

Übersetzung der neuen europäischen Patentschrift

(12)

(97) Veröffentlichungsnummer: EP 1795263

(96) Anmeldenummer: 2006120851
(96) Anmeldetag: 08.03.2002
(45) Ausgabetag: 20.10.2021

(51) Int. Cl.: **B01L 3/00** (2006.01)

(30) Priorität:
09.03.2001 US 274493 P beansprucht.

(97) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.06.2007 Patentblatt 07/24

(97) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
18.02.2009 Patentblatt 09/08

(97) Hinweis auf Einspruchsentscheidung:
23.08.2017 Patentblatt 17/34

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI
LU MC NL PT SE TR

(56) Entgegenhaltungen:
Die Entgegenhaltungen entnehmen Sie bitte der
entsprechenden europäischen Druckschrift.

(73) Patentinhaber:
GEN-PROBE INCORPORATED
SAN DIEGO, CA 92121-4362 (US)

(72) Erfinder:
KACIAN, DANIEL L.
SAN DIEGO, CA 92124 (US)
KENNEDY, MARK R.
SAN DIEGO, CA 92128 (US)
CARTER, NICK M.
MOORESVILLE, NC 28117 (US)

(74) Vertreter:
Patentanwaltskanzlei Matschnig & Forsthuber OG
WIEN

(54) **VERFAHREN ZUM ENTNEHMEN VON FLÜSSIGKEIT AUS EINEM BEHÄLTER MIT DURCHDRINGBAREM
VERSCHLUSS**

Verfahren zum Entfernen eines Fluids aus einem Behälter, der einen durchdringbaren Verschluss aufweist

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum

- 5 Entfernen einer fluiden Substanz aus einem geschlossenen System.

In diesem Verfahren werden Verschlüsse zum Verwenden in Kombination mit flüssigkeitsaufnehmenden Behältern verwendet, wie jene, die ausgebildet sind, um biologische Proben zur

- 10 klinischen Analyse, Patientenüberwachung oder Diagnose aufzunehmen und aufzubewahren. Insbesondere ist der Verschluss von einer Fluidtransfervorrichtung durchdringbar, die verwendet wird, um Flüssigkeiten zu oder aus einem flüssigkeitsaufnehmenden Behälter zu übertragen, wobei der 15 Behälter und der Verschluss während eines Fluidtransfers physikalisch und dichtend verbunden bleiben.

Auffangvorrichtungen sind vom Typ einer Verschluss- und

- 20 Behälterkombination, die im allgemeinen zum Aufnehmen und Speichern biologischer Proben zur Anlieferung an klinische Laboratorien verwendet wird, wo die Proben analysiert werden können, um das Vorhandensein oder das Stadium eines bestimmten Zustands oder die Präsenz eines bestimmten 25 infektiösen Stoffes, wie zum Beispiel eines Virus oder eines bakteriellen Mikroorganismus, zu bestimmen. Arten von biologischen Proben, die im allgemeinen zur Analyse gesammelt und an klinische Laboratorien geliefert werden, beinhalten Blut, Urin, Sputum, Speichel, Eiter, Schleim und 30 Zerebrospinalflüssigkeit. Da diese Probenarten krankheitserregende Organismen enthalten können, ist es wichtig sicherzustellen, dass Auffangvorrichtungen ausgebildet sind, um während des Transports von dem Ort der

Auffangung zu dem Ort der Analyse im wesentlichen auslaufsicher zu sein. Dieses Merkmal von Auffangvorrichtungen ist insbesondere wichtig, wenn das klinische Labor und der Ort der Auffangung entlegen

- 5 voneinander sind, welches die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Auffangvorrichtung während des Transports gewendet oder mehrfach angestoßen wird und unter Umständen wesentlichen Temperatur- und Druckschwankungen unterworfen ist.

Um ein Entweichen der Probe und mögliche Kontaminationen des umgebenden Umfelds zu verhindern, sind

- 10 Auffangvorrichtungsverschlüsse typischerweise ausgebildet, um auf der Behälterkomponente verschraubt, verrastet oder anderweitig kraftschlüssig montiert oder geschweißt zu sein, wodurch eine im wesentlichen auslaufsichere Dichtung zwischen 15 dem Verschluss und dem Behälter ausgebildet ist. Zusätzlich zum Verhindern des Auslaufens einer Fluidprobe kann eine zwischen dem Verschluss und den Behälterkomponenten einer Auffangvorrichtung ausgebildete, im wesentlichen auslaufsichere Dichtung außerdem zu einer Verbesserung der 20 Freilegung der Probe beitragen, um mögliche Kontaminationseinflüsse von der unmittelbaren Umgebung zu verhindern. Dieser Aspekt einer auslaufsicheren Dichtung ist zum Verhindern der Einbringung von Kontaminationen in die Auffangvorrichtung wichtig, welche die qualitativen oder 25 quantitativen Ergebnisse einer Untersuchung verändern könnte.

- Während eine auslaufsichere Dichtung das Aussickern der Probe während des Transports verhindern sollte, stellt vor der Probenanalyse die eigentliche Entfernung des Verschlusses von dem Behälter eine weitere potentielle Möglichkeit zur 30 Kontamination dar. Beim Entfernen des Verschlusses könnte die Probe, welche sich während des Transports auf der Unterseite des Verschlusses angesammelt hat, in Kontakt mit einem Klinikmitarbeiter kommen und möglicherweise den

Klinikmitarbeiter der Gefahr eines in der Fluidprobe vorhandenen, schädlichen Krankheitserregers ausgesetzt. Und falls die Probe proteinös oder schleimartig ist, oder falls das Transportmedium Reinigungsmittel oder Tenside enthält,

5 könnte sich dann während des Transports eine Schicht oder Blasen rund um die Öffnung des Behälters herum ausbilden, die aufplatzen könnten, wenn der Verschluss von dem Behälter entfernt wird, wodurch sich die Probe in das Untersuchungsumfeld verteilt. Ein weiteres Risiko, das mit

10 der Entfernung des Verschlusses zusammenhängt, besteht in der Möglichkeit des Erzeugens eines kontaminierten Aerosols, welches durch Kreuzkontamination zu falschen positiven oder übertriebenen Ergebnissen in anderen Proben führen kann, die gleichzeitig oder anschließend in dem selben üblichen

15 Arbeitsbereich untersucht werden. Es ist außerdem möglich, dass Probenrückstände einer Auffangvorrichtung, welche versehentlich auf eine behandschuhte Hand eines Klinikmitarbeiters übertragen worden sein können, in Kontakt mit anderen Proben von anderen Auffangbehältern durch

20 routinemäßige oder unachtsame Entfernung von Verschlüssen und Handhabung der Auffangvorrichtungen kommen können.

Angelegenheiten mit Kreuzkontamination sind vor allem akut, wenn die durchzuführende Untersuchung einen Nukleinsäurenachweis mit einbezieht und eine

25 Amplifizierungsmethode, wie zum Beispiel die bekannte Polymersase-Kettenreaktion (PCR), oder ein Transkriptions-basierendes Amplifizierungssystem umfasst, wie zum Beispiel eine transkriptions-vermittelnde Amplifikation (TMA). (Ein Überblick über verschiedene, gegenwärtig verwendete

30 Amplifizierungsmethoden, die PCR und TMA umfassen, ist in HELEN H. LEE ET AL., NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGIES (1997) bereitgestellt). Da Amplifizierung beabsichtigt ist, um die Untersuchungssensitivität durch Erhöhen der Menge von

gezielten Nukleinsäuresequenzen zu verbessern, die in einer Probe vorhanden sind, könnte sogar das Übertragen einer genauen Menge von erregerenthaltenden Proben aus einem Behälter oder einer Ziel-Nukleinsäure aus einer positiven

- 5 Stichprobe zu einem anderen Behälter, der andererseits eine negative Probe enthält, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Um die Möglichkeit zum Erzeugen kontaminiertes Probenaerosole zu minimieren und um einen direkten Kontakt 10 zwischen Proben und Menschen oder der Umgebung zu verringern ist es erstrebenswert, einen Auffangvorrichtungsverschluss zu besitzen, welcher von einer Fluidtransfervorrichtung (z.B. einer Pipettenspitze, welche mit einer

Luftverdrängungspipette verwendet werden kann) durchdrungen 15 werden kann, während der Verschluss physikalisch und dichtend mit dem Behälter verbunden bleibt. Das Material und die Konstruktion der durchdringbaren Seite des Verschlusses sollte das Entlüften von Luft fördern, die von dem Innenraum der Auffangvorrichtung verdrängt wird, um genaue

- 20 Fluidübertragungen zu gewährleisten und eine rasche Freigabe von Aerosolen zu verhindern, wenn die

Fluidtransfervorrichtung in die Auffangvorrichtung eingeschoben wird oder aus dieser herausgezogen wird. Und da Luft aus dem Innenraum der Auffangvorrichtung entlüftet wird, 25 nachdem der Verschluss durchdrungen worden ist, würde es besonders hilfreich sein, wenn Mittel zum Minimieren der Aerosolfreisetzung durch den Verschluss hindurch bereitgestellt würden, sobald dieser von der

- Fluidtransfervorrichtung durchdrungen worden ist. Um außerdem 30 die Menge von möglicherweise kontaminiertem Fluid zu reduzieren, das auf der Außenseite der Fluidtransfervorrichtung vorhanden ist, nachdem sie aus der Auffangvorrichtung herausgezogen worden ist, würde es

vorteilhaft sein, wenn der Verschluss außerdem Mittel zum Abwischen oder Absorbieren von Fluid aufweist, das auf der Außenseite der Fluidtransfervorrichtung vorhanden ist, wenn diese aus der Auffangvorrichtung herausgezogen wird. Um eine

- 5 Beschädigung der Fluidtransfervorrichtung zu verhindern, die ihre Fähigkeit beeinflussen könnte, Fluide vorhersagbar und zuverlässig abzugeben oder abzusaugen, und um ihre Verwendung in manuellen Pipettieranwendungen zu erleichtern, sollte der Verschluss außerdem ausgebildet sein, um die Kräfte zu
- 10 limitieren, die für die Fluidtransfervorrichtung zum Durchdringen des Verschlusses erforderlich sind. Idealerweise könnte die Auffangvorrichtung sowohl in manuellen als auch automatisierten Ausführungen verwendet werden und würde zur Verwendung mit Einwegpipettenspitzen, die aus einem
- 15 Kunststoff hergestellt sind, geeignet sein.

Auffangvorrichtungsverschlüsse, welche von einer Fluidtransfervorrichtung durchdrungen werden können, haben ebenso gut weitere Vorteile, die Zeiteinsparungen beinhalten, die sich für Klinikmitarbeiter ergeben, die nicht manuell

- 20 Verschlüsse von Behältern entfernen müssen, bevor sie Teilproben von der Auffangvorrichtung zur Untersuchung wