpool eine negative Virusindikation liefert. Durch ein solches Überspringen bestimmter PCR-Tests reduziert das erfindungsgemäße Verfahren die Anzahl von PCR-Tests, die durchgeführt werden müssen, um eine spezifische positive Spende zu identifizieren, ohne auf die Auflösung der PCR-Testmethodik zu verzichten. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden alle positiven Spenden identifiziert, ohne dass jedoch alle Spenden getestet werden müssen.

Aus der beispielhaften Ausführungsform von Fig. 12 wird deutlich, dass jede der sukzessiv kleineren Subgruppen mittels PCR getestet werden kann und dass die willkürliche Position der positiven Probe variiert werden kann. Wenn also eine Probe aus der positiven Spende in jedem anfänglich getesteten Subpool vorhanden wäre, wären 18 Tests erforderlich, um die positive Spende eindeutig zu identifizieren (ein erster Test, der eine positive Indikation liefert, und ein zusätzlicher Test, um sicherzustellen, dass der entsprechende Subpool negativ ist).

Wenn jeder ursprünglich getestete Subpool eine negative Indikation liefert, sind 10 Tests erforderlich, um die positive Spende zu identifizieren. In der Praxis würden sich positive und negative Testergebnisse von den Subpools tendenziell gleichmäßig verteilen, sodass durchschnittlich 14 Tests erforderlich wären, um eine eindeutig positive Spende aus einem ursprünglichen Spendenpool für 512 Einheiten zu identifizieren.

Aus den vorstehenden Ausführungen wird daher deutlich, dass das System und die Methode der vorliegenden Erfindung, einschließlich der Bereitstellung von Schlauchsegmenten, die aus einzelnen und miteinander verbundenen Beuteln bestehen, die jeweils eine Probe einer Plasmaspende enthalten, bei der Bereitstellung einer Vielzahl von PCR-Testpools von Vorteil ist. Im Gegensatz zur herkömmlichen Poolherstellung, bei der aus einer einzigen Probe jeder Spende gleichzeitig eine Sequenz von Anfangs- und Folgepools gebildet wird, ermöglicht die vorliegende Erfindung die Bildung eines Testpools unmittelbar vor dem Testen. Diese Weise einer „gerade rechtzeitigen“ Poolbildung erlaubt die Bildung von Testpools aus einzelnen Beuteln nur bei Bedarf. Die Möglichkeit einer Kontamination ist ausgeschlossen, da die Pools zu unterschiedlichen Zeiten jeweils aus verschlossenen Probenbeuteln gebildet werden. Darüber hinaus bleiben die Probenbeutel so lange eingefroren, bis sie zur Bildung eines Testpools benötigt werden. Mehrere Gefrier-/Auftauzyklen, welche die Gewinnung interessierender DNA oder interessierender RNA nachteilig beeinflussen können, werden vermieden, wodurch die Intaktheit des PCR-Tests sichergestellt wird.

Während das oben beschriebene Verfahren zum Identifizieren einer viruspositiven Spende mit der geringsten Anzahl relativ teurer PCR-Tests wirksam ist, werden gemäß der Durchführung der vorliegenden Erfindung auch andere Verfahren zum Identifizieren einzelner positiver Spenden bereitgestellt. Insbesondere hat ein solches Verfahren die

5 Eigenschaft, einzelne positive Spenden innerhalb von zwei bis drei PCR-Testzyklen identifizieren zu können, wodurch der Zeit- und Verwaltungsaufwand für das Screening einer großen Anzahl von Spenden erheblich reduziert wird.

Im oben beschriebenen Verfahren muss beispielsweise ein Techniker nach der Identifizierung eines bestimmten Subpools, der eine positive Spende enthält, diejenigen

10 Spenden identifizieren, die Proben zur Bildung dieses bestimmten Subpools beigetragen haben. Diese Spenden müssen dann erneut getestet werden, und aus jedem entsprechenden Schlauchsegment muss ein zusätzliches Probenpäckchen entnommen werden. Anschließend müssen zwei Subpools nächster Generation gebildet und die PCR-Tests wiederholt werden. Diese Vorgänge des Sammelns,

15 Subgruppenpoolbildens und PCR-Testens wird für kleinere Subpools nächster Generation wiederholt, bis das Verfahren die viruskontaminierte Spende eindeutig identifiziert.

Jeder PCR-Testzyklus (Sammeln, Subgruppenpoolbildung und PCR-Test) ist jedoch mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden. Nimmt man den 512-Probenpool erster

20 Generation als Beispiel, wird deutlich, dass mindestens 10 PCR-Testzyklen erforderlich sind, um eine einzige viruskontaminierte Spende zu identifizieren. Das oben beschriebene Verfahren ist zwar sehr kosteneffektiv, kann aber für ein PCR-Testlabor eine Herausforderung darstellen, wenn die Zeit drängt

Eine Methodik zum eindeutigen Identifizieren virus-positiver Blut- oder Plasmaspenden

25 in der geringsten Anzahl von PCR-Testzyklen wird nun im Zusammenhang mit den FIGs. 13 und 14 beschrieben.

In FIG. 13 wird ein Flussdiagramm einer PCR-Testmethodik gemäß der Erfindung zum wirksamen Nachweisen einer PCR-positiven einzelnen Spende in einem Pool mit der minimalen Anzahl von PCR-Analysezyklen gezeigt. Wie bei dem vorher beschriebenen

30 PCR-Testverfahren geht das Verfahren von FIG. 13 davon aus, dass der PCR-Test eine ausreichende Sensitivität aufweist, um das Vorhandensein einer positiven Probe in einem Pool der entsprechenden Größe nachzuweisen. Nur zur Veranschaulichung wurde die anfängliche Gruppierung so gewählt, dass sie 512 Blut- oder Plasmaspenden repräsentiert. Ein Fachmann wird verstehen, dass die Größe der

35 Ausgangsgruppe je nach dem zu bewertenden Genommarker, der Sensitivität des verwendeten PCR-Testverfahrens, dem Erwartungswert der

Genommarkerkonzentration innerhalb eines Probenaliquots und der Größe des Probenaliquots größer oder kleiner sein kann.

Das Verfahren beginnt bei Block 301 durch Definieren einer N-dimensionalen Probenmatrix oder eines -rasters. Die Matrix kann von beliebiger Größe sein und eine beliebige Anzahl von Dimensionen von 3 bis N umfassen, aber vorzugsweise ist sie eine 3-dimensionale regelmäßige Matrix, die als ein Quadrat organisiert ist.

Ein Beispiel einer solchen Matrix ist in FIG. 14 gezeigt, welche eine graphische Darstellung einer quadratischen Matrix ist, die durch 3-dimensionale Indizes gekennzeichnet ist; Zeile, Spalte und Schicht (r, c, s). In der beispielhaften Matrix von FIG. 14 liegen 3 Zeilen, 3 Spalten und 3 Schichten vor, wodurch 3^3 bzw. 27 Elemente definiert werden. In der beispielhaften Ausführungsform wird eine Zeile so betrachtet, dass sie alle Elemente umfasst, die durch einen gedachten vertikalen Schnitt durch die quadratische regelmäßige Matrix definiert sind. In der Ausführungsform von FIG. 14 sind die Elemente, die zum Beispiel Zeile 3 der Matrix umfassen, durch den Buchstaben r_3 auf ihren Zeilenflächen identifiziert.

Ebenso besteht eine Spalte aus all jenen Matrixelementen, die durch einen zweiten gedachten vertikalen Schnitt durch die Matrix in einer Richtung orthogonal zur Richtung einer Zeile definiert werden. In der beispielhaften Ausführungsform von FIG. 14 weisen die Elemente, die zum Beispiel Spalte 1 umfassen, den Buchstaben c_1 auf ihren Spaltenflächen auf. Als Schicht sind all jene Elemente definiert, die einen horizontalen Schnitt durch die beispielhafte Matrix von FIG. 14 umfassen. Analog zur Zeilen-, Spaltendefinition werden die Elemente von Schicht 1 mit dem Buchstaben s_1 auf ihren Schichtflächen identifiziert.

Es ist also zu erkennen, dass jedes der 27 Elemente in der Matrix von FIG. 14 eindeutig zu einer der 3 Zeilen, einer der 3 Spalten und einer der 3 Schichten gehört. Mathematisch kann dies durch die Beziehung X_{rcs} ausgedrückt werden, wobei X ein Element bezeichnet und rcs ein dimensionaler Index ist, wobei jeder der Indizes einen Wert von 1 bis 3 annehmen kann. Das spezifische Element X_{113} kann als jenes Element am Schnittpunkt von Zeile 1, Spalte 1 und Schicht 3 identifiziert werden.

Aus dem Vorhergehenden wird ersichtlich, dass, obwohl die beispielhafte Matrix von FIG. 14 eine 3 x 3 x 3-Matrix ist, die Grundsätze einer Matrixdefinition und Elementbildung für Matrizen mit einer viel größeren Anzahl von Zeilen, Spalten und Schichten gelten. Insbesondere kann eine 8-Zeilen-, 8-Spalten-, 8-Schichten-Matrix mathematisch weiterhin als X_{rcs} dargestellt werden, wobei rc und s nun Werte von 1 bis 8 annehmen können. Somit ist eine 3-dimensionale 8 x 8 x 8-Matrix in der Lage, Identifikatoren für 512 Elemente aufzunehmen.

Wendet man sich nun wieder dem Flussdiagramm des Verfahrens von FIG. 13 zu, werden im Anschluss an eine Definition einer N-dimensionalen Probenmatrix bestimmte Blut- oder Plasmaspendeproben auf jedes der durch die Matrix definierten Elemente abgebildet. In einer beispielhaften 3-dimensionalen 8 x 8 x 8-Matrix wird eine Probe aus jeder der 512 einzelnen Spenden einem Matrixelement zugeordnet und durch einen entsprechenden, eindeutigen X_{rcs} -Indikator identifiziert.

Anschließend wird aus jeder Probe ein Aliquot entnommen und eine Vielzahl von Minorsubgruppenpools gebildet. Jeder Minorpool umfasst die Aliquote aller der Proben (X_{rcs}), bei denen einer der dimensional Indizes festgelegt ist. Das heißt gemäß der oben beschriebenen beispielhaften Matrix werden alle Proben (X_{rcs}), die $r = 1$ aufweisen, ungeachtet des Spalten- oder Schichtwertes, zu einem Minorpool gebildet; ebenso für $r = 2, r = 3 \dots r = N$; ebenso für $c = 1$, ungeachtet des Zeilen- oder Schichtwertes, $c = 2, \dots c = N$; ebenso für $s = 1$, ungeachtet des Zeilen- oder Spaltenwertes, $s = 2 \dots s = N$. Jeder Minorpool repräsentiert somit jede Zeile, Spalte, Schicht oder einen anderen dimensional Index, sodass es, wenn eine N-dimensionale Matrix definiert wurde, N-Dimensionen mal die (Gesamtzahl der Proben)^{1/n} Minorpools gibt. Für die beispielhafte 3-dimensionale 8 x 8 x 8-Matrix, die 512 Proben enthält, wird es 24 Minorsubgruppenpools (8 Zeilenpools, 8 Spaltenpools und 8 Schichtenpools) geben. Die erfindungsgemäße Bildung von Minorpools kann als ähnlich dem mathematischen Verfahren zur Reduzierung einer Determinante durch das Minorantenverfahren angesehen werden. In gleicher Weise wird jede Probe so verstanden, dass sie in N Minorpools dargestellt wird, 1 für jede Dimension der Matrix. Zusätzlich zur Bildung der Minorpools wird ein Aliquot jeder Probe oder ein Aliquot von jedem der Minorpools kombiniert, um einen einzigen Masterpool zu bilden, der eine Probe aus allen 512 Spenden enthält, aus denen der vorliegende Spendenraum besteht. Nach der Bildung aller Pools können alle restlichen Proben sowie die Minorpools und der Masterpool wieder eingefroren werden und so lange gelagert werden, bis ein PCR-Test gewünscht ist.

Wenn ein PCR-Test gewünscht wird, wird zuerst ein PCR-Test mit dem Masterpool durchgeführt, der ein Aliquot jeder Probe, welche die Matrix umfasst, darstellt. Sind die Testergebnisse für den Masterpool negativ, so liegen zumindest bis zum Sensitivitätsniveau des PCR-Tests keine Virus-positiven Spenden vor, die durch die die Matrix bildenden Proben dargestellt werden. Die Blut- oder Plasmaspenden, die Proben zu der Matrix beigetragen haben, können zur weiteren Verwendung freigegeben werden. Fällt jedoch der PCR-Test des Masterpools für einen bestimmten Genommarker positiv aus, wird bei 300 ein zweiter PCR-Testzyklus begonnen, in dem nun jeder der Minorpools getestet wird.

Auf eine Weise, die der oben beschriebenen ähnlich ist, werden die Größen der Majorpools so ausgewählt, dass die statistische Wahrscheinlichkeit, dass sie mehr als eine positive Probe im Majorpool (die 512 Proben) enthalten, gering ist, vorzugsweise kleiner als 1 bis 2 %. Dies kann durch die Bewertung der Häufigkeit des Auftretens des interessierenden Virus in der allgemeinen Spenderpopulation mit einem Konfidenzniveau von 98 % bis 99 % erreicht werden. Wenn zum Beispiel bestimmt wird, dass nur 1 Spender aus einer allgemeinen Spenderpopulation von 1.000 mit dem interessierenden Virus mit einem Konfidenzniveau von 98 % kontaminiert ist, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 2 %, bei den nächsten 1.000 zu evaluierenden Spendern mehr als 1 kontaminierten Spender zu finden. Dadurch wird sichergestellt, dass der Algorithmus im Allgemeinen in der Lage ist, die einzelne reaktive Einheit in einem Pool geeigneter Größe innerhalb des PCR-Testzyklus zu identifizieren. In Übereinstimmung mit der Erfindung werden, vorausgesetzt, dass eine einzelne positive Probe innerhalb der Matrix vorliegt, 3 der Minorpools ein Aliquot der positiven Spende enthalten, 1 in jeder Dimension. In der beispielhaften Ausführungsform (die Matrix von 512 Proben) gibt es 8 Minorzeilenpools, 8 Minorspaltenpools und 8 Minorschichtenpools. Wenn der Masterpool positiv getestet wird, dann werden 1 Zeilen-, 1 Spalten- und 1 Schichtenpool während des zweiten PCR-Testzyklus positiv getestet, wie bei 307 gezeigt. Der Schnittpunkt des Zeilen-, Spalten- und Schichtenelement-Index identifiziert die reaktive Spende eindeutig, wie bei 309 gezeigt.

Wenn die reaktive Probe beispielsweise auf das Matrixelement X_{113} abgebildet wurde, liefert der Zeile-1-Minorpool ein positives PCR-Testergebnis, während der Zeile-2-Minorpool und nachfolgenden Zeilen-Minorpools ein negatives Testergebnis liefern. Ferner wird der Spalte-1-Minorpool ein positives Testergebnis liefern, während der Spalte-2-Pool und nachfolgende Spaltenpools negativ getestet werden. Ähnlich werden die Schicht-1- und -2-Minorpools ein negatives Ergebnis liefern, der Schicht-3-Pool wird positiv getestet werden, und nachfolgende Schichtenminorpools werden negativ getestet werden. Die 3 positiven Minorpools (Zeile 1, Spalte 1 und Schicht 3) haben nur ein einziges Element gemeinsam, X_{113} . Somit wird die positive Spende eindeutig durch die auf das Element X_{113} abgebildete Probe identifiziert.

Befindet sich mehr als 1 reaktive Spende in der Matrix, können die reaktiven Spenden dennoch durch das erfindungsgemäße Verfahren eindeutig identifiziert werden, und zwar durch höchstens einen zusätzlichen PCR-Testzyklus. Wird festgestellt, dass mehr als ein Minorpool eines einzelnen dimensionalen Index ein positives Testergebnis liefert, während nur ein einziger Minorpool, der jeden der verbleibenden dimensional Indizes repräsentiert, ein positives Testergebnis liefert, können die mehr als 1 positiven

Spenden durch mathematische Auswertung der Testergebnisse eindeutig identifiziert werden, ohne dass ein dritter PCR-Testzyklus erforderlich ist.

Wenn zum Beispiel ein Zeile-1-Minorpool und kein anderer positiv getestet wird, ein Spalte-1-Minorpool und kein anderer positiv getestet wird und ein Schicht-1-Minorpool und Schicht-3-Minorpool beide positiv getestet werden, liegen nur zwei positive Spenden vor, welche die Matrix bilden, und sie können eindeutig als X_{111} und X_{113} identifiziert zu werden. Um zu diesem Ergebnis zu gelangen, sind keine weiteren Tests erforderlich.

Wenn andererseits beobachtet wird, dass mehrere Minorpools positiv getestet werden und deren Identitäten Veränderungen entlang 2 dimensionaler Indizes anzeigen, wie bei 310 gezeigt, ist es offensichtlich, dass es z^2 Elemente gibt, die als potenziell einer positiven Spende zugeordnet identifiziert werden, wobei z die tatsächliche Anzahl positiver Spenden ist, die das Raster bildet.

Wenn zum Beispiel der Zeile-1-Minorpool und kein anderer positiv getestet wird, die Spalte-1- und Spalte-3-Minorpools positiv getestet werden und die Schicht-1- und Schicht-3-Minorpools positiv getestet werden, deutet dies darauf hin, dass die potenziell positiven Kandidatenelemente X_{111} , X_{113} , X_{131} und X_{133} sind. Da es nur in zwei der dimensional Indizes (Spalte und Schicht) ein Vielfaches gibt und vier Kandidatenelemente vorliegen, wird man sehen, dass nur zwei tatsächlich positive Spenden vorliegen, welche die Matrix bilden. In diesem Fall können alle 4 Spenden willkürlich als positiv identifiziert und entsorgt werden, oder es kann alternativ ein Aliquot von jedem der 4 Kandidatenelemente entnommen werden und während eines dritten PCR-Testzyklus bei 311 einzeln getestet werden, um eindeutig zu identifizieren, welche 2 der 4 die tatsächlichen positiven Spenden umfassen.

Auf ähnliche Weise ist es mathematisch offensichtlich, dass, wenn es mehr als 2 positive Spenden in der Matrix gibt und ihre Identifikatoren in mehr als 2 Dimensionen variieren, höchstens z^n potenziell positive Kandidatenelemente identifiziert werden, wobei z die tatsächliche Anzahl positiver Spenden ist und wobei n die Anzahl der Dimensionen ist, die variieren. In diesem Fall werden von allen verdächtigen Elementen in der Matrix Aliquots entnommen und direkt getestet.

Somit ist ersichtlich, dass das erfindungsgemäße Verfahren eine eindeutige Identifikation von Spenden, die für einen bestimmten Genommarker reaktiv sind, innerhalb eines einzigen PCR-Testzyklus für einen anfänglich positiven Masterpool, innerhalb von 2 PCR-Testzyklen für alle Matrizen, die eine einzige reaktive Spende oder eine Vielzahl reaktiver Spenden enthalten, die nur entlang eines einzelnen dimensional Index variieren, und innerhalb von 3 PCR-Testzyklen für jede andere Situation ermöglicht.

Dementsprechend führt die Durchführung der vorliegenden Erfindung dazu, dass die Blutversorgung und daraus hergestellte Blut- oder Plasmaprodukte wesentlich sicherer sind, da sie möglichst frei von Viruskontaminationen sind. Vorteilhafterweise erfolgt ein kostengünstiges, hochempfindliches Testen auf das Vorhandensein eines Virus leicht
 5 direkt. Somit werden falsche Indikationen auf eine Viruskontamination, die gewöhnlich mit Antikörpertests während des Infektiositätszeitfensters verbunden sind, vermieden. Darüber hinaus ermöglicht die vorliegende Erfindung eine kostengünstige Verwendung hochempfindlicher Tests, die in der Lage sind, das Vorhandensein eines einzigen Virus in der Testprobe nachzuweisen, und so dazu beitragen, die Freiheit der Blutversorgung
 10 von beginnender Viruskontamination sicherzustellen.

Der Fachmann wird verstehen, dass die vorhergehenden Beispiele und Beschreibungen verschiedener bevorzugter erfindungsgemäßer Ausführungsformen für die Erfindung als ein Ganzes nur illustrativ sind und dass Variationen in Form, Größe und Anzahl der verschiedenen Bestandteile der vorliegenden Erfindung sowie der
 15 Typen der implementierten Tests innerhalb des Umfangs der Erfindung vorgenommen werden können. Zum Beispiel wird für den Fachmann klar sein, dass die Länge der einzelnen und verbundenen Beutel und daher ihr Volumengehalt entlang der Länge des Schlauchsegments progressiv vergrößert werden kann. Da sukzessive Testsubpools aus einer kleiner werdenden Anzahl von Proben gebildet werden, nimmt
 20 das Volumen von Plasma, das der Pool umfasst, notwendigerweise ab. Es sollte klar sein, dass zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Volumens an Plasma in jedem sukzessiven Subpool sukzessive Probenbeutel ein größeres Volumen enthalten können, um ein gewünschtes Endpoolvolumen aufzunehmen. Um Pools mit einer Größe von etwa 1 ml bis etwa 10 ml aufzunehmen, wird deutlich, dass die Volumina
 25 sukzessiver Probenbeutel von etwa 0,02 ml bis etwa 0,5 ml schrittweise zunehmen werden. In einer beispielhaften Ausführungsform beträgt das Beutelvolumen 0,02 ml im ersten Beutel, der im größten Pool verwendet werden soll, und 0,2 ml im letzten Beutel. Es wird für den Fachmann auch klar sein, dass das erfindungsgemäße System nicht auf das beispielhafte Plasmasammelgefäß und ein verbundenes Schlauchsegment
 30 beschränkt ist. Blutbeutel oder andere Gefäße für biologische Flüssigkeiten können mit gleicher Einrichtung verwendet werden, und geeignete Schlauchsegmente können
 sowohl vor einer Flüssigkeitsentnahme als auch nach Abschluss der Flüssigkeitsentnahme daran befestigt werden. Es müssen lediglich Probenmengen biologischer Flüssigkeiten in ein Schlauchsegment überführt werden, das dann gemäß
 35 der Durchführung der Erfindung zu Beuteln geformt wird.

Demgemäß ist die vorliegende Erfindung nicht auf die hier beschriebenen spezifischen Ausführungsformen beschränkt, sondern wird durch den Umfang der beigefügten Ansprüche definiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur eindeutigen Identifizierung Virus-positiver biologischer Flüssigkeitsspenden, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:
 - 5 Bereitstellen einer Vielzahl von biologischen Flüssigkeitsspenden;
 - Definieren einer n-dimensionalen Matrix, wobei n eine beliebige ganze Zahl von 3 bis N ist und die Matrix ferner eine Vielzahl von internen Elementen umfasst, wobei jedes Element durch einen Schnittpunkt der n-Dimensionen der Matrix definiert ist, und jedes einzelne Element durch eine jeweilige Matrixnotation identifiziert wird, wobei die Matrixnotation einen Index für jede Dimension der Anordnung umfasst;
 - 10 Nehmen einer Probe von jeder der biologischen Flüssigkeitsspenden;
 - Abbilden jeder Probe auf ein jeweils Bestimmtes von jedem Element der Matrix, wobei jede einzelne Probe durch die jeweilige Matrixnotation ihres entsprechenden Elements identifiziert wird;
 - 15 Nehmen von Aliquots von jeder Probe, wobei die Anzahl der Aliquots, die von jeder Probe genommen werden, durch die Anzahl der Dimensionen, welche die Matrix kennzeichnen, definiert wird;
 - Bilden von Subpools aus den Aliquots jeder Probe, wobei jeder Subpool ein Aliquot von allen Proben enthält, die durch eine Matrixnotation identifiziert werden, in der ein dimensionaler Index festgelegt ist, und jeder jeweilige Subpool durch den festgelegten dimensional Index identifiziert wird;
 - 20 Testen jedes Subpools mittels eines PCR-Tests auf eine Virusindikation;
 - Bestimmen der jeweiligen dimensional Indizes von Subpools, die eine positive Virusindikation liefern; und
 - 25 Kombinieren der dimensional Indizes zu einer Matrixnotation, wodurch ein eindeutiges Matricelement, das durch die Matrixnotation identifiziert wird, unzweideutig identifiziert wird, wodurch eine eindeutig Virus-positive Probe unzweideutig identifiziert wird.
 - 30
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Matrix eine regelmäßige Matrix ist und jede der n-Dimensionen der Matrix durch eine gleiche, ganzzahlige Anzahl von Elementen gekennzeichnet ist.
- 35 3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die regelmäßige Matrix eine dreidimensionale Matrix umfasst, und die Matrix weiter in Zeilen, Spalten und Schichten unterteilt ist, und wobei jedes Element durch eine Matrixnotation X_{rcs} gekennzeichnet ist,

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Matrix eine reguläre, dreidimensionale Matrix ist, und die Matrix ferner in Zeilen, Spalten und Schichten unterteilt ist und wobei jedes Element durch eine Matrixnotation X_{rcs} gekennzeichnet ist, wobei die dimensionalen Indizes r, c und s jeweils Elemente identifizieren, die eine Zeile, eine Spalte und eine Schicht der Matrix umfassen.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Auswertung der dimensionalen Indizes eine Vielzahl von Elementen identifiziert, die durch die dimensionalen Indizes jedes positiven Subpools definiert sind, wenn mehr als ein Subpool eines einzelnen dimensionalen Index eine positive Virusindikation liefert, während nur ein einzelner Subpool, der jeden der verbleibenden dimensionalen Indizes repräsentiert, eine positive Virusindikation liefert, wodurch mehr als eine einzelne Virus-positive Probe unzweideutig identifiziert wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Auswertung der dimensionalen Indizes z^n Virus-positive Kandidatenelemente identifiziert, wenn mehrere Subpools, die jeden dimensionalen Index repräsentieren, eine positive Virusindikation liefern, wobei z die tatsächliche Anzahl der Virus-positiven Proben bezeichnet und n die Anzahl der Dimensionen mit einer Vielzahl von positiven Subpools bezeichnet.
14. Verfahren nach Anspruch 13, ferner umfassend den Schritt des Nehmens eines zusätzlichen Aliquots von jeder identifizierten Probe zu jedem der z^n Virus-positiven Kandidatenelemente;
Testen der Aliquots mittels eines zweiten PCR-Tests auf eine Virusindikation; und unzweideutiges Identifizieren aller Virus-positiven Proben.
15. Verfahren nach Anspruch 11, wobei der Schritt des Bildens der Subpools ferner Folgendes umfasst:
Bilden von Subpools aus Aliquots von Proben, die durch identische r-Indizes, jedoch unterschiedliche c- und s-Indizes identifiziert werden;
Bilden von Subpools aus Aliquots von Proben, die durch identische c-Indizes, jedoch unterschiedliche r- und s-Indizes identifiziert werden;
Bilden von Subpools aus Aliquots von Proben, die durch identische s-Indizes, jedoch unterschiedliche r- und c-Indizes identifiziert werden; und
Auswerten jedes der r-, c- und s-Subpools auf eine durch PCR-Tests gelieferte positive Virusindikation.

16. Verfahren nach Anspruch 15, ferner umfassend die folgenden Schritte:
Bestimmen des ganzzahligen Index jedes r-Subpools, der eine positive
Virusindikation geliefert hat; Bestimmen des ganzzahligen Index jedes c-
Subpools, der eine positive Virusindikation geliefert hat; und Bestimmen des
5 ganzzahligen Index jedes s-Subpools, der eine positive Virusindikation geliefert
hat.
17. Verfahren nach Anspruch 16, ferner umfassend den Schritt des Ersetzens der
ganzzahligen Indizes von jedem r-, c- und s-Subpool, der eine positive
10 Virusindikation geliefert hat, durch die dimensionalen Indizes r, c und s der
Matrixnotation, wodurch ein eindeutiges Matricelement, das durch die
Matrixnotation definiert ist, identifiziert wird, und so die entsprechende Virus-
positive Probe eindeutig identifiziert wird.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die dreidimensionale Matrix eine
regelmäßige 8x8x8-Matrix umfasst, und die dimensionalen Indizes r, c und s
15 jeweils ganzzahlige Werte von 1 bis 8 annehmen.
19. Verfahren nach Anspruch 18, ferner umfassend die folgenden Schritte:
- 20 Bilden von acht Zeilen-Subpools, wobei jeder Zeilen-Subpool eindeutig durch
eine ganze Zahl von 1 bis 8 identifiziert wird, und jeder Zeilen-Subpool aus 64
Probenaliquots gebildet wird;
- Bilden von acht Spalten-Subpools, wobei jeder Spalten-Subpool eindeutig durch
eine ganze Zahl von 1 bis 8 identifiziert wird, und jeder Spalten-Subpool aus 64
25 Probenaliquots gebildet wird; und
- Bilden von acht Schichten-Subpools, wobei jeder Schichten-Subpool eindeutig
durch eine ganze Zahl von 1 bis 8 identifiziert wird, und jeder Schichten-Subpool
aus 64 Probenaliquots gebildet wird.

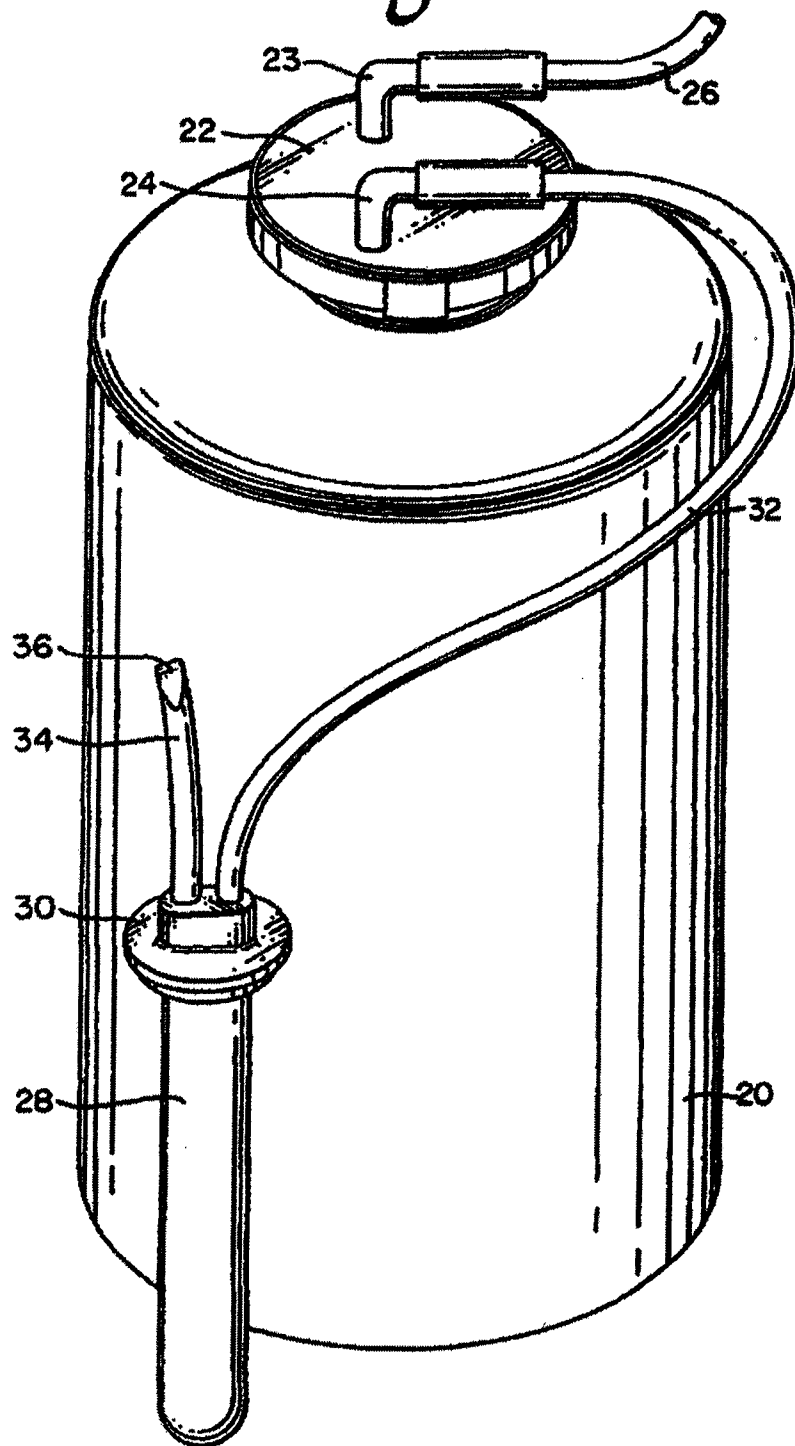
30. JAN. 2020

 PUCHBERGER & PARTNER
PATENTANWÄLTE
REICHSRATSSTRASSE 13
1010 VIENNA, AUSTRIA
TEL +43 1 512 23 025
OFFICE@PUCHBERGER.AT

1
1
1
1

2
0
2
0
0
2
0
5

Fig. 1

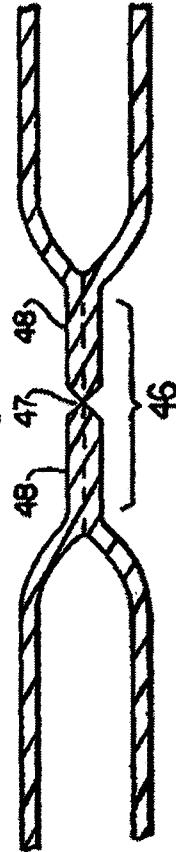


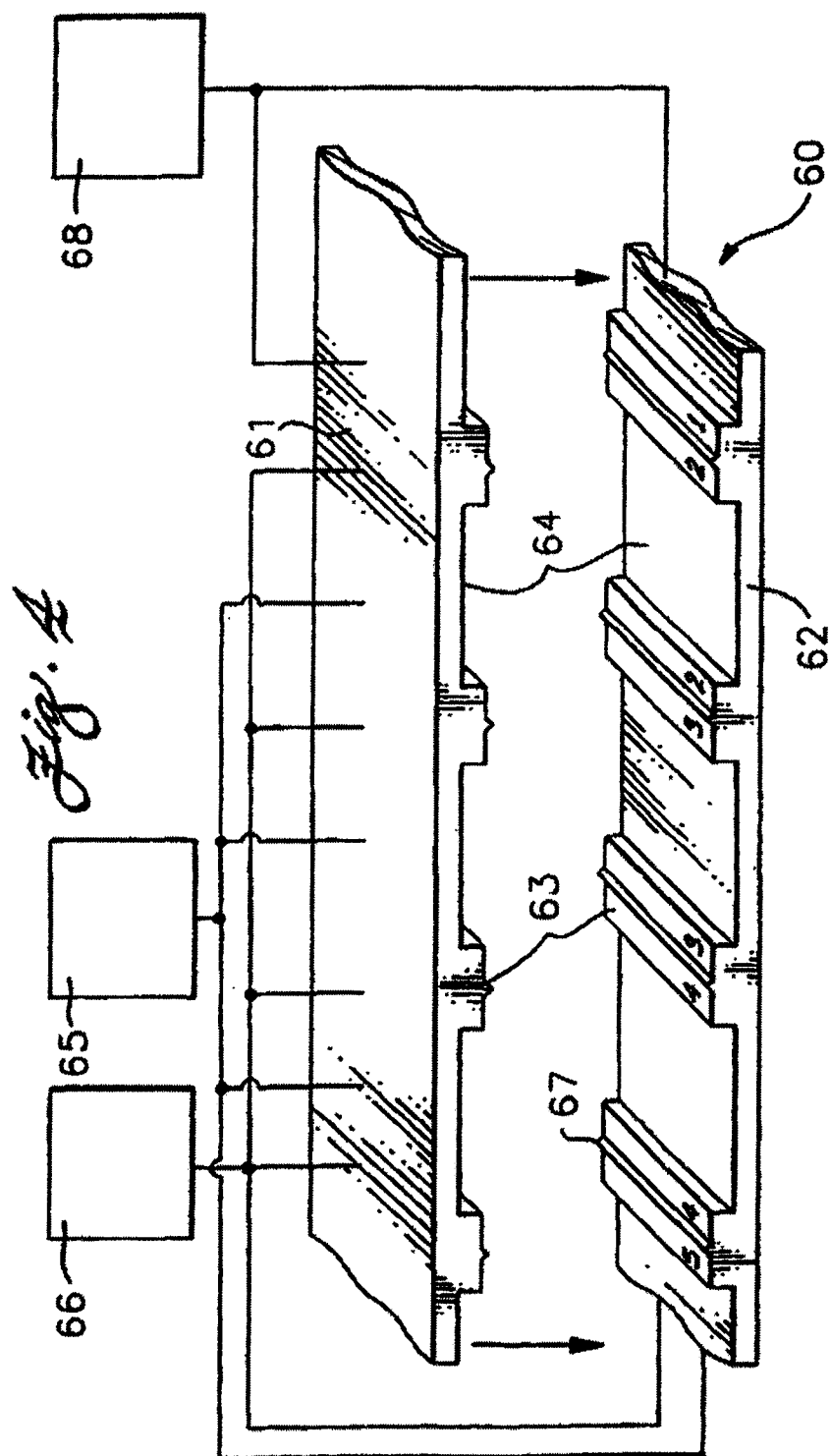
The diagram illustrates a medical device, possibly a catheter or probe, with the following components and labels:

- 22**: The main body or handle of the device.
- 37**: A circular head or flange at the top of the main body.
- 38**: A long, flexible tube or catheter extending from the main body.
- 39**: A small, curved tube or connector at the top of the main body.
- 40**: A segment of the flexible tube.
- 41**: A control handle or trigger at the bottom of the device.
- 42**: A segment of the flexible tube.
- 43**: A segment of the flexible tube.
- 44**: A segment of the flexible tube.
- 28**: A trigger or control mechanism on the handle.

49 / 62

Fig. 36





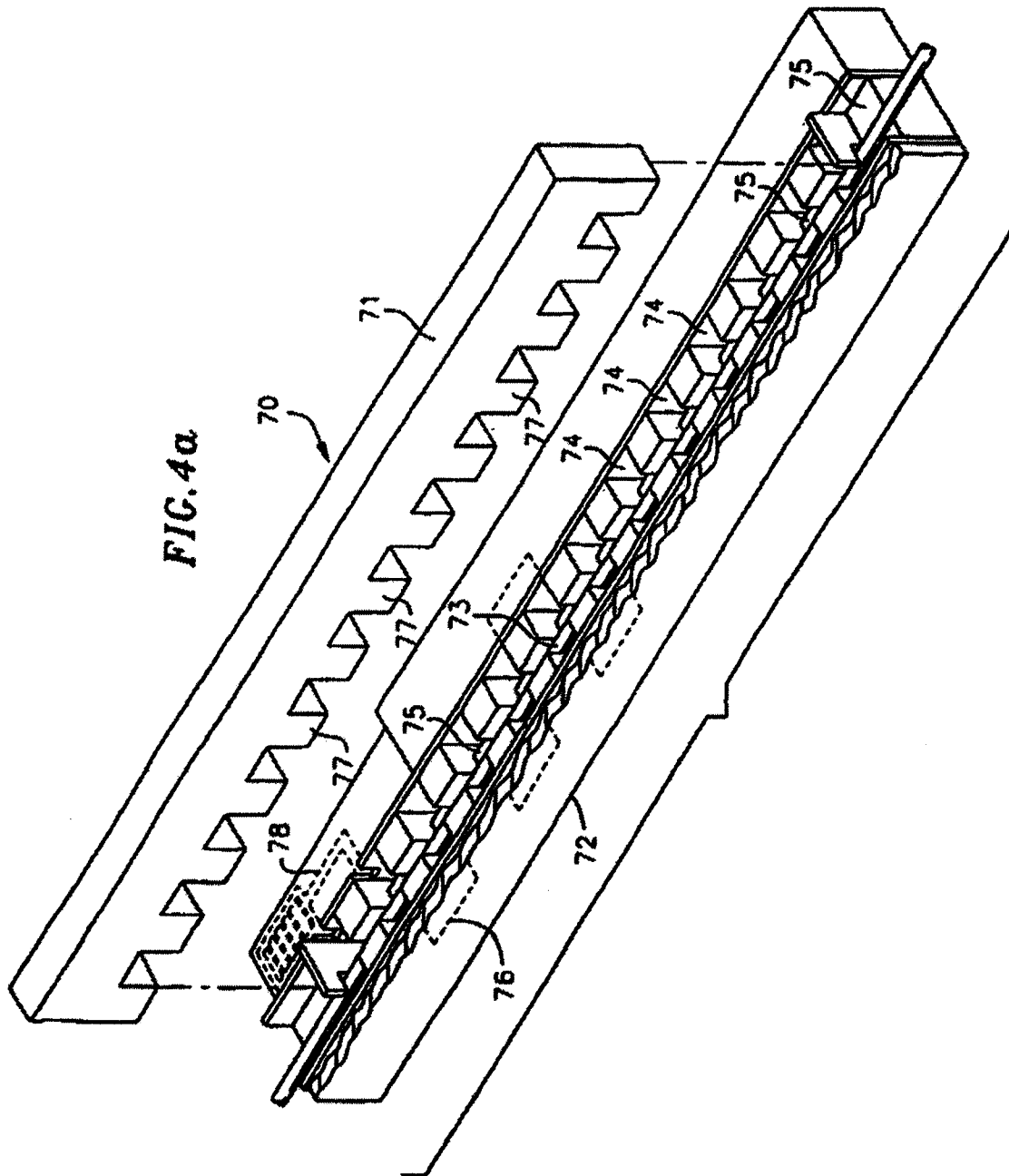




Fig. 6

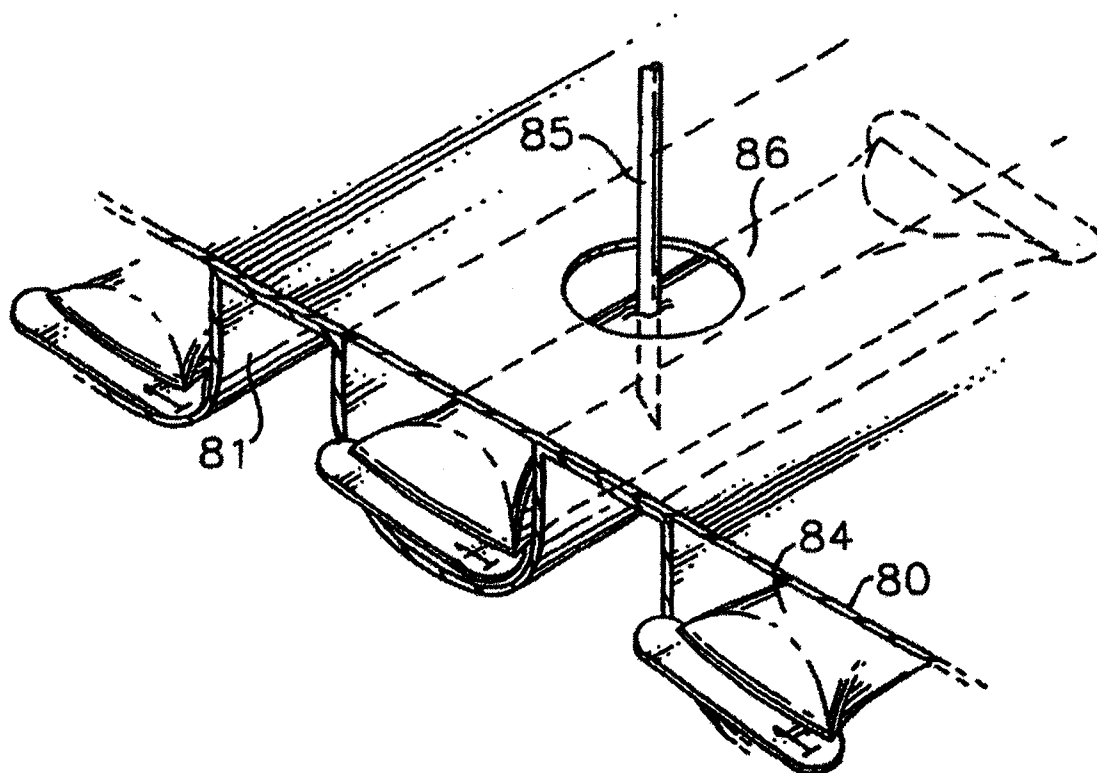
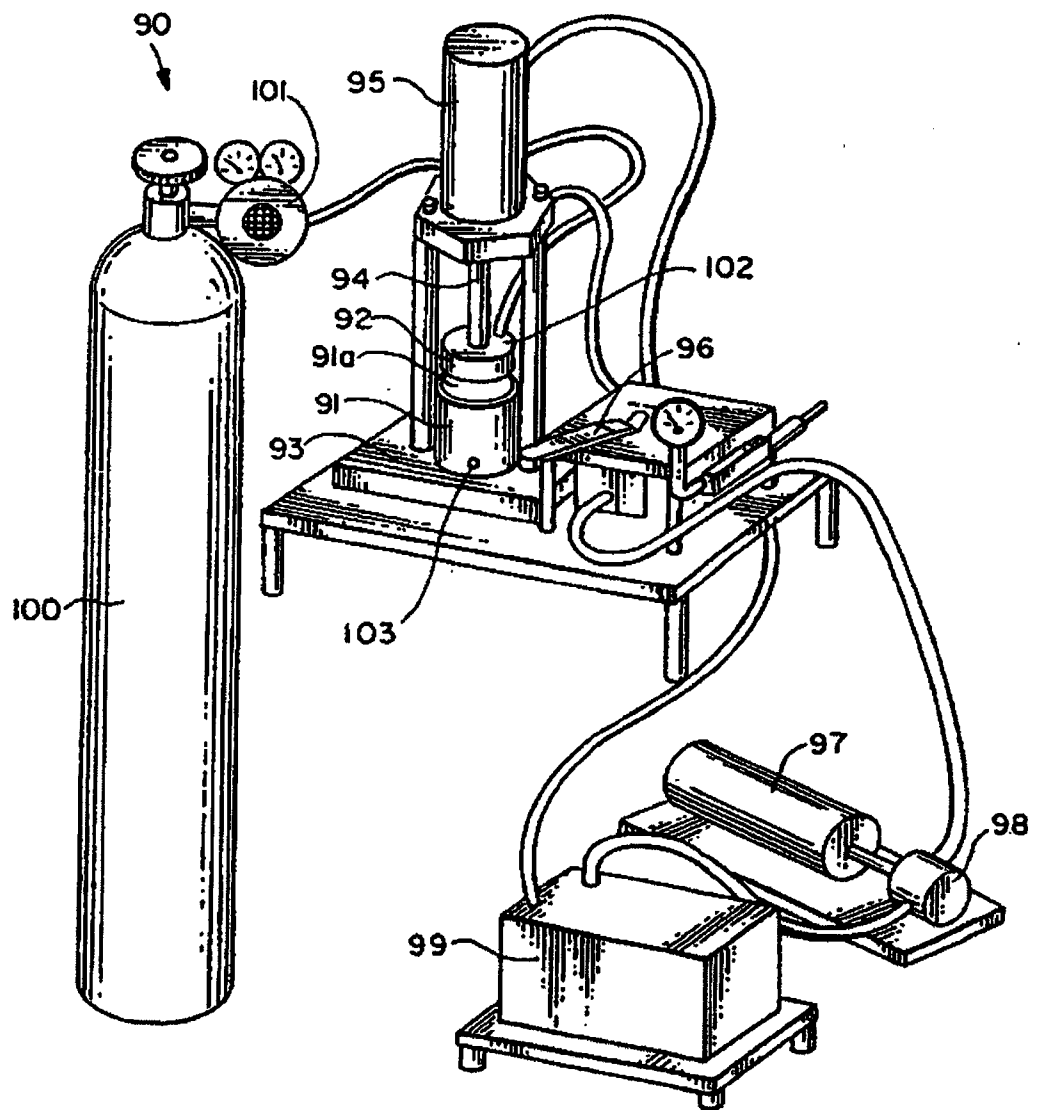


Fig. 7



56 / 62



FIG. 9a

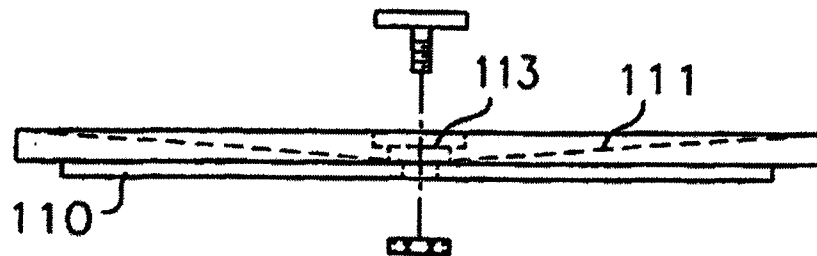


FIG. 9b

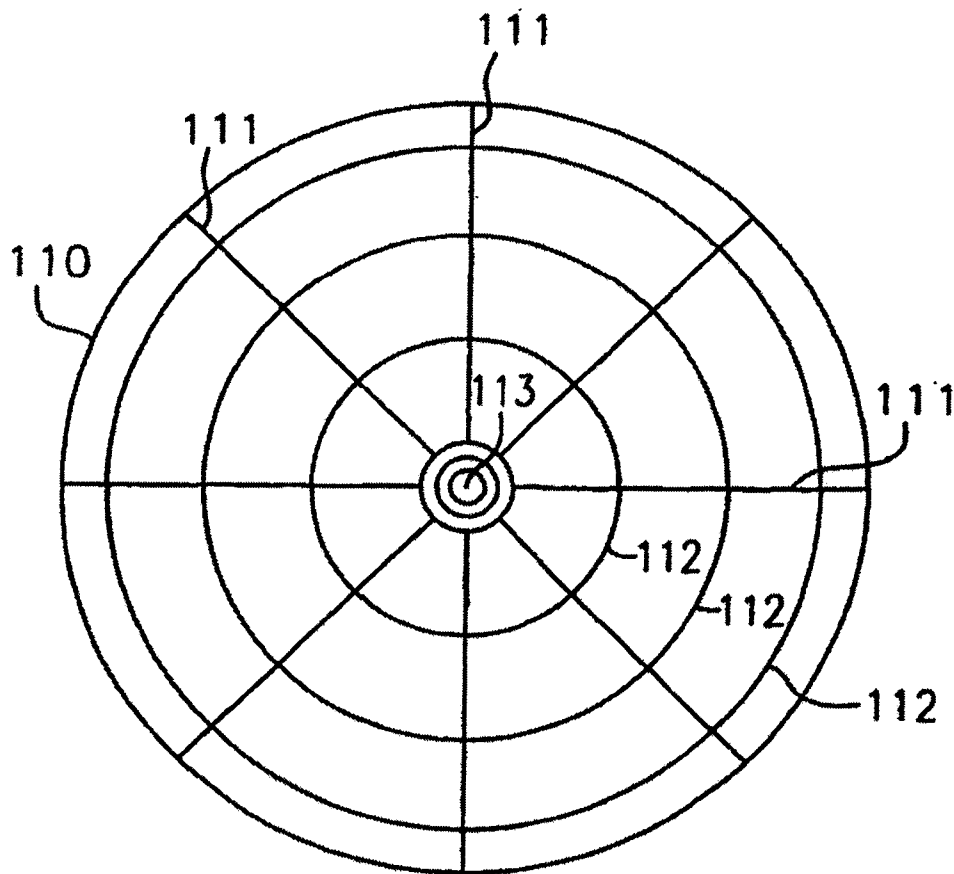


