



(11)

EP 3 653 304 B1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
01.05.2024 Patentblatt 2024/18

(51) Internationale Patentklassifikation (IPC):
B01L 3/14^(2006.01) B65D 39/06^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **19212880.9**

(52) Gemeinsame Patentklassifikation (CPC):
B01L 3/50825; B65D 39/06; B01L 2300/045

(22) Anmeldetag: **09.03.2012**

(54) **PROBENBEHÄLTNIS**

SAMPLE RECEPTACLE

RÉCIPIENT D'ÉCHANTILLON

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

(30) Priorität: **11.03.2011 EP 11157906**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.05.2020 Patentblatt 2020/21

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en) nach Art. 76 EPÜ:
12712599.5 / 2 683 485

(73) Patentinhaber: **Hombrechtikon Systems Engineering AG**
8634 Hombrechtikon (CH)

(72) Erfinder:
• **SIMONS, Daniel**
8634 Hombrechtikon (CH)
• **LEBER, Dirk**
8634 Hombrechtikon (CH)

- **QUINTEL, Harald**
8266 Steckborn (CH)
- **LAZEVSKI, Sasa**
42653 Solingen (DE)
- **WALDER, Bruno**
8616 Riedikon (CH)
- **BRETSCHER, Andreas**
8610 Uster (CH)
- **VOIT, Thomas**
40721 Hilden (DE)

(74) Vertreter: **König Szyuka Tilmann von Renesse Patentanwälte Partnerschaft mbB Düsseldorf Mönchenwerther Straße 11 40545 Düsseldorf (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A1- 0 954 486 EP-A2- 0 264 181
EP-A2- 0 503 867 EP-A2- 1 847 461
WO-A1-91/06483 WO-A1-97/10155
WO-A1-2009/047821 DE-B3-102008 010 402
US-A- 2 367 883

EP 3 653 304 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Probenbehältnis mit einem Gehäuse, das einen Probenraum zur Aufnahme einer Probe ausbildet und zumindest eine kreisförmige Öffnung aufweist, sowie mit einem kugelförmigen Verschlusselement.

[0002] Derartige Probenbehältnisse finden insbesondere im Rahmen von biotechnologischen Verfahren Anwendung, um eine biologische Probe bzw. ein biologisches Material wie bspw. Nukleinsäuren enthaltende Probe zu prozessieren. Sie werden beispielsweise dazu benutzt, im Rahmen von Amplifikationsreaktionen wie bspw. einer Polymerase-Kettenreaktion ("Polymerase Chain Reaction", PCR) Nukleinsäuren in vitro zu vervielfältigen. Die Probenbehältnisse dienen dabei der Aufnahme der die Nukleinsäure umfassenden Probe.

[0003] Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl unterschiedlicher Probenbehältnisse bekannt, die im Rahmen von entsprechenden biotechnologischen Verfahren wie bspw. der PCR regelmäßig als Einwegprodukte verwendet werden. Die Probenbehältnisse werden dabei zunächst mit der Probe befüllt, dann luftdicht verschlossen und schließlich dem PCR-Prozess zugeführt. An das Verschließen der Probenbehältnisse werden dabei hohe Anforderungen gestellt. Zum einen müssen die Probenbehältnisse zuverlässig dicht verschlossen werden, um das Ergebnis des PCR-Prozesses nicht durch den ungewollten Ein- oder Austritt von Probenmaterial zu beeinträchtigen. Zum anderen werden im Rahmen eines PCR-Prozesses regelmäßig eine Vielzahl von Probenbehältnissen verwendet, die hierzu befüllt und verschlossen werden müssen. Dies sollte daher möglichst automatisiert erfolgen. Weiterhin müssen die Probenbehältnisse kostengünstig herstellbar sein, insbesondere weil sie in großer Anzahl benötigt werden und als Einwegprodukte zum Einsatz kommen.

[0004] Aus der EP 0 449 425 A2 ist ein gattungsgemäßes Probenbehältnis bekannt, bei dem ein Ende eines zylindrischen Gehäuses, das einen Probenraum ausbildet, mit einer kreisförmigen Öffnung versehen ist, die sich kanalförmig in den Probenraum erstreckt. Der Öffnungskanal verjüngt sich kurz vor dem Übergang in den Probenraum und bildet dadurch einen Dichtungssitz für ein kugelförmiges Verschlusselement aus. Nach dem Aufsetzen des Verschlusselements auf den Dichtungssitz wird dieses mittels eines Verschlussstopfens fixiert.

[0005] Das aus der EP 0 449 425 A2 bekannte Probenbehältnis ist als dreiteiliges System nicht nur relativ aufwendig und somit teuer sondern auch nur unter relativ großem Aufwand automatisiert verschließbar.

[0006] EP 0 264 181 A2 offenbart einen Verpackungsbehälter, bei dem ein kugelförmiges Verschlusselement in einen Öffnungskanal einer Flasche eingeführt werden kann. Das kugelförmige Verschlusselement weist elastische Eigenschaften auf und kann in Kontakt mit dem Gehäuse in dem Öffnungskanal kraftschlüssig fixiert werden. Der Öffnungskanal der Flasche bildet an der außenseitigen Öffnung einen Vorsprung aus, der den Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals gegenüber dem Öffnungsquerschnitt, in dem das Verschlusselement zum Verschließen kraftschlüssig fixiert wird, verkleinert. In Bezug auf die Deformation des kugelförmigen Verschlusselements wird ausgeführt, dass der Durchmesser des Verschlusselements im Bereich von 16 bis 25 mm liegt. Der Innendurchmesser des Öffnungskanals weist eine Abmessung im Bereich von 13 bis 14 mm auf. Durch diesen deutlichen Unterschied zwischen dem Innendurchmesser des Öffnungskanals und dem Durchmesser des kugelförmigen Verschlusselements werden bei einer kraftschlüssigen Fixierung des Verschlusselements im Öffnungskanal längsaxiale Kraftkomponenten in nicht unerheblichem Umfang erzeugt.

[0007] EP 0 503 867 A2 und US 2,367,883 A offenbaren einen mehrteiligen Verschluss.

[0008] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Probenbehältnis anzugeben. Insbesondere sollte das erfindungsgemäße Probenbehältnis kostengünstig herstellbar und unter relativ geringem Aufwand automatisiert verschließbar sein. Gleichzeitig sollte das erfindungsgemäße Probenbehältnis eine zuverlässige Dichtwirkung haben.

[0009] Diese Aufgabe wird durch ein Probenbehältnis gemäß dem unabhängigen Patentanspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der abhängigen Patentansprüche und ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Erfindung.

[0010] Der Kern der Erfindung liegt darin, die bei dem Probenbehältnis gemäß der EP 0 449 425 A2 von zwei verschiedenen Funktionselementen bewirkten Funktionen des Abdichtens sowie der Fixierung des Verschlusselements durch lediglich ein Funktionselement, nämlich das Verschlusselement selbst, zu bewirken. Dies wird dadurch erreicht, dass ein kugelförmiges Verschlusselement so in einem Öffnungskanal eines Gehäuses des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses geklemmt wird, das nicht nur eine gute Dichtwirkung sondern auch eine prozesssichere Fixierung erreicht werden kann. Dadurch kann - anders als bei dem aus der EP 0 449 425 A2 bekannten Probenbehältnis - auf einen zusätzlichen Verschlussstopfen zur Fixierung des Verschlusskörpers verzichtet werden.

[0011] Ein Probenbehältnis gemäß Anspruch 1 wird geschaffen. Das Probenbehältnis weist ein Gehäuse auf, das einen Probenraum zur Aufnahme einer Probe und eine kreisförmige Öffnung ausbildet, die sich kanalförmig in den Probenraum erstreckt. Weiterhin weist das erfindungsgemäße Probenbehältnis ein kugelförmiges Verschlusselement auf. Der (größte) Durchmesser des Verschlusselements ist so gewählt, dass dieser den Durchmesser des Öffnungskanals in zumindest einem (Verschluss-)Abschnitt des Öffnungskanals übersteigt, jedoch nur mit einem Maß, das es erlaubt, das Verschlusselement so weit in den Verschlussabschnitt des Öffnungskanals einzubringen, dass die kraftschlüssige Fixierung durch einen Kontakt eines den größten Umfang des Verschlusselements umfassenden Bereichs

mit dem Verschlussabschnitt erreicht wird. Das kugelförmige Verschlusselement ist in Kontakt mit dem Gehäuse. Ferner bildet der Öffnungskanal zwischen dem Verschlussabschnitt und der innenseitigen Öffnung einen (ersten) Vorsprung aus, der den Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals gegenüber dem Öffnungsquerschnitt im Verschlussabschnitt verkleinert. Durch den direkten Kontakt des Verschlusselements mit dem Gehäuse ist ein einteiliger Verschluss ausgebildet. Durch die Ausbildung eines einteiligen Verschlusselements und die Ausgestaltung des Öffnungskanals mit dem (ersten) Vorsprung kann eine kostengünstige Herstellung des Probenbehältnisses mit Verschlusselement erreicht werden, das mit relativ geringem Aufwand automatisiert verschließbar ist, wobei eine zuverlässige Dichtwirkung vorliegt. Der (erste) Vorsprung kann als Endanschlag dienen, der verhindert, dass das Verschlusselement beim Einbringen über den Verschlussabschnitt hinaus in den Probenraum gedrückt wird.

[0012] Die kraftschlüssige Fixierung des Verschlusselements durch einen Kontakt eines den größten Umfang des kugelförmigen Verschlusselements umfassenden Bereichs mit der Wand des Öffnungskanals ist wichtig, um einen sichere Fixierung zu erreichen. Die resultierenden Kräfte bei dieser Art der kraftschlüssigen Fixierung weisen nämlich keine oder nur eine verhältnismäßig kleine (und damit vernachlässigbare) Kraftkomponente in längsaxialer Richtung des Öffnungskanals auf; vielmehr sind diese (weitgehend) radial in Richtung des Zentrums des kugelförmigen Verschlusselements gerichtet. Dadurch kann mit einer nur relativ kleinen (vorzugsweise elastischen) Deformation des Verschlusselements und der Wand des Öffnungskanals eine ausreichende Fixierung und gleichzeitig eine gute Dichtwirkung erzeugt werden. Eine geringe Deformation erfordert dann auch nur relativ geringe Kräfte zum Einbringen des Verschlusselements in den Öffnungskanal. Dies kann die Automatisierung des Verschließens des Probenbehältnisses vereinfachen und auch ein manuelles Verschließen des Probenbehältnisses ermöglichen. Zudem werden die Anforderungen an die für das Verschlusselement und das Gehäuse verwendeten Werkstoffe reduziert, wodurch die Herstellungskosten für das Probenbehältnis gering gehalten werden können.

[0013] Bei dem Probenbehältnis der EP 0 449 425 A2 übersteigt der Durchmesser des Verschlusselements den kleinsten Durchmesser des Öffnungskanals zwar auch, jedoch bewusst so weit, dass ein Dichtungssitz ausgebildet wird, auf dem das Verschlusselement aufsitzt. Ein solcher Dichtungssitz ist zwar hinsichtlich seiner guten Dichtwirkung hinlänglich bekannt, benötigt jedoch ein zusätzliches Verschlusselement, das ausreichend hohe Kräfte in längsaxialer Richtung des Öffnungskanals erzeugt, um das kugelförmige Verschlusselement in den Dichtungssitz zu pressen und damit die gewünschte Dichtwirkung zu erreichen. Wenn diese Kräfte so hoch sind, dass es zu einer technisch relevanten elastischen Deformation des Verschlusselements oder der Wandung des Öffnungskanals kommt, kann auch bei dem Probenbehältnis gemäß der EP 0 449 425 A2 - wenn auch in geringem Maße - eine kraftschlüssige Fixierung erreicht werden, diese weist jedoch, da sie nicht am größten Umfang des kugelförmigen Verschlusselements angreift, stets eine Komponente in längsaxialer Richtung des Öffnungskanals auf. Diese längsaxiale Kraftkomponente ist zudem so gerichtet, dass sie - sofern sie die Reibungskräfte des Verschlusselements mit dem Öffnungskanal im Bereich des Kugelsitzes übersteigt, beispielsweise durch eine zusätzliche Einwirkung eines innerhalb des Probenraums herrschenden Überdrucks - das Verschlusselement von dem Dichtungssitz abhebt, das Probenbehältnis sich somit ungewollt öffnet. Eine Erhöhung der Reibungskräfte ohne gleichzeitige Erhöhung der längsaxialen Kraftkomponente ist nicht möglich, so dass das aus der EP 0 449 425 A2 bekannte Probenbehältnis nicht ohne den zusätzlichen Verschlussstopfen sicher verschlossen werden kann.

[0014] Die Wahl der Werkstoffe sowie der Abmessungen des Verschlusselements und des Gehäuses im Bereich des Verschlussabschnitts kann gezielt hinsichtlich des gewünschten Deformationsverhaltens erfolgen. Eine im Vergleich zum dem Gehäuse weiche Kugel (die sich somit deutlich mehr verformt als das Gehäuse) kann Vorteile bei der Dichtwirkung haben. Diesem Vorteil stehen jedoch gegebenenfalls Nachteile bei der Positionierung(süberprüfung) und der Werkstoffauswahl gegenüber. Eine im Vergleich zum Gehäuse harte Kugel lässt sich dagegen gut beim Einbringen handhaben und ermöglicht eine einfachere Positionierung und Positionsüberprüfung, kann jedoch das Risiko einer Überdehnung des Gehäuses (bis in den plastischen Bereich hinein) mit sich bringen.

[0015] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann vorgesehen sein, dass der Öffnungskanal zwischen dem Verschlussabschnitt und der außenseitigen Öffnung einen (zweiten bzw. weiteren) Vorsprung ausbildet, der den Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals gegenüber dem Öffnungsquerschnitt in dem Verschlussabschnitt verkleinert. Ein solcher Vorsprung, der beispielsweise (geschlossen) ringförmig oder auch durch einen oder mehrere, vorzugsweise ringförmig nebeneinander angeordnete Einzelvorsprünge ausgebildet werden kann, kann insbesondere dazu dienen, als Sicherungsanschlag ein ungewolltes Lösen des Verschlusselements aus dem Verschlussabschnitt des Öffnungskanals, beispielsweise in Folge einer unerwartet hohen Druckerhöhung in dem Probenraum, die beispielsweise durch ein Erwärmen im Rahmen des PCR-Prozesses begründet sein kann, zu verhindern. Sollte die Druckerhöhung innerhalb des Probenraums so groß werden, dass die kraftschlüssige Verbindung des in dem Verschlussabschnitt gehaltenen Verschlusselements überwunden wird, so kann sich das Verschlusselement - gegebenenfalls nach einer geringfügigen Verschiebung innerhalb des Verschlussabschnitts des Öffnungskanals - an dem Vorsprung abstützen, wodurch weiterhin ein sicheres und insbesondere dichtes Verschließen des Probenbehältnisses erreicht werden kann.

[0016] Da der (zweite bzw. weitere) Vorsprung beim Verschließen des Probenbehältnisses von dem Verschlussele-

ment passiert werden muss, kann vorgesehen sein, diesen so zu dimensionieren, dass das Einbringen des Verschlusselements in den Verschlussabschnitt unter Ausübung einer definierten Einpresskraft erfolgt, die nicht so hoch bemessen sein sollte, dass dies zu einer Beschädigung des Verschlusselements oder des Gehäuses des Probenbehältnisses in Folge einer zu großen Deformation kommt, jedoch größer als die maximal zu erwartende, in einer Druckerhöhung im Probenraum begründete Kraft.

[0017] Es ist vorzugsweise auch vorgesehen, dass der Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals im Bereich des (zweiten) Vorsprungs größer als im Bereich des ersten Vorsprungs ist. Dadurch kann erreicht werden, dass die Kraft, die zum Einpressen des Verschlusselements in den Öffnungskanal aufgebracht wird, ausreichend hoch ist, dass das Verschlusselement den zweiten Vorsprung passiert, jedoch nicht so hoch ist, dass dieses auch den ersten Vorsprung passieren kann.

[0018] In einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann zudem vorgesehen sein, dass die Distanz zwischen dem ersten und dem zweiten Verschlusselement in Abhängigkeit von den Abmessungen des Verschlusselements so bemessen wird, dass eine Positionierungstoleranz des Verschlusselements innerhalb des Verschlussabschnitts von maximal 5 mm und insbesondere von maximal 0,7 mm gegeben ist. Dies bedeutet, dass das Verschlusselement lediglich über diese Distanz zwischen den beiden Vorsprüngen verschiebbar ist. Eine Verschiebung des Verschlusselements über diese Maximaldistanz, insbesondere aufgrund einer Druckerhöhung innerhalb des Probenraums, führt in der Regel noch zu einer tolerierbaren Veränderung der Prozessbedingungen bspw. eines PCR-Prozesses. Gleichzeitig kann vermieden werden, dass eine höhere Toleranz zur Fertigung des Probenbehältnisses eingehalten werden muss, die diese verteuern könnte.

[0019] Der Öffnungskanal ist im Bereich des Verschlussabschnitts zylindrisch ausgebildet ist. Dadurch wird unabhängig von der tatsächlichen Position des Verschlusselements in dem Verschlussabschnitt stets eine im Wesentlichen gleich hohe kraftschlüssige Fixierung und Dichtwirkung erreicht. Gegebenenfalls kann vorgesehen sein, den Öffnungskanal (auch) im Verschlussabschnitt geringfügig konisch (beispielsweise mit einer Neigungswinkel von 0,1 bis 0,5°) auszubilden, der ein Entformen beim Gießen und insbesondere Spritzgießen des Gehäuses erleichtern kann. Der Neigungswinkel kann so gering gewählt sein, dass dieser keinen wesentlichen (negativen) Einfluss auf die Fixierung und Dichtwirkung des geklemmten Verschlusselements hat.

[0020] Das Gehäuse des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann vorzugsweise (auch abgestuft) rohrförmig ausgebildet sein, wobei die Öffnung an einem (längsaxialen) Ende des Gehäuses angeordnet ist. Weiterhin vorzugsweise kann das Gehäuse an dem zweiten Ende spitz zulaufend ausgebildet sein, wodurch auch sehr geringe Probenmengen gut in dem Probenraum konzentriert werden können, was die Durchführung des biotechnologischen Verfahrens, wie bspw. eines PCR-Prozesses erleichtern kann.

[0021] Um eine Untersuchung der Probe mittels optischer Methoden (auch reine Sichtprüfung) zu ermöglichen, kann weiterhin vorgesehen sein, dass das Gehäuse des Probenbehältnisses zumindest teilweise aus einem optisch transparenten Werkstoff ausgebildet ist. Insbesondere das spitz zulaufende Ende kann dabei optisch transparent ausgebildet sein, da dieses vorzugsweise der Aufnahme der Probe dient.

[0022] Weiterhin vorzugsweise kann vorgesehen sein, das Gehäuse in dem Bereich, das der Aufnahme der Probe dient, mit einer geringeren Wandstärke auszuführen als (zumindest) einen zweiten Bereich des den Probenraum bildenden Gehäuses. Eine möglichst dünne Wandstärke kann die Untersuchung der Probe mittels optischer Methoden vereinfachen, während eine dickere Wandstärke, insbesondere in einem Totraum des Probenraums, der nicht mit der Probe befüllt ist, eine Evaporation durch das vorzugsweise aus Kunststoff gefertigte Gehäuse vermeiden oder vermindern kann.

[0023] Weiterhin kann auch vorgesehen sein, das Gehäuse in dem Verschlussabschnitt des Öffnungskanals aus einem (optisch) transparenten Werkstoff auszubilden. Dies ermöglicht die Überprüfung der Position des Verschlusselements in dem Verschlussabschnitt und zudem der Dichtwirkung mittels optischer Mittel (auch reine Sichtprüfung). Für eine maschinelle Überprüfung kann beispielsweise eine Veränderung des Brechungsindex genutzt werden, die darin begründet ist, dass sich bei dem Übergang von einem ersten Feststoff (Wand des Öffnungskanals) zu einem zweiten Feststoff (Verschlusselement) keine Totalreflexion des Lichts an der Innenwand einstellt, beim Übergang von einem Feststoff (Wand des Öffnungskanals) zu Luft die Innenseite des Öffnungskanals dagegen teilweise spiegelt.

[0024] Weiterhin bevorzugt kann das Gehäuse einen Absatz zur Ausbildung einer Auflagefläche ausbilden. Über diese Auflagefläche können die Kräfte, die zum Einpressen des Verschlusselements aufgebracht werden (typischerweise bis 60 N bis 130 N und maximal 250 N), an einer das Probenbehältnis tragenden Halterung abgestützt werden. Insbesondere kann die Auflagefläche an einer Stelle des Gehäuses ausgebildet sein, die sich in der Nähe des Verschlussabschnitts des Öffnungskanals befindet. Dadurch kann vermieden werden, dass die Kräfte über andere Abschnitte des Gehäuses, die gegebenenfalls mit geringeren Wandstärken und somit empfindlicher ausgebildet sind (insbesondere die den Probenraum umgebende Wand des Gehäuses), übertragen werden.

[0025] Weiterhin ist das Gehäuse des Probenbehältnisses zumindest in dem Verschlussabschnitt des Öffnungskanals und das Verschlusselement selbst aus einem Werkstoff mit einem gleich großen Ausdehnungskoeffizienten ausgebildet. Dadurch kann vermieden werden, dass sich die Pressung in der Kontaktfläche zwischen dem Verschlusselement und

der Wand des Öffnungskanals in Folge einer beispielsweise während eines PCR-Prozesses erfolgten Erwärmung verändert, wodurch gegebenenfalls im gleichen Maße nicht nur die Fixierung des Verschlusselements sondern auch dessen Dichtwirkung verändert würde.

[0026] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann das Verschlusselement aus einem elektrisch leitfähigen Werkstoff ausgebildet sein. Dadurch kann nicht nur eine elektrostatische Aufladung der Kugel vermieden werden, die die Handhabung des Probenbehältnisses erschweren könnte, sondern die Leitfähigkeit kann zudem erlauben, eine kontaktgebundene oder auch kontaktlose, beispielsweise kapazitive oder induktive Detektion der Position des Verschlusselements innerhalb des Öffnungskanals und/oder der Dichtwirkungen durchzuführen.

[0027] Vorzugsweise ist das Verschlusselement des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses aus einem Werkstoff ausgebildet, der keine Eigenfluoreszenz aufweist. Dadurch kann vermieden werden, dass eine auf der Messung der Fluoreszenz der Probe beruhende Überwachung des biotechnologischen Verfahrens, wie bspw. des PCR-Prozesses negativ beeinträchtigt wird.

[0028] Um ein einfaches Öffnen des Probenbehältnisses nach der Verwendung zu ermöglichen, kann dieses mit einer Sollbruchstelle versehen sein, an der das Gehäuse durch eine definierte Krafterwirkung zerteilt wird. Eine solche Art der Öffnung eignet sich insbesondere für solche Probenbehältnisse, die lediglich einmal verwendet werden sollen (Einweg-Probenbehältnis). Ein Vorteil dieser Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann insbesondere darin liegen, dass der Prozess des Öffnens weniger aufwendig sein kann, als ein Entfernen des in dem Verschlussabschnitt des Öffnungskanals fixierten Verschlusselements, was jedoch ebenfalls möglich ist. Anstelle einer Sollbruchstelle besteht auch die Möglichkeit, das Gehäuse zweiteilig auszubilden, wobei die beiden Teile beispielsweise über eine Steck- oder Rastverbindung miteinander verbindbar sind. Zum Öffnen des verschlossenen Probenbehältnisses kann das Gehäuse an dieser Verbindungsstelle dann wieder geöffnet werden.

[0029] Das Probenbehältnis kann auch geöffnet werden, indem das Verschlusselement in den Probenraum gestoßen wird. Der Probenraum sollte hierzu zumindest in einem Abschnitt eine größere Querschnittsfläche als das Verschlusselement aufweisen, um den Probenraum leeren zu können.

[0030] Bei einigen Anwendungen sollen Probenbehältnisse, die im Rahmen des jeweiligen biotechnologischen Verfahrens (wie bspw. eines PCR-Prozesses) eingesetzt werden, nicht wieder geöffnet werden. Um einen dauerhaften Verschluss des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses sicherzustellen, kann erfindungsgemäß weiterhin vorgesehen sein, das Verschlusselement zusätzlich in dem Verschlussabschnitt zu sichern, beispielsweise indem dieses - bei geeigneter Werkstoffwahl mit der Wand des Gehäuses verschweißt (z.B. durch Ultraschallschweißen oder thermisches Schweißen) oder durch das Umbördeln eines oberen Rands des Gehäuses formschlüssig fixiert wird. Selbstverständlich sind beliebige andere Arten der zusätzlichen form-, kraft- oder stoffschlüssigen Fixierung möglich.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Probenbehältnisses kann weiterhin vorgesehen sein, einen zweiten Verschlussabschnitt für ein zweites Verschlusselement vorzusehen, wobei zwischen den zwei Verschlusselementen ein zweiter Probenraum ausgebildet ist. Sämtliche Weiterbildungen, die zuvor bezüglich des ersten Verschlussabschnitts und/oder des ersten Verschlusselements aufgezeigt wurden, können dabei auch für den zweiten Verschlussabschnitt und/oder das zweite Verschlusselement vorgesehen sein.

[0032] Vorzugsweise kann zwischen den beiden Verschlussabschnitten des Probenbehältnisses (zumindest) ein Bypasskanal in der Wand des Gehäuses vorgesehen sein. Dieser kann dazu dienen, einen ansonsten in dem unteren Probenraum entstehenden Überdruck infolge des Einbringens des einen Verschlusselements bis in den unteren Verschlussabschnitt zu vermeiden und das obere Probenmaterial in den unteren Probenraum durch ein Herunterdrücken des oberen Verschlusselements zu überführen.

[0033] Es wird ein Verfahren zur Aufbereitung oder Bearbeitung einer biologischen Probe oder einer biologisches Material wie insbesondere Nukleinsäuren enthaltenden Probe beschrieben, bei dem das erfindungsgemäße Probenbehältnis eingesetzt wird. Das erfindungsgemäße Probenbehältnis ist im Detail in der Beschreibung und den Ansprüchen beschrieben. Es wird auf die entsprechende Offenbarung Bezug genommen. Das Verfahren kann insbesondere ein biotechnologisches Verfahren wie bspw. ein Amplifikationsverfahren, insbesondere ein PCR Verfahren, sein.

[0034] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert.

[0035] In den Zeichnungen zeigt:

- Fig. 1: ein Probenbehältnis eines Systems;
- Fig. 2: einen Ausschnitt des Probenbehältnisses der Fig. 1 in einer geschnittenen Seitenansicht;
- Fig. 3: einen weiteren Ausschnitt des Probenbehältnisses der Fig. 1 in einer geschnittenen Seitenansicht;
- Fig. 4: das Einbringen des Verschlusselements in das Probenbehältnis gemäß den Fig. 1 bis 3 mittels eines Stößels in einer ersten Ausführungsform;
- Fig. 5 und 6: das Einbringen eines Verschlusselements in ein Probenbehältnis gemäß Fig. 1 mittels eines Stößels in einer zweiten Ausführungsform;
- Fig. 7a: den Kraftverlauf beim Einbringen von Verschlusselementen in Probenbehältnisse gemäß den Fig.

- 1 bis 3 unter Verwendung eines Stößels gemäß Fig. 4;
 Fig. 7b: den Kraftverlauf beim Einbringen von Verschlusselementen in Probenbehältnisse gemäß den Fig. 1 bis 3 unter Verwendung eines Stößels gemäß den Fig. 5 und 6;
 Fig. 8a und 8b: ein Probenbehältnis eines Systems in einer zweiten Ausführungsform in zwei unterschiedlichen Schnittdarstellungen;
 Fig. 9a und 9b: ein Probenbehältnis eines Systems in einer dritten Ausführungsform;
 Fig. 10: ein Probenbehältnis eines Systems in einer vierten Ausführungsform;
 Fig. 11: ein Vorratsbehälter einer Vorrichtung zum automatischen Verschließen von Probenbehältnissen in einer ersten Ausführungsform;
 Fig. 12: eine Verschließeinheit einer Vorrichtung zum automatisierten Verschließen von erfindungsgemäßen Probenbehältnissen;
 Fig. 13: eine Prinzipzeichnung zur Funktionsweise der Verschließeinheit gemäß der Fig. 12;
 Fig. 14: eine isometrische Ansicht eines Vorratsbehälters einer Vorrichtung zum automatischen Verschließen von Probenbehältnissen in einer zweiten Ausführungsform;
 Fig. 15: den Vorratsbehälter gemäß Fig. 14 in Kombination mit einer Verschließeinheit in einem Längsschnitt;
 Fig. 16: den Vorratsbehälter gemäß Fig. 14 in Kombination mit einer alternativen Verschließeinheit in einem Längsschnitt;
 Fig. 17: die Integration der Komponenten gemäß Fig. 11 und 12 in eine automatisierte Verschließvorrichtung;
 Fig. 18: die Integration der automatisierten Verschließvorrichtung gemäß Fig. 17 in eine Vorrichtung zur Durchführung einer PCR;
 Fig. 18: in einer schematischen Darstellung eine alternative Zuführung von Verschlusselementen zu einer Vorrichtung zum automatisierten Verschließen von erfindungsgemäßen Probenbehältnissen; und
 Fig. 20a bis 20f: Gegenüberstellungen eines "normalen" zu abweichenden Kraftverläufen, hervorgerufen durch verschiedene Ursachen.

[0036] Die Fig. 1 zeigt ein erfindungsgemäßes Probenbehältnis 1 in einer ersten Ausführungsform. Das Probenbehältnis 1 weist ein Gehäuse 2 auf, das in einem ersten (Kopfabschnitt 3) und einem zweiten (Mittelabschnitt 4) Abschnitt mit einer weitgehend zylindrischen Mantelfläche ausgebildet ist. Die Mantelfläche weist lediglich eine geringe konische Verjüngung auf, die dazu dient, das aus Kunststoff bestehende Gehäuse 2 nach dem Spritzgießen leichter entformen zu können. An dem dem Kopfabschnitt 3 gegenüberliegenden Ende des Mittelabschnitts 4 schließt sich ein Endabschnitt 5 an, in dem sich das Gehäuse 2 verjüngt und somit im weiteren Sinne spitz zulaufend ausgebildet ist. In dem Endabschnitt 5 ist das Gehäuse 2 aus einem (optisch) transparenten Werkstoff ausgebildet, das die Verwendung optischer Messelemente im Rahmen eines biotechnologischen Verfahrens, wie bspw. eines PCR-Prozesses, in dem das Probenbehältnis 1 zum Einsatz kommen soll, ermöglicht.

[0037] Auf der Außenseite zwischen dem Kopf- 3 und dem Mittelabschnitt 4 bildet das Gehäuse 2 einen Absatz 6 aus, der als Auflagefläche dient, über die das Gehäuse 2 an einem Probenbehältnisträger 7 (vgl. Fig. 2) abgestützt ist.

[0038] Innerhalb des Mittelabschnitts 4 und des Endabschnitts 5 des Gehäuses 2 ist ein Probenraum ausgebildet, wobei die Wandstärke des Gehäuses 2 in diesen beiden Abschnitten weitgehend konstant ist, so dass ein wiederum weitgehend zylindrischer Probenraumabschnitt innerhalb des Mittelabschnitts 4 und ein sich konisch verjüngender, mit abgerundeter Spitze ausgebildeter Probenraumabschnitt in dem Endabschnitt 5 des Gehäuses 2 ausgebildet ist.

[0039] In dem Kopfabschnitt 3 des Gehäuses 2 ist ein Öffnungskanal ausgebildet, der es ermöglicht, das Probenbehältnis 1 mit der zu untersuchenden Probe zu befüllen. Nach dem Befüllen wird der Probenraum durch das Einbringen eines kugelförmigen Verschlusselements 8 verschlossen. Die Verschlusswirkung, d.h. sowohl das Abdichten als auch das Fixieren des Verschlusselements 8 in dem Öffnungskanal wird dadurch bewirkt, dass der größte Außendurchmesser des Verschlusselements 8 geringfügig größer ist als der Öffnungskanal in einem definierten Abschnitt (Verschlussabschnitt 11) (vgl. Fig. 2) und das Verschlusselement 8 somit klemmend in dem Öffnungskanal fixiert ist..

[0040] Ausgehend von dem oberen (freien) Ende des Kopfabschnitts 3 ist der Öffnungskanal zunächst mit einer Einlassfase 9 versehen, die einen relativ (bezogen auf den Außendurchmesser des Verschlusselements 8) großen Öffnungsquerschnitt (größter Durchmesser: 4,5 mm) definiert. Die Einlassfase 9 erleichtert das zentrische Ansetzen des Verschlusselements 8 (größter Durchmesser: 4,1 mm bis 4,2 mm). Die Einlassfase 9 geht in einen ersten ringförmigen Vorsprung 10 über, der den Öffnungsquerschnitt (Durchmesser: 3,7mm) des Öffnungskanals im Verhältnis zu dem Öffnungsquerschnitt in dem Verschlussabschnitt des Öffnungskanals (Durchmesser: ca. 4,0 mm) verkleinert. Zum Einbringen des Verschlusselements 8 in den Öffnungskanal wird dieses mit einer Kraft(komponente) belastet, die koaxial oder parallel zur der Längsachse des Gehäuses 2 und zwar in Richtung des Endabschnitts des Gehäuses 2 gerichtet ist.

[0041] Die Kraft ist so hoch bemessen, dass es zu einer Deformation sowohl des Gehäuses 2 im Bereich des Kopfabschnitts 3 als auch des Verschlusselements 8 selbst kommt, die ermöglicht, dass das Verschlusselement 8 den ersten Vorsprung 10 passiert und bis in den Verschlussabschnitt 11 des Öffnungskanals geschoben wird. Dort wird das Verschlusselement 8 durch seinen größeren (maximalen) Durchmesser im Vergleich zu dem Durchmesser des Öffnungs-

kanals in dem Verschlussabschnitt 11 kraftschlüssig fixiert, d.h. geklemmt. Die Kräfte werden dabei durch eine (weitgehend elastische) Deformation des Gehäuses 2 im Bereich des Verschlussabschnitts 11 sowie des Verschlusselements 8 erreicht. Durch die symmetrische kraftschlüssige Fixierung des kugelförmigen Verschlusselements 8 im Bereich seines größten Querschnitts weisen die Reaktionskräfte, die von der Wand des Öffnungskanals auf die Kugel - und andersherum - wirken, keine Komponente in längsaxialer Richtung des Gehäuses auf. Dadurch wird das Verschlusselement 8 nach dem Einbringen in den Verschlussabschnitt 11 sicher gehalten, sofern nicht erhebliche äußere Kräfte in längsaxialer Richtung des Gehäuses 2 darauf einwirken.

[0042] Der erste Vorsprung 10, der von dem Verschlusselement 8 beim Einbringen in den Verschlussabschnitt 11 passiert werden muss, dient zum einen als Endanschlag, der verhindert, dass das Verschlusselement 8 bei der Entstehung eines Überdrucks innerhalb des verschlossenen Probenraums, beispielsweise durch eine Erwärmung im Rahmen eines biotechnologischen Verfahrens, wie bspw. eines PCR-Prozesses, aus dem Öffnungskanal heraus geschoben wird und sich das Probenbehältnis 1 somit ungewollt öffnet.

[0043] Weiterhin dient dieser Vorsprung 10 dazu, einen beim Einbringen des Verschlusselements 8 charakteristischen Kraftverlauf zu erzeugen, anhand dessen ein tatsächliches Einbringen des Verschlusselements 8 bis in den Verschlussabschnitt 11 detektiert werden kann (in der Art eines Einrastens).

[0044] Der Übergang des Öffnungskanals in den Probenraum des Gehäuses 2 ist als ringförmiger Absatz ausgebildet. Dieser Absatz stellt einen zweiten Vorsprung 12 dar, der als Endanschlag für das Verschlusselement 8 dient und somit den Verschlussabschnitt 11 des Öffnungskanals auf Seiten des Probenraums begrenzt.

[0045] Die Länge des Verschlussabschnitts 11 des Öffnungskanals ist so bemessen, dass das Verschlusselement 8 über eine gewisse Distanz x darin verschoben werden kann, bevor es an einem der beiden Vorsprünge 11, 12 anschlägt (vgl. Fig. 3). Diese Distanz ist im vorliegenden Fall auf maximal 0,7 mm begrenzt, da sich erfahrungsgemäß bei einer solchen Verschiebung des Verschlusselements 8 die Prozessparameter (insbesondere Druck, Temperatur) innerhalb des Probenraums nur so wenig ändern, dass keine wesentlichen (negativen) Auswirkungen auf das biotechnologische Verfahren, wie bspw. den PCR-Prozess zu befürchten sind. Diese Positionierungstoleranz des Verschlusselements 8 innerhalb des Verschlussabschnitts 11 weist weiterhin den Vorteil auf, dass relativ große Toleranzen bei der Herstellung des Gehäuses 2 und des Verschlusselements 8 vorgegeben werden können, wodurch geringere Anforderungen an die entsprechenden Werkzeuge gestellt werden können.

[0046] Die Figuren 4 bis 6 zeigen die Verwendung eines Stößels 13 (in zwei Ausführungsformen), um das Verschlusselement 8 in den Öffnungskanal zu schieben. Bei der Ausführungsform gemäß der Figur 4 weist der Stößel 13 einen Außendurchmesser von 3,6 mm (oder kleiner) auf, der somit geringer als der Innendurchmesser des Öffnungskanals in dem Bereich des ersten Vorsprungs 11 ist. Der Stößel 13 kann somit in den Öffnungskanal eintauchen. Hierzu sollte die Bewegung des Stößels exakt steuerbar sein, um zu verhindern, dass dieser das Verschlusselement 8 mit einer Kraft gegen den als Endanschlag dienenden zweiten Vorsprung drückt, die zu einer Beschädigung des Gehäuses 2 oder des Verschlusselements 8 führen könnte. Bei der Ausführungsform eines Stößels 13 gemäß den Fig. 5 und 6 ist daher vorgesehen, den Außendurchmesser des Stößels 3 erheblich größer als den Innendurchmesser des Öffnungskanals im Bereich der Einlassfase 9 auszubilden. Die Bewegung des Stößels 13 wird somit spätestens dadurch begrenzt, dass dieser an das freie Ende des Gehäuses 2 anschlägt. Ein Drücken des Verschlusselements 8 mittels des Stößels gegen den als Endanschlag dienenden zweiten Vorsprung 12 kann somit auf einfache Weise vermieden werden. Ein weiterer Vorteil der großen Kontaktfläche des Stößels 13 ist, dass ein Einpressen auch bei einer nicht exakt zentralen Anordnung des Stößels 13 über dem Verschlusselement 8 regelmäßig problemlos möglich ist (vgl. Fig. 6).

[0047] Die Figur 7a zeigt einen beispielhaften Kraftverlauf (Kraft F über dem Stößelweg l) für einen Verschließvorgang unter Verwendung eines Stößels gemäß Fig. 4. In einem ersten Abschnitt (a) des Kraftverlaufs ist die Kraft nahezu Null; dieser Abschnitt definiert die Verschiebung des Stößels 13 bis zum Kontakt mit dem Verschlusselement 8. Darauf folgt in einem zweiten Abschnitt ein starker Anstieg der Kraft bis zu einem ersten Maximalwert (b) (erster Extrempunkt der Kurven), der erforderlich ist, um das Verschlusselement den ersten Vorsprung 10 passieren zu lassen. Diese Kraft fällt dann bis zu einem zweiten Extrempunkt (c) ab, der diejenige (wegen der leicht konischen Ausbildung des Öffnungskanals dann nur geringfügig ansteigende, vgl. Abschnitt (d)) Kraft definiert, die zum Verschieben der Kugel in dem Verschlussabschnitt 11 erforderlich ist. Diese Kraft entspricht im Wesentlichen der Kraft, die sie sich aus der Reibung zwischen der Wand des Öffnungskanals in dem Verschlussabschnitt 11 und dem damit im Kontakt stehenden Abschnitt des Verschlusselements 8 ergibt. Bei einem korrekt durchgeführten Verschließvorgang endet die Kraftausübung irgendwo in dem Abschnitt (d) der Fig. 7.

[0048] Sofern der Stößel 13 jedoch zu tief in den Öffnungskanal eintaucht, kann das Verschlusselement von diesem gegen den zweiten Vorsprung 12 gedrückt werden, was sich wieder durch einen starken Kraftanstieg bemerkbar macht (Abschnitt (e)). Dieser Anstieg wird ggf. (d.h. in Abhängigkeit von dem Eintauchen des Stößels 13) durch die Bruchbelastung des Probenbehältnisses 1 (ggf. auch des Verschlusselements 8 oder des Stößels 13) begrenzt ((f)), wodurch die Kraft auf ein erheblich niedrigeres Niveau (Abschnitt (g)) abfällt.

[0049] Die Fig. 7b zeigt einen entsprechenden exemplarischen Kraftverlauf für die Benutzung eines Stößels gemäß den Fig. 5 und 6. Der Kraftverlauf entspricht in den Abschnitten (a) und (d) sowie dazwischen noch demjenigen der Fig.

7a. Nach dem Abschnitt (d) erfolgt dann ein Kraftanstieg (h), der noch stärker ausfällt als bei dem Verlauf gemäß der Fig. 7a. Dieser ergibt sich durch das Auftreffen des Stößels 13 auf den Rand des Probenbehältnisses 1. Der Stößel 13 sollte dann nur noch einen relativ geringen Weg weiter bewegt werden, um eine Überbelastung des Probenbehältnisses 1 (oder des Stößels 13) zu vermeiden. Zur Steuerung des Hubs des Stößels kann der Kraftverlauf ausgewertet werden, so dass beispielsweise beim Erreichen des Endes des Abschnitts (h) ein (Kraft-)Grenzwert erreicht wird, der beispielsweise zu einem Abschalten eines Stößelantriebs führen kann. In der Fig. 7b ist in gestrichelter Linienführung auch der weitere Kraftverlauf dargestellt, der bis zu einem Bruch des Probenbehältnisses wegen Überbelastung führt. Dieser ist durch eine Fortsetzung des Abschnitts (h) gekennzeichnet (Abschnitt (i)), an dessen Ende der Bruch auftritt. Dieser ist durch einen direkten Abfall der Kraft auf ein Niveau nahe Null gekennzeichnet (Abschnitt (k)).

[0050] Die Fig. 20a bis 20f zeigen exemplarisch Abweichungen von den zuvor beschriebenen "normalen" Kraftverläufen. Aus diesen Abweichungen kann auf die entsprechende Fehlerquelle geschlossen werden. Der abweichende Kraftverlauf ist dabei mit einer durchgängigen Linie dargestellt, während der "normale" Kraftverlauf gestrichelt gezeigt ist. Die Fig. 20a zeigt zwei abweichende Kraftverläufe, bei denen die Dimensionierung oder die Werkstoffeigenschaften des Probenbehältnisses im Bereich des Öffnungskanals und/oder des Verschlusselements nicht korrekt sind. Die Fig. 20b zeigt zwei abweichende Kraftverläufe, bei denen die vertikale Ausrichtung des Verschlusselements, d.h. der Abstand zwischen dem Verschlusselement und dem Stößel zu gering oder zu groß ist. Bei dem abweichenden Kraftverlauf gemäß der Fig. 20c ist die horizontale Ausrichtung nicht korrekt, d.h. es liegt keine ausreichende Übereinstimmung der Längsachsen des Probenbehältnisses und des Stößels vor. Dies kann zu einer Behinderung der Bewegung des Verschlusselements führen. Die Fig. 20d zeigt einen abweichenden Kraftverlauf, der sich bei einem Fehlen des Verschlusselements ergibt und die Bewegung des Stößels ohne wesentlichen Kraftaufwand bis zu einer Kollision mit dem Probenbehältnis erfolgt. Der in der Fig. 20e dargestellte abweichende Kraftverlauf kann sich ergeben, wenn die Kontaktflächen des Verschlusselements und/oder des Probenbehältnisses nicht den Anforderungen entsprechen. Die Fig. 20f zeigt dagegen einen abweichenden Kraftverlauf, der sich bei dem Bruch eines Probenbehältnisses ergeben kann.

[0051] Die Fig. 8a und 8b zeigen eine zweite Ausführungsform eines Probenbehältnisses 1, bei dem zwei Verschlusselemente 8 in einem gemeinsamen Verschlussabschnitt 11 des Gehäuses 2 kraftschlüssig fixiert werden. Dadurch wird zwischen den beiden Verschlusselementen 8 ein zweiter Probenraum ausgebildet. Die entsprechende Ausgestaltung des Öffnungskanals kann - anders als bei der Darstellung in der Fig. 8 - beliebig entsprechend dem Ausführungsbeispiel gemäß den Figuren 1 bis 3 sein, d.h. insbesondere mit einem oder mehreren Vorsprüngen versehen sein. Zwischen dem unteren Probenraum und dem Verschlussabschnitt 11 sowie zwischen dem Verschlussabschnitt 11 und dem oberen, offenen Ende des Probenbehältnisses ist weiterhin jeweils ein Bypasskanal 14 in die Wandung des Gehäuses eingebracht. Der obere Bypasskanal 14 dient dazu, einen Überdruck in den beiden Probenräumen, der ansonsten durch das relativ tiefe Einbringen der Verschlusselemente entstehen würde, auszugleichen. Der untere Bypasskanal 14 ist dagegen dazu vorgesehen, beispielsweise im Rahmen des PCR-Prozesses eine in der oberen Probenkammer enthaltene Probe in die untere Probenkammer zu überführen, wie dies in der Fig. 8a dargestellt ist. Hierzu wird das untere Verschlusselement 8 mittels des oberen Verschlusselements 8 in den den unteren Bypasskanal 14 aufweisenden Abschnitt des Öffnungskanals/Probenraums geschoben, so dass die Probe aus der oberen Probenkammer über den unteren Bypasskanal 14 an dem unteren Verschlusselement 8 vorbei in die untere Probenkammer strömen kann.

[0052] Die Fig. 9a bis 9b zeigen ein Probenbehältnis 1 in einer weiteren Ausführungsform, bei dem vorgesehen ist, dieses wieder dadurch zu öffnen, dass das Verschlusselement 8 mittels eines Stößels 13 vollständig bis zu dem geschlossenen Ende in den Probenraum gedrückt wird. Die dabei verdrängte Probenflüssigkeit kann über einen einseitig in die Wand des Gehäuses 2 eingebrachten Bypasskanal 14 abströmen und so dem Probenbehältnis 1 entnommen werden.

[0053] Die Fig. 10 zeigt ein Probenbehältnis 1, bei dem das Gehäuse 2 im Bereich des Probenraums mit einer variierenden Wandstärke versehen ist. In dem Bereich des Probenraums, der die Probe aufnimmt, weist das Gehäuse 2 eine möglichst geringe Wandstärke von z.B. 0,2 bis 0,3 mm auf. Eine geringe Wandstärke vereinfacht die Untersuchung der Probe mittels optischer Methoden. In einem Abschnitt des Probenraums, der einen Totraum (d.h. ohne darin enthaltene Probe) ausbildet, ist die Wandstärke dagegen stärker (z.B. doppelt so stark, z.B. 0,4 bis 0,6 mm) ausgebildet, wodurch nicht nur die mechanische Stabilität des Gehäuses 2 erhöht werden kann, sondern insbesondere auch eine Evaporation der Probe durch das Gehäuse 2 verringert werden kann.

[0054] Die Figuren 11 und 12 zeigen einzelne Komponenten einer automatisierten Verschließvorrichtung (vgl. Figur 17) die in einer Vorrichtung zur Durchführung eines PCR-Prozesses eingesetzt werden sollen (vgl. Figur 18).

[0055] Dabei zeigt die Figur 11 einen Vorratsbehälter 15, in dem eine langgezogen spiralförmig verlaufende Führung 16 angeordnet ist, die der Aufnahme und Führung einer Vielzahl von Verschlusselementen 13 eines Probenbehältnisses 1 dient. Das untere Ende der Führung 16 endet in einer Auslassöffnung, über die die Verschlusselemente einer Verschließereinheit 17, wie sie teilweise in der Figur 12 dargestellt ist, übergeben werden können. Der Vorratsbehälter 15, der als befüllter Einwegbehälter vertrieben werden kann, kann hierzu an dem vorderseitigen Ende der Verschließereinheit 17 befestigt werden.

[0056] Die Verschließereinheit 17 umfasst einen in einem Gehäuse 18 angeordneten Elektromotor, über den eine An-

triebsscheibe 19 rotierend antreibbar ist. Die Antriebscheibe 19 ist dezentral mit einem Bolzen 20 versehen, der in einem Langloch 21 einer Stößelführung 22 geführt ist. Die Führung des Bolzens 20 in dem Langloch 21 übersetzt die Drehbewegung der Antriebsscheibe 19 in eine zyklische Aufwärts- und Abwärtsbewegung der Stößelführung 22 einschließlich eines daran befestigten Stößels 13, wie dies prinzipiell in der Figur 13 dargestellt ist. Bei jeder Abwärtsbewegung des Stößels 13 wird ein in einer Übergabeposition gehaltenes Verschlusselement 8 mitgenommen und über eine Austrittsöffnung der Verschleißeinheit in den Öffnungskanal eines darunter angeordneten Gehäuses 2 eines Probenbehältnisses 1 (in der Fig. 13 nicht dargestellt) gedrückt. Nach dem erneuten Hochfahren des Stößels 13 kann dann ein weiteres der hintereinander in einem Zuführkanal 23 zwischengelagerten Verschlusselemente 8 (schwerkraftbeaufschlagt) in die Übergabeposition rollen, wo dieses über ein federnd gelagertes Sperrelement 24 gehalten wird. Bei der darauf folgenden Abwärtsbewegung des Stößels 13 wird dann das nächste Verschlusselement 8 mitgenommen, wobei das Sperrelement 24 seitlich verdrängt wird, um die Austrittsöffnung freizugeben.

[0057] Alternativ besteht auch die Möglichkeit, die periodische Hin-und-her-Bewegung des Stößels 13 nicht durch eine gleichgerichtete Rotation (um 360°) der Antriebsscheibe 19 zu bewirken, sondern diese kann auch mittels eines Schrittmotors mit einem (zyklischen) Drehrichtungswechsel angetrieben werden, um die Bewegung des Stößels 13 zu realisieren. Dadurch können beliebige und insbesondere sich auch ändernde Verfahrenswege, Geschwindigkeitsprofile, etc. des Stößels 13 realisiert werden. Dies kann insbesondere dazu herangezogen werden, die von dem Stößel 13 auf das Verschlusselement 8 ausgeübte Kraft (in Verbindung mit einer sensorischen Messung) durch eine entsprechende Steuerung des Schrittmotors zu begrenzen. Diese Ausführungsform kann auch so weitergebildet werden, dass die zyklische Bewegung des Stößels 13 grundsätzlich durch eine kontinuierliche Rotation der Antriebsscheibe 19 realisiert wird und der Antriebsmotor die Bewegung lediglich bei einer drohenden Überschreitung der zulässigen Kraft stoppt und seine Bewegungsrichtung umkehrt.

[0058] Die Fig. 14 zeigt einen Vorratsbehälter 15a für eine Vielzahl von Verschlusselementen 8 in einer alternativen Ausführungsform. Die wesentlichen Unterschiede zu dem Vorratsbehälter 15 gemäß der Fig. 11 liegen darin, dass zum Einen die Verschlusselemente 8 in einem Vorratsraum des Vorratsbehälters 15a unsortiert, d.h. als Schüttung gelagert sind und zum Anderen ein Stößel 13a zum vereinzelt Ausgeben der Verschlusselemente 8 aus dem Vorratsbehälter 15a integriert ist. Die Boden- und Wandflächen des Vorratsbehälters 15a sind so ausgebildet, dass die unten in der Schüttung liegenden Verschlusselemente einem Ausgabekanal 29 zugeführt werden, dessen Innendurchmesser nur geringfügig größer als der Außendurchmesser der Verschlusselemente ist. Dadurch wird sichergestellt, dass die Verschlusselemente vereinzelt in eine Übergabeposition gelangen, wo diese von dem Stößel 13a erfasst und mitgenommen werden können.

[0059] Die Fig. 15 zeigt die Verwendung des Vorratsbehälters gemäß der Fig. 14 in Kombination mit einer alternativen Verschleißeinheit 17a (nur teilweise dargestellt). Eine Besonderheit dieser Kombination ist die Verwendung von insgesamt zwei Stößeln, zum Einen dem in den Vorratsbehälter 15a integrierten Stößel 13a, der zum vereinzelt Ausgeben der Verschlusselemente 8 aus dem Vorratsbehälter dient, wodurch diese auf ein darunter liegendes Probenbehältnis 1 gelegt werden. Ein zweiter, in die Verschleißeinheit 17a integrierter Stößel 13 dient dagegen dazu, das zuvor auf ein (anderes) Probenbehältnis 1 gelegtes Verschlusselement 8 in den Verschlussabschnitt des Öffnungskanals dieses Probenbehältnisses zu treiben. Der wesentliche Vorteil der Verwendung von zwei Stößeln liegt in einer verbesserten Hygiene, wenn der Vorratsbehälter 17a einschließlich des Stößels 13a als Einwegbehälter zum Einsatz kommt, der somit nach der Benutzung entsorgt wird.

[0060] Wie sich aus der Fig. 15 ergibt, sind die Bewegungen der beiden Stößel 13, 13a miteinander gekoppelt. Hierzu greift ein Bolzen 30, der in einem Abschnitt des Stößels 13 federnd gelagert ist, in eine korrespondierende Öffnung in dem Stößel 13a. Die Bewegung des Stößels 13 wird somit auf den Stößel 13a übertragen. Der Stößel 13 selbst ist mehrteilig aufgebaut und umfasst ein Stößelement 31, das in dem unteren Ende eines Grundkörpers 32 des Stößels 13 axial verschiebbar gelagert ist. Über eine zentrale Bohrung mit einem Innengewinde ist das Stößelement 31 mit einem Gewindezapfen 33 verbunden, der Teil einer Kraftbegrenzungseinheit ist. Die Kraftbegrenzungseinheit umfasst zudem eine Feder 34 (zylindrische Schraubenfeder), die von zwei Anlageplatten 35 vorgespannt wird. Die Vorspannkraften werden dabei über eine Anlage der oberen Anlageplatte 35 und eines ringförmigen Vorsprungs des Stößelements 31 an entsprechenden Kontaktflächen des Grundkörpers 32 abgestützt. Über die Einschraubtiefe des Gewindebolzens 33 in das Stößelement 31 kann die Vorspannung der Schraubenfeder verändert und somit ein Grenzwert für die von dem Stößelement 31 auf das Verschlusselement 8 ausgeübte Kraft eingestellt werden. Sobald diese Kraft überschritten wird erfolgt eine (teilweise) Kompensierung des Stößelhubs durch ein Zurückweichen des Stößelements 13.

[0061] Die Fig. 16 zeigt eine Verschleißeinheit 17b, die funktional im Wesentlichen derjenigen der Fig. 15 entspricht, dabei jedoch konstruktiv einfacher aufgebaut ist. Ein (mechanische) Kraftbegrenzungseinheit ist dort nicht vorgesehen, vielmehr wird diese elektronisch, durch eine entsprechende Ansteuerung eines Stößelantriebs erreicht. Das Stößelement 31a ist daher axial unbeweglich in dem Grundkörper 32a des Stößels 13 integriert und auch der Bolzen 30a zur Mitnahme des Stößels 13a des Vorratsbehälters ist nicht federnd gelagert. Der Vorratsbehälter 15a entspricht hierbei demjenigen der Fig. 15.

[0062] Die Verschleißeinheiten 17, 17a, 17b und Vorratsbehälter 15, 15a können in eine automatische

Verschließvorrichtung 25 integriert werden, wie sie in der Figur 17 dargestellt ist. Dort ist die Einheit aus Verschließseinheit 17 und Vorratsbehälter 15 über einen Linearantrieb 26 entlang einer ersten Achse (in Querrichtung) verfahrbar.

[0063] Die automatische Verschließvorrichtung gemäß der Figur 17 ist wiederum so in eine Vorrichtung zur Durchführung eines PCR-Prozesses gemäß Figur 18 integrierbar, dass die gesamte Verschließvorrichtung 25 über einen zweiten Linearantrieb 27 zu einer zweiten Achse (in Längsrichtung), die senkrecht zu der ersten Achse (der Verfahrachse des Linearantriebs 26 der Verschließvorrichtung) ausgerichtet ist, verfahrbar ist. Die Verfahrbarkeit der Einheit aus Verschließseinheit 17 und Vorratsbehälter 15 in zwei senkrecht zueinander ausgerichteten Achsen ermöglicht, eine Vielzahl von Gehäusen 2 von Probenbehältnisse 1, die in mehreren Reihen in insgesamt drei Probenbehältnisträgern 7 positioniert sind, abzufahren und jeweils mit einem Verschlusselement 8 zu verschließen. Die korrekte Platzierung des Verschlusselements 8 in den einzelnen Gehäusen 2 wird dabei mit Hilfe eines Laserdistanzsensors (nicht dargestellt) überprüft.

[0064] Die Fig. 19 zeigt in einer schematischen Darstellung die Möglichkeit, die Verschlusselemente 8 lösbar in einem Förderband (Blistergurt) 28 zu fixieren und diese nacheinander über eine Bewegung des Förderbands 28 in der Übergabeposition zu positionieren, von der aus diese dann mittels eines Stößels 13 in den Öffnungskanal eines Probenbehältnisses 1 eingebracht werden können. Das Förderband 28 weist ein mit in regelmäßiger Teilung angeordneten Öffnungen versehenes Grundband 36 auf, wobei im Bereich jeder der Öffnungen ein Verschlusselement 8 an der einen Seite des Grundbands 26 anliegt und dort von einem Halteband 37 umgeben und somit gehalten wird. Die einzelnen Verschlusselemente können mittels des Stößels 13 durch die jeweilige Öffnung aus dem Förderband 28 herausgelöst und in den Öffnungskanal des Probenbehältnisses 1 getrieben werden.

Patentansprüche

1. Probenbehältnis (1) mit

- einem Gehäuse (2), das einen Probenraum zur Aufnahme einer Probe ausbildet und zumindest eine kreisförmige Öffnung aufweist, die sich kanalförmig in den Probenraum erstreckt,
- und einem kugelförmigen Verschlusselement (8),

wobei der Öffnungskanal einen (Verschluss-)Abschnitt (11) aufweist und für ein Verschließen das kugelförmige Verschlusselement (8) in Kontakt mit dem Gehäuse ist zur Ausbildung eines einteiligen Verschlusselements, wobei der Öffnungskanal zwischen dem Verschlussabschnitt (11) und der innenseitigen Öffnung einen Vorsprung (12) ausbildet, der den Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals gegenüber dem Öffnungsquerschnitt im Verschlussabschnitt (11) verkleinert, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Öffnungskanal im Bereich des Verschlussabschnitts (11) zylindrisch ausgebildet ist und der Durchmesser des Verschlusselements (8) den Durchmesser des Öffnungskanals in zumindest dem (Verschluss-)Abschnitt (11) nur so weit übersteigt, so dass das Verschlusselement (8) mit seinem größten Umfang in dem Verschlussabschnitt (11) kraftschlüssig fixierbar ist, wodurch die resultierenden Kräfte keine oder nur eine verhältnismäßig kleine Kraftkomponente in längsaxialer Richtung des Öffnungskanals aufweisen.

2. Probenbehältnis (1) gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Öffnungskanal zwischen dem Verschlussabschnitt (11) und der außenseitigen Öffnung einen weiteren Vorsprung (10) ausbildet, der den Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals gegenüber dem Öffnungsquerschnitt im Verschlussabschnitt (11) verkleinert.

3. Probenbehältnis (1) gemäß Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Öffnungsquerschnitt des Öffnungskanals im Bereich des weiteren Vorsprungs (10) größer als der im Bereich des Vorsprungs (12) ist.

4. Probenbehältnis (1) gemäß Anspruch 1 und 2 oder Anspruch 3, **gekennzeichnet durch** eine Distanz zwischen dem weiteren Vorsprung (10) und dem Vorsprung (12), die eine Positionierungstoleranz des Verschlusselements von max. 5 mm und insbesondere von max. 1,0 mm zulässt.

5. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) rohrförmig ausgebildet ist und die Öffnung an einem Ende des Gehäuses (2) angeordnet ist.

6. Probenbehältnis (1) gemäß Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) an einem zweiten Ende spitz zulaufend ausgebildet ist.

7. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) zumindest in einem Abschnitt des Verschlussabschnitts (11) und/oder des spitz zulaufenden Endes optisch

transparent ausgebildet ist.

- 5
8. Probenbehältnis (1) gemäß Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) in dem Bereich des spitz zulaufenden Endes mit einer geringeren Wandstärke als in zumindest einem zweiten Bereich des Probenraums ausgebildet ist.
- 10
9. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) einen Absatz (6) zur Ausbildung einer Auflagefläche ausbildet.
- 15
10. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) zumindest in dem Verschlussabschnitt (11) des Öffnungskanals und das Verschlusselement (8) aus einem Werkstoff mit einem gleich großen thermischen Ausdehnungskoeffizienten ausgebildet sind.
- 20
11. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Verschlusselement (8) aus einem elektrisch leitfähigen Werkstoff ausgebildet ist.
- 25
12. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Verschlusselement (8) aus einem nicht fluoreszierenden Werkstoff ausgebildet ist.
- 30
13. Probenbehältnis (1) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Gehäuse (2) mit einer Sollbruchstelle versehen ist.
- 35
14. Probenbehältnis gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** einen zweiten Verschlussabschnitt (11) für ein zweites Verschlusselement (8), wobei zwischen den zwei Verschlusselementen (8) ein zweiter Probenraum ausgebildet ist.
- 40
15. Probenbehältnis gemäß Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** zwischen den zwei Verschlussabschnitten (11) ein Bypasskanal (14) in der Wand des Gehäuses (2) vorgesehen ist.

Claims

1. Sample container (1) with
- 35
- a housing (2) which forms a sample chamber for receiving a sample and has at least one annular opening which extends into the sample chamber in the form of a channel,
 - and a spherical closure element (8),
- 40
- wherein the opening channel has a (closure) section (11) and for closing the spherical closure element (8) is in contact with the housing to form a one-piece closure element,
- 45
- wherein the opening channel between the closure section (11) and the opening on the inside forms a protrusion (12) which reduces the opening cross-section of the opening channel relative to the opening cross-section in the closure section (11), **characterized in that** the opening channel in the region of the closure section (11) is cylindrical and the diameter of the closure element (8) exceeds the diameter of the opening channel in at least the (closure) section (11) only to such an extent so that the closure element (8) can be force-fitted with its largest circumference in the closure section (11), as a result of which the resulting forces have no or only a relatively small force component in the longitudinal axial direction of the opening channel.
- 50
2. Sample container (1) according to claim 1, **characterized in that** the opening channel between the closure section (11) and the outside opening forms a further protrusion (10) which reduces the opening cross-section of the opening channel compared with the opening cross-section in the closure section (11).
- 55
3. Sample container (1) according to claims 1 and 2, **characterized in that** the opening cross-section of the opening channel in the region of the further protrusion (10) is larger than that in the region of the protrusion (12).
4. Sample container (1) according to claim 1 and 2 or claim 3, **characterized by** a distance between the further protrusion (10) and the protrusion (12) which permits a positioning tolerance of the closure element of max. 5 mm and in particular of max. 1.0 mm.

- 5
- 6
- 7
- 8
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
5. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the housing (2) is tubular and the opening is arranged at one end of the housing (2).
 6. Sample container (1) according to claim 5, **characterized in that** the housing (2) is tapered at a second end.
 7. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the housing (2) is optically transparent in at least a section of the closure section (11) and/or the tapered end.
 8. Sample container (1) according to claim 7, **characterized in that** the housing (2) in the region of the tapered end is formed with a smaller wall thickness than in at least a second region of the sample chamber.
 9. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the housing (2) forms a shoulder (6) for forming a support surface.
 10. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the housing (2), at least in the closure section (11) of the opening channel, and the closure element (8) are formed from a material with an equally large coefficient of thermal expansion.
 11. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the closure element (8) is made of an electrically conductive material.
 12. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the closure element (8) is made of a non-fluorescent material.
 13. Sample container (1) according to one of the preceding claims, **characterized in that** the housing (2) is provided with a predetermined breaking point.
 14. Sample container according to one of the preceding claims, **characterized by** a second closure section (11) for a second closure element (8), wherein a second sample chamber is formed between the two closure elements (8).
 15. Sample container according to claim 14, **characterized in that** a bypass channel (14) is provided in the wall of the housing (2) between the two closure sections (11).

35 **Revendications**

- 40
- 45
- 50
- 55
1. Récipient (1) à échantillons, comprenant
 - un boîtier (2) qui donne naissance à un espace d'échantillonnage destiné à recevoir un échantillon, et est muni d'au moins un orifice circulaire s'insinuant, en forme de canal, dans ledit espace d'échantillonnage,
 - et un élément obturateur (8) sphérique,
 sachant que le canal de l'orifice comporte une zone (d'obturation) (11) et est en contact avec le boîtier en vue d'une fermeture dudit élément obturateur (8) sphérique, de manière à former un élément obturateur monobloc, lequel canal de l'orifice donne naissance, entre la zone d'obturation (11) et la face intérieure dudit orifice, à une saillie (12) qui diminue la section transversale d'ouverture dudit canal de l'orifice par rapport à la section transversale d'ouverture dans ladite zone d'obturation (11), **caractérisé par le fait que** le canal de l'orifice est de réalisation cylindrique dans la région de la zone d'obturation (11) et le diamètre de l'élément obturateur (8) excède le diamètre dudit canal de l'orifice, au moins dans ladite zone (d'obturation) (11), uniquement d'une ampleur telle que ledit élément obturateur (8) puisse être consigné à demeure dans ladite zone d'obturation (11), avec engagement positif par sa plus grande circonférence, de sorte que les forces résultantes présentent, dans la direction longitudinale axiale dudit canal de l'orifice, une composante de force nulle ou uniquement d'une valeur relativement faible.
 2. Récipient (1) à échantillons selon la revendication 1, **caractérisé par le fait que** le canal de l'orifice donne naissance, entre la zone d'obturation (11) et la face extérieure dudit orifice, à une saillie supplémentaire (10) qui diminue la section transversale d'ouverture dudit canal de l'orifice par rapport à la section transversale d'ouverture dans ladite zone d'obturation (11).

EP 3 653 304 B1

3. Récipient (1) à échantillons selon les revendications 1 et 2, **caractérisé par le fait que** la section transversale d'ouverture du canal de l'orifice est plus grande, dans la région de la saillie supplémentaire (10), que dans la région de la saillie (12).
- 5 4. Récipient (1) à échantillons selon les revendications 1 et 2 ou la revendication 3, **caractérisé par** une distance, entre la saillie supplémentaire (10) et la saillie (12), qui autorise une tolérance de positionnement de l'élément obturateur de 5 mm au maximum, et notamment de 1,0 mm au maximum.
- 10 5. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) est de réalisation tubulaire, et l'orifice est disposé à une extrémité dudit boîtier (2).
6. Récipient (1) à échantillons selon la revendication 5, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) est réalisé avec achèvement en pointe à une seconde extrémité.
- 15 7. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) est de réalisation optiquement transparente, au moins sur un tronçon de la zone d'obturation (11) et/ou de l'extrémité s'achevant en pointe.
- 20 8. Récipient (1) à échantillons selon la revendication 7, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) est réalisé, dans la région de l'extrémité s'achevant en pointe, avec une épaisseur de paroi inférieure à celle d'au moins une seconde région de l'espace d'échantillonnage.
9. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) donne naissance à un épaulement (6) conçu pour former une surface d'appui.
- 25 10. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** l'élément obturateur (8), et le boîtier (2) au moins dans la zone d'obturation (11) du canal de l'orifice, sont réalisés en un matériau présentant un même coefficient de dilatation thermique.
- 30 11. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** l'élément obturateur (8) est réalisé en un matériau électriquement conducteur.
12. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** l'élément obturateur (8) est réalisé en un matériau non fluorescent.
- 35 13. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par le fait que** le boîtier (2) est pourvu d'une zone de rupture par destination.
- 40 14. Récipient (1) à échantillons selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé par** une seconde zone d'obturation (11) dévolue à un second élément obturateur (8), sachant qu'il est donné naissance à un second espace d'échantillonnage entre les deux éléments obturateurs (8).
- 45 15. Récipient (1) à échantillons selon la revendication 14, **caractérisé par le fait qu'un** canal de dérivation (14) est prévu, dans la paroi du boîtier (2), entre les deux zones d'obturation (11).

50

55

55

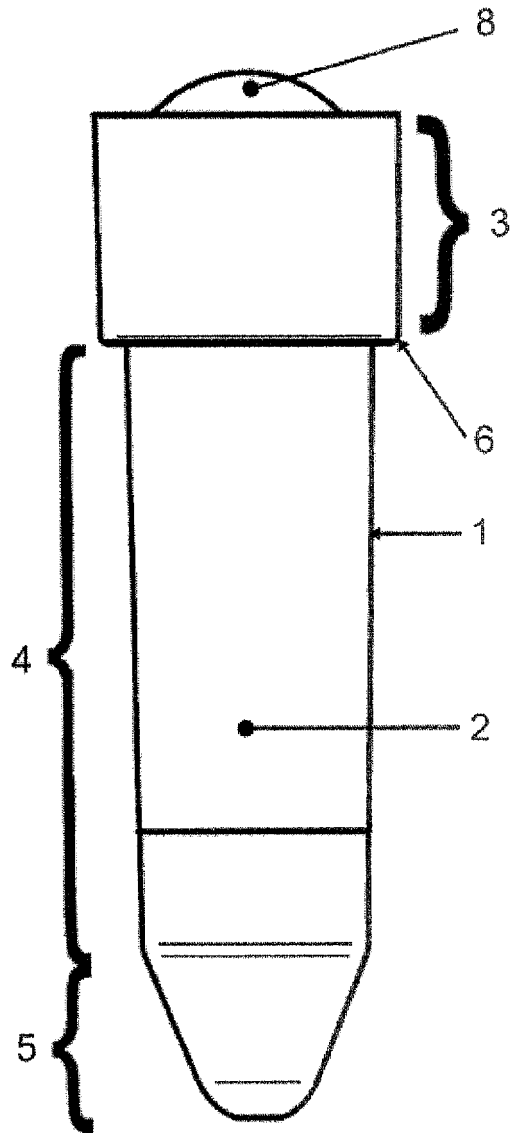


Fig. 1

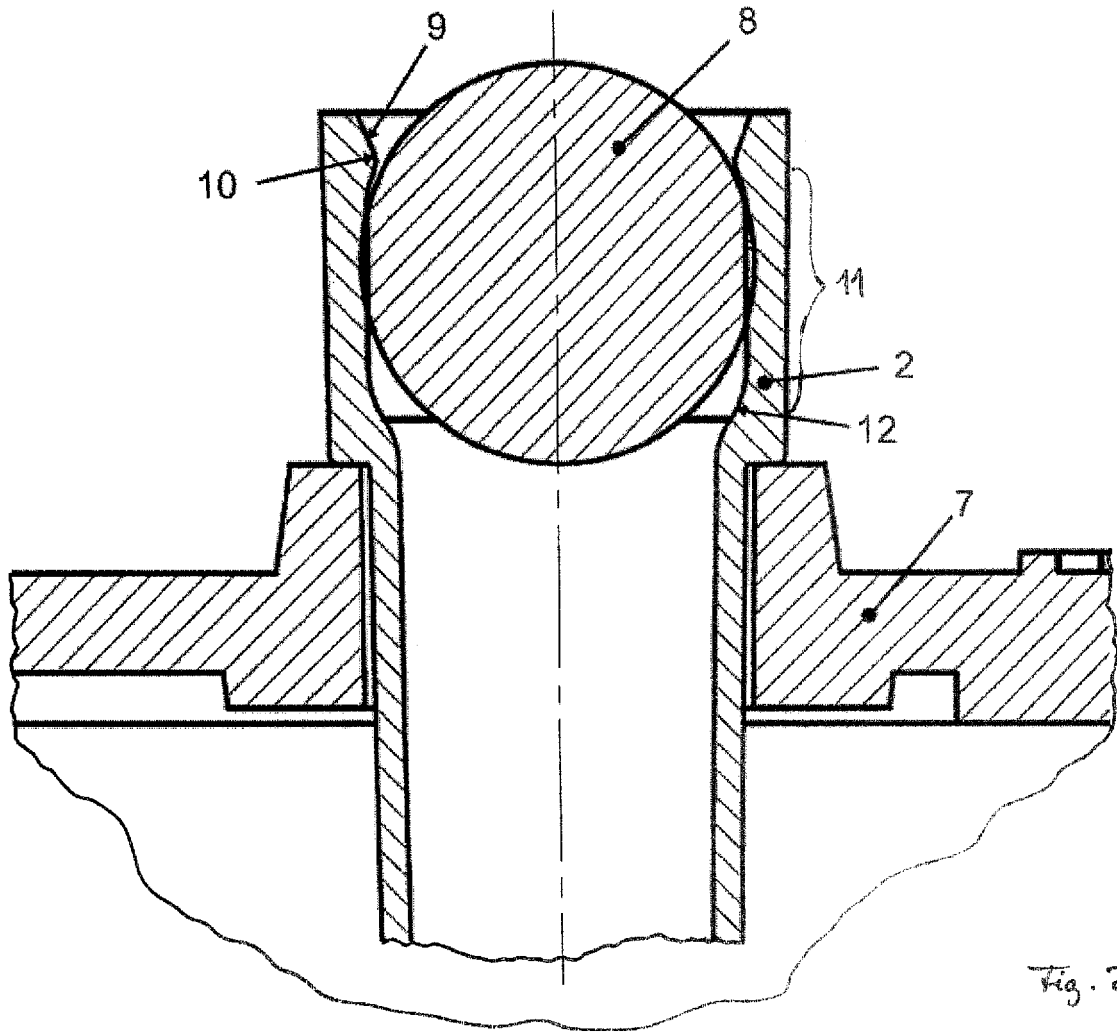


Fig. 2

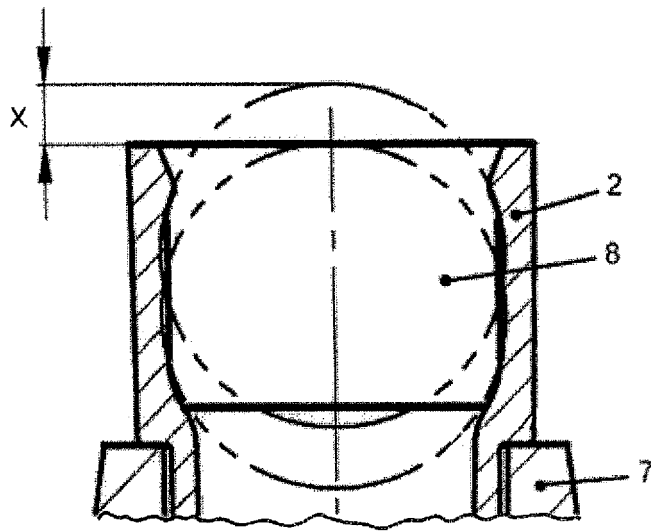


Fig. 3

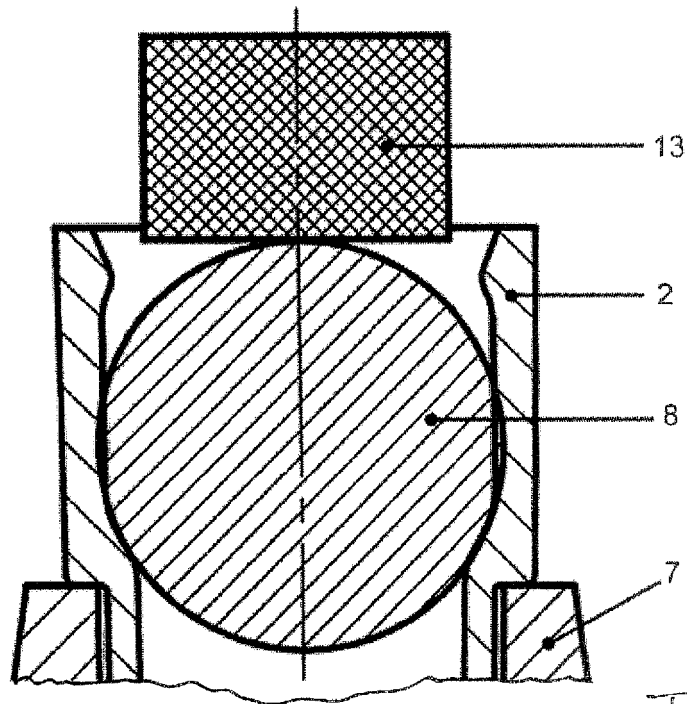


Fig. 4

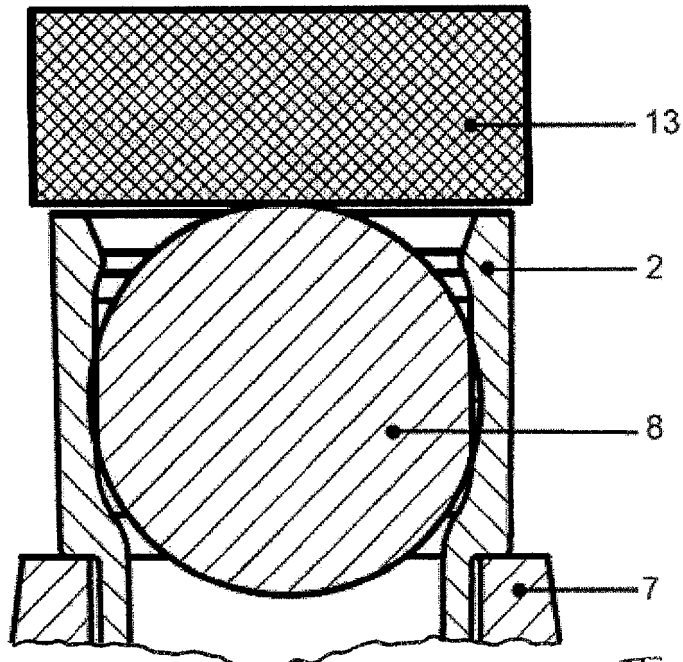


Fig. 5

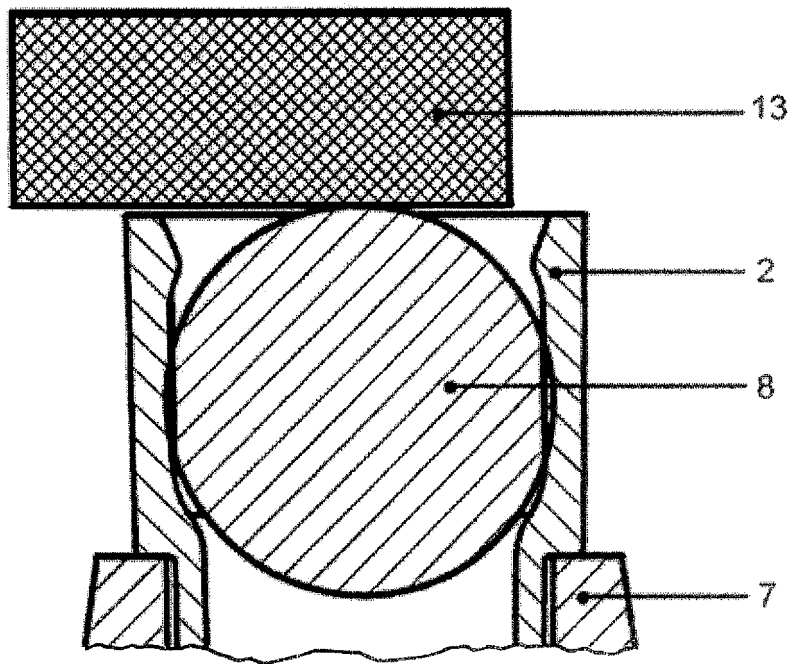


Fig. 6

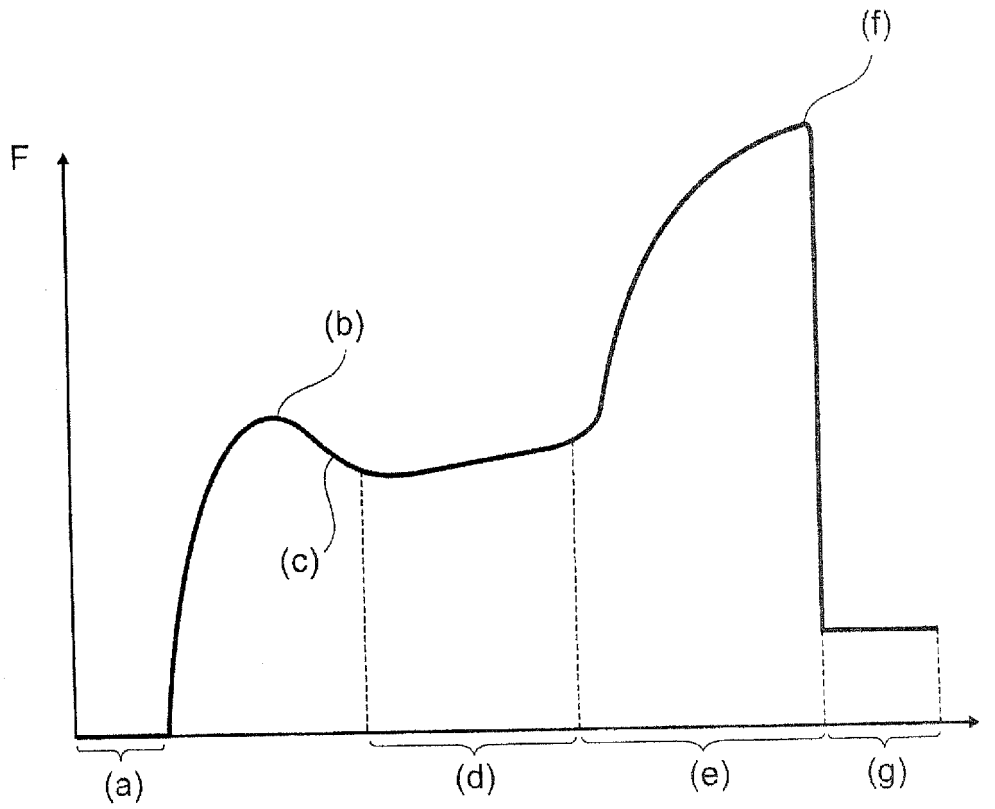


Fig. 7a

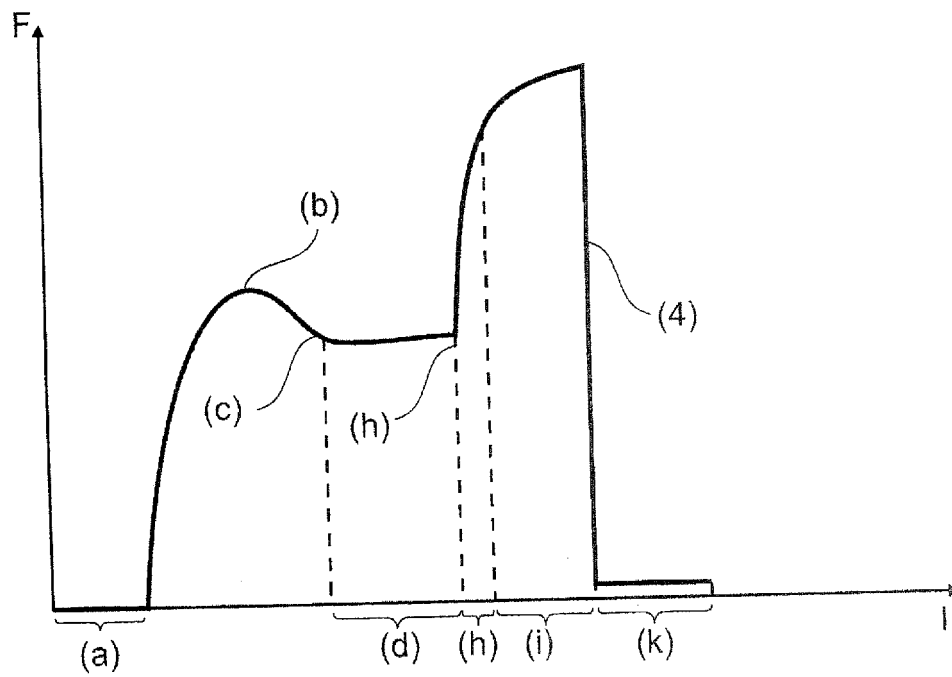


Fig. 7b

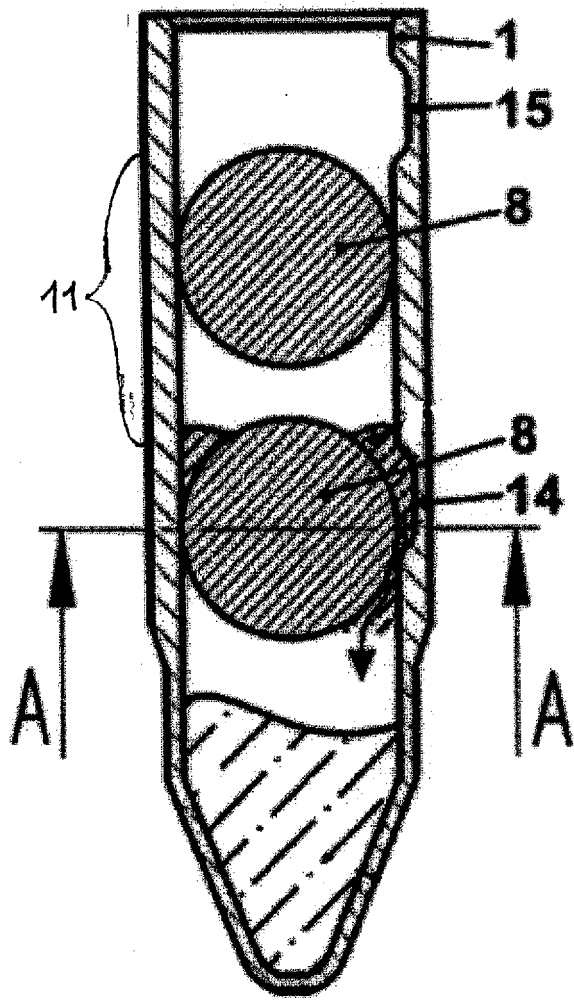


Fig. 8a

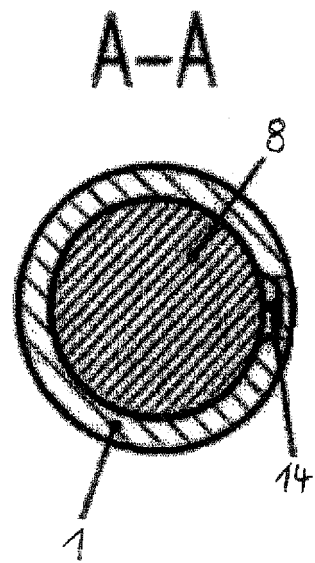


Fig. 8b

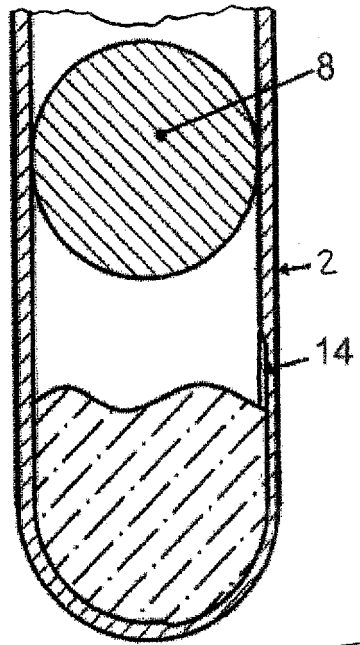


Fig. 9a

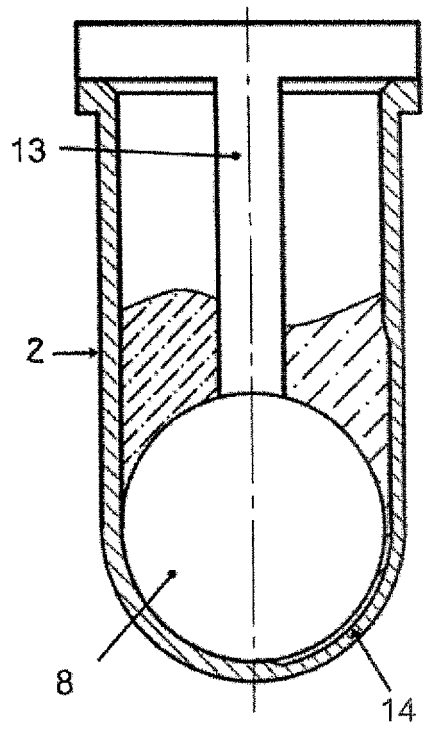
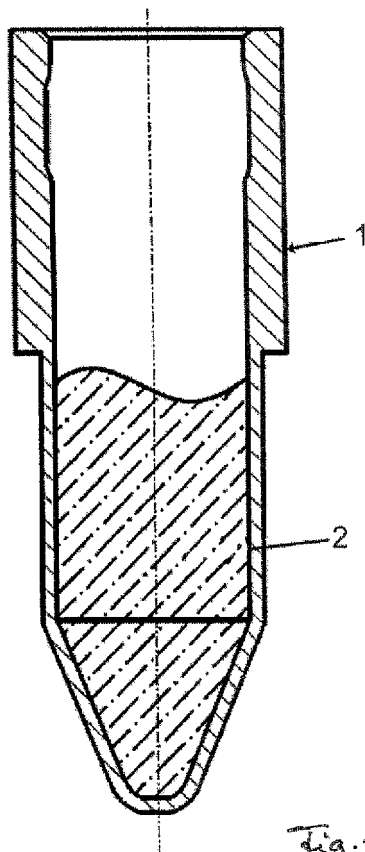


Fig. 9b



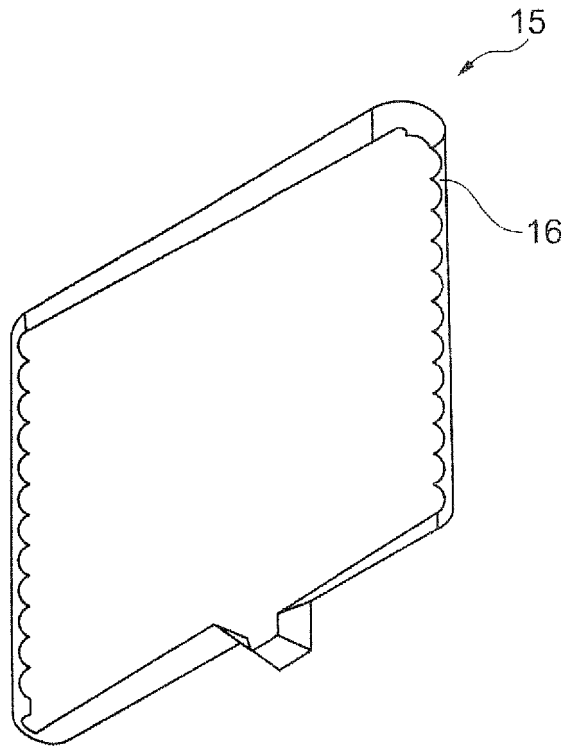


Fig. 11

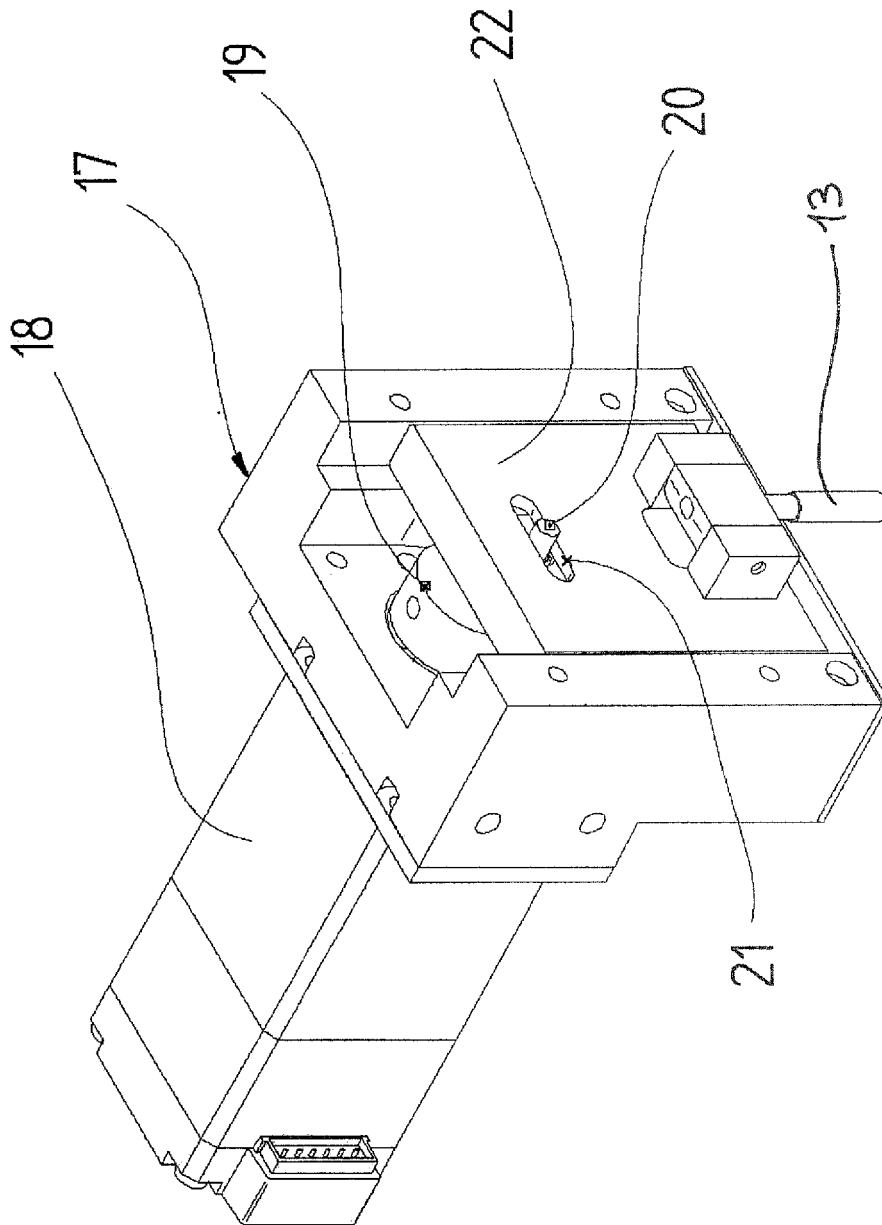


Fig. 12

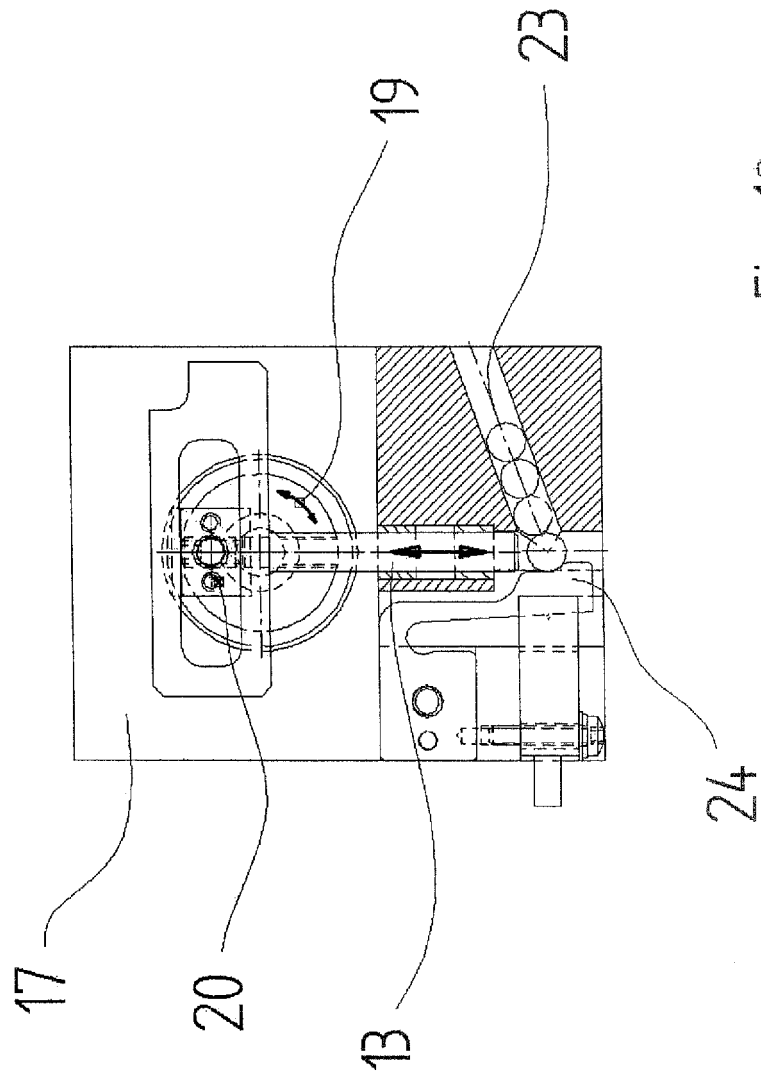


Fig. 13

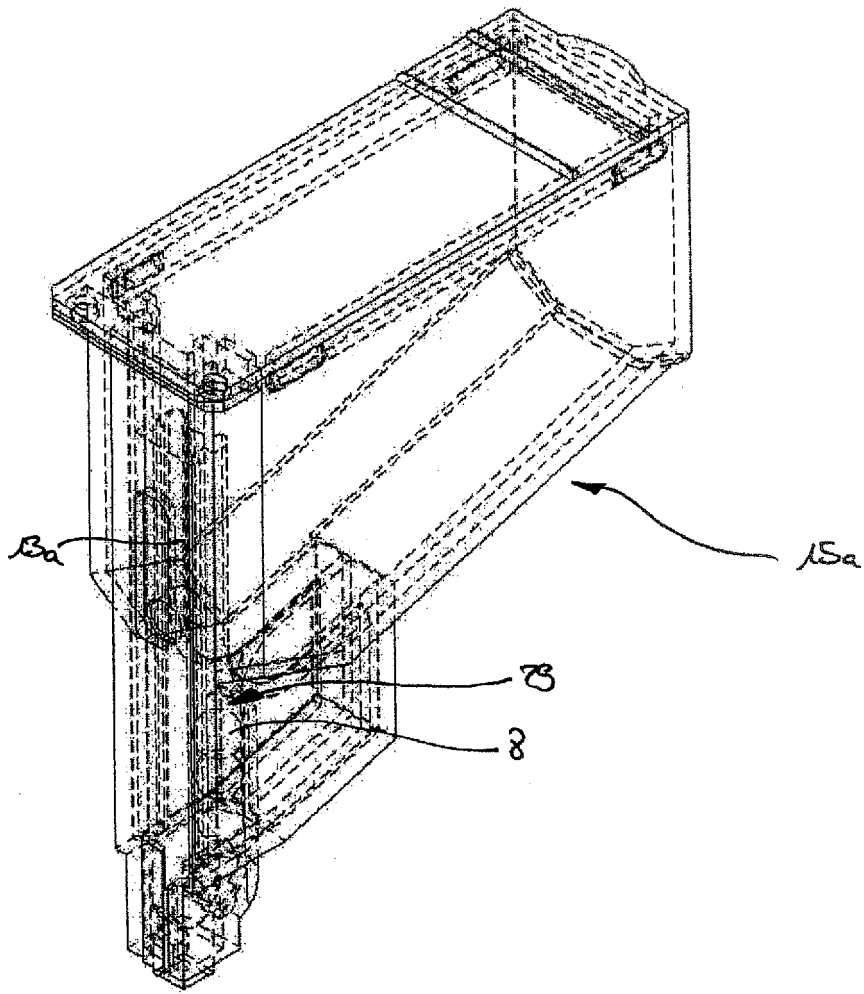
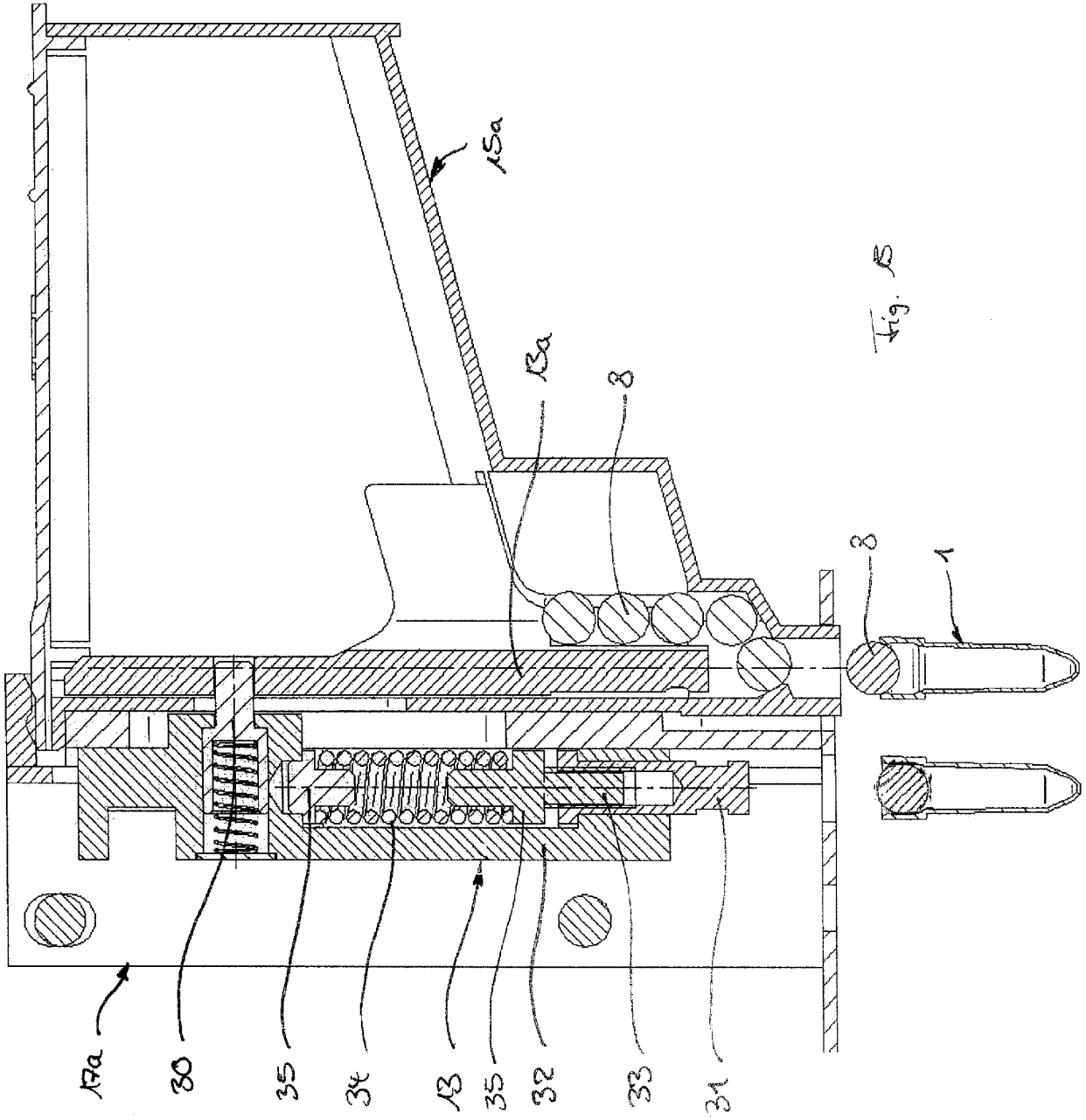


fig. 14



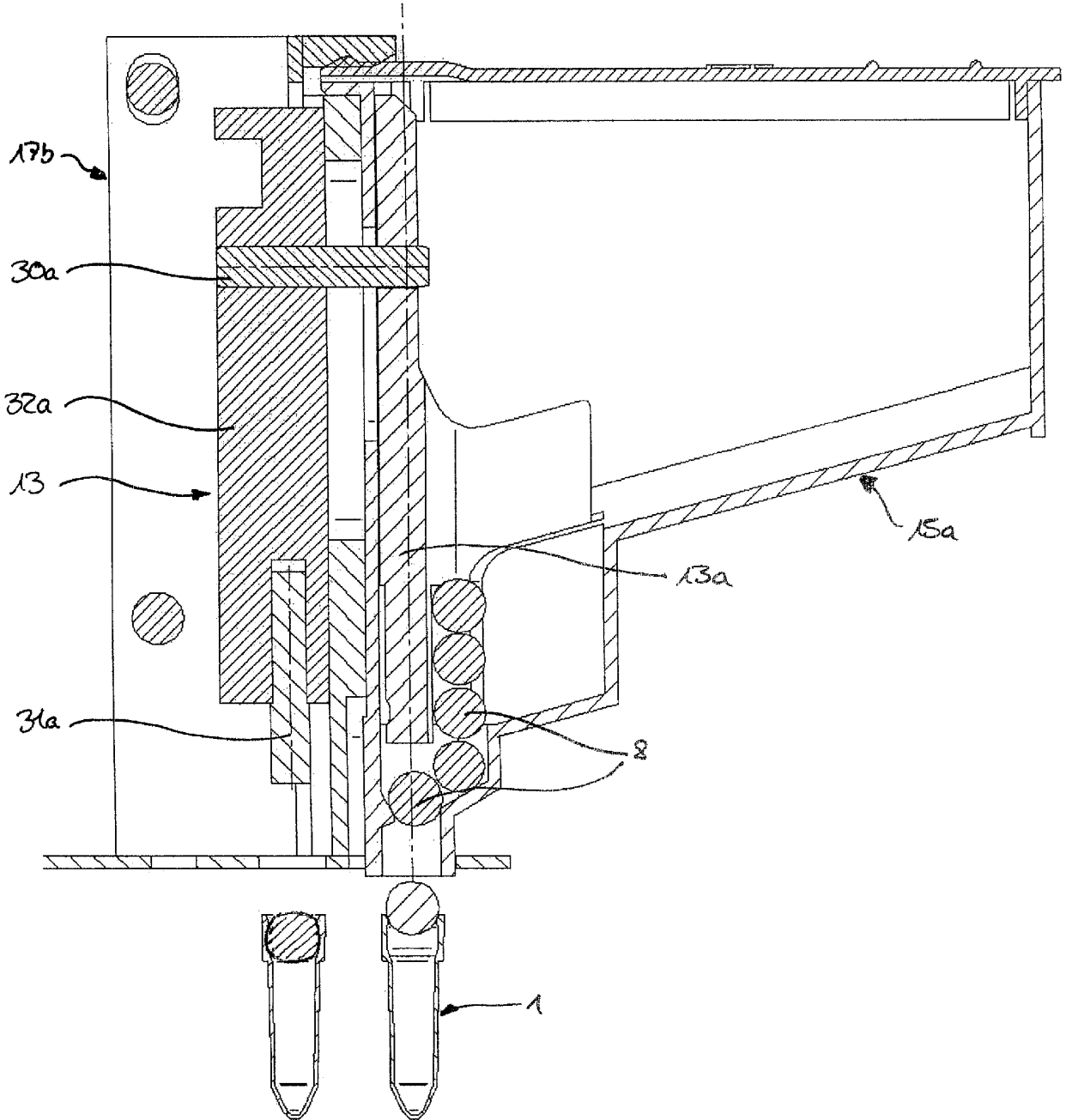


Fig. 16

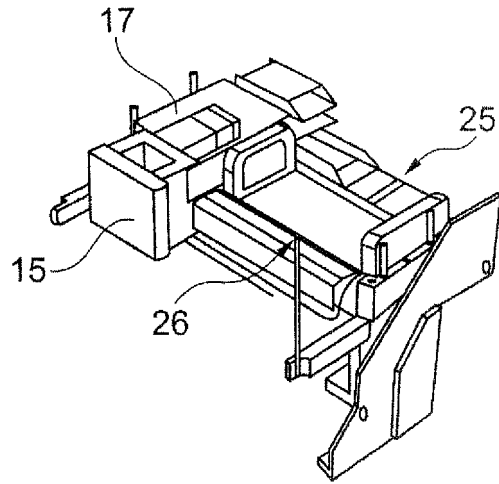


Fig. 17

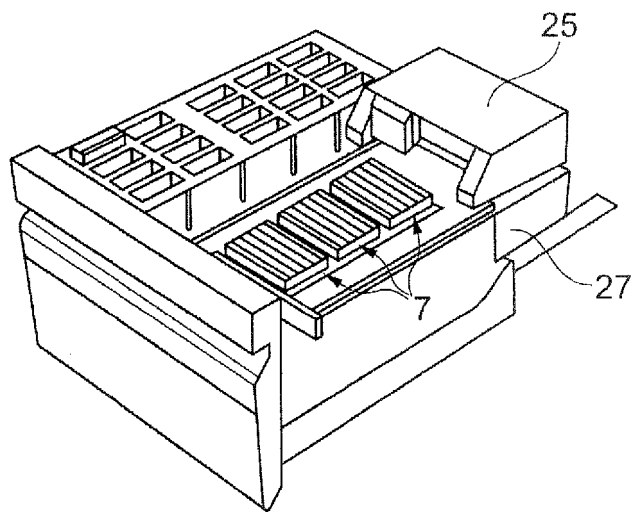


Fig. 18

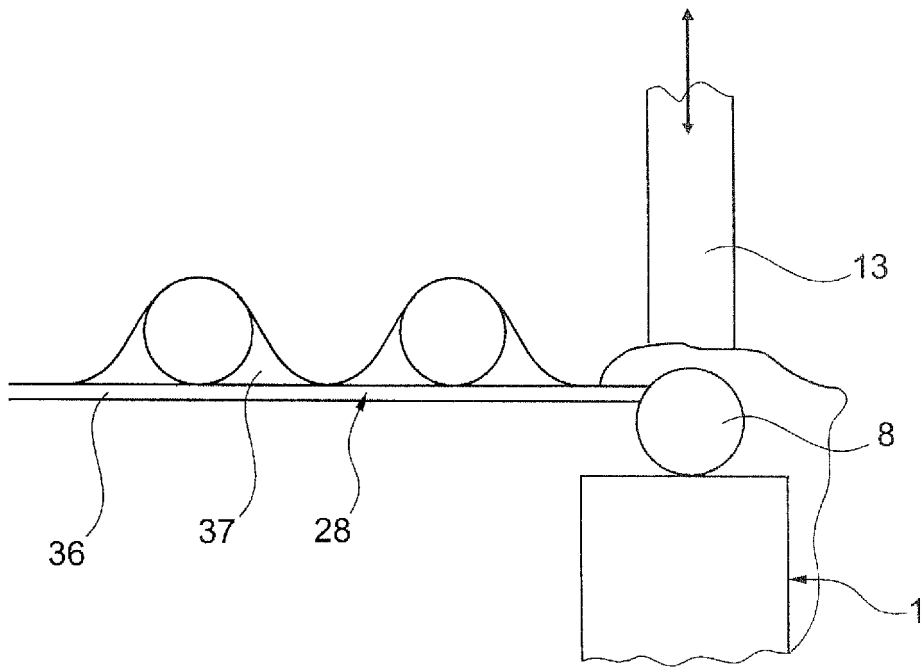


Fig. 19

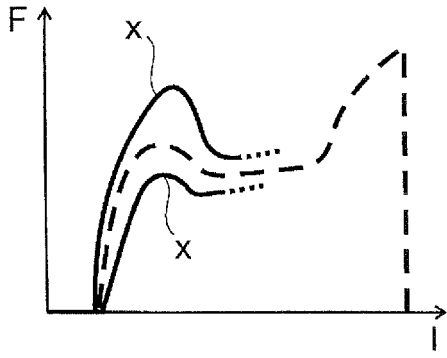


Fig. 20a

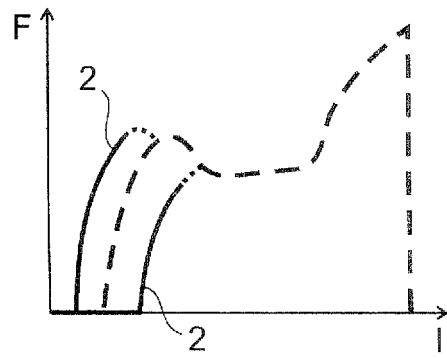


Fig. 20b

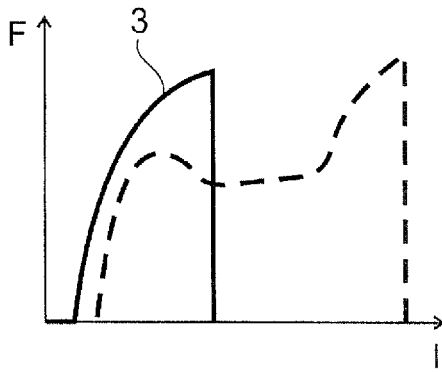


Fig. 20c

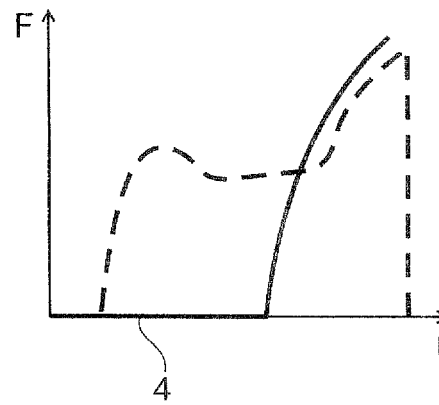


Fig. 20d

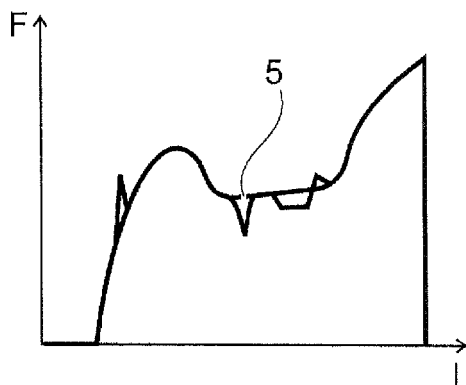


Fig. 20e

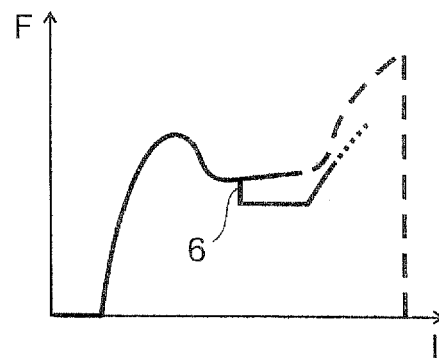


Fig. 20f

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- EP 0449425 A2 [0004] [0005] [0010] [0013]
- EP 0264181 A2 [0006]
- EP 0503867 A2 [0007]
- US 2367883 A [0007]