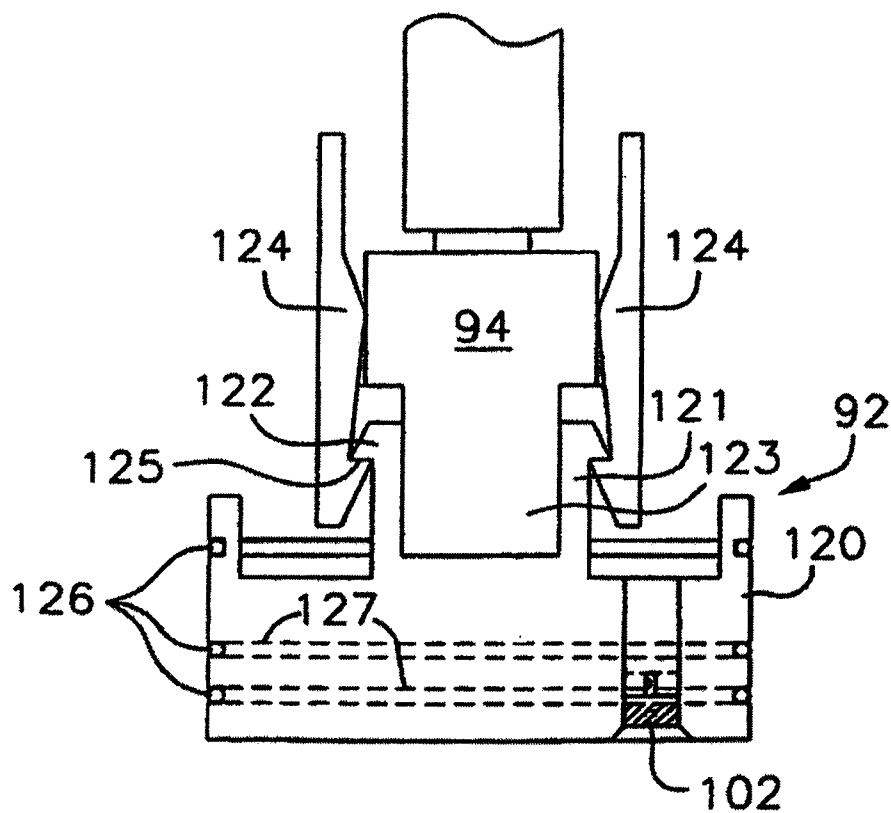
FIG. 10

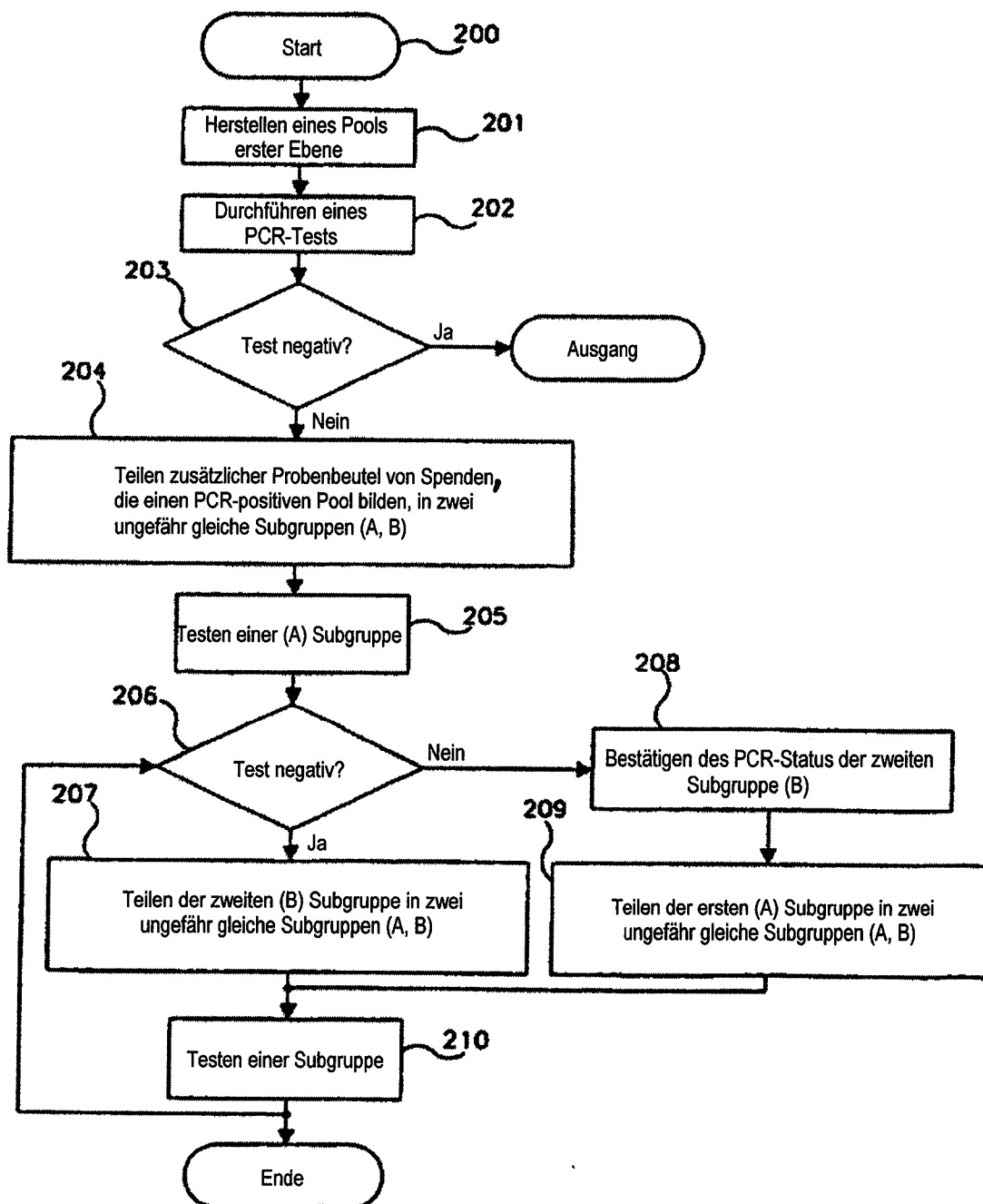
FIG. 11

FIG. 13

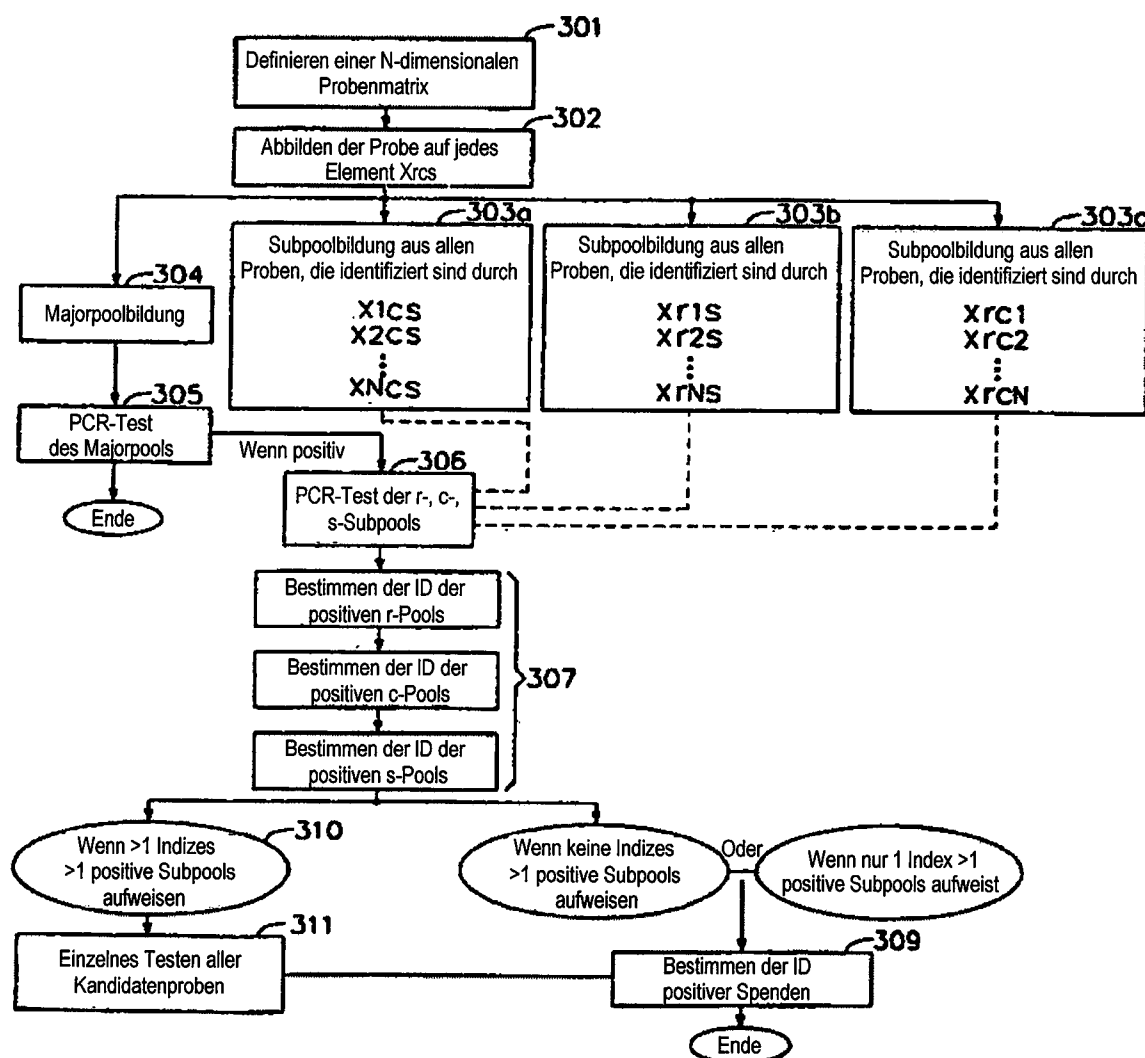


FIG. 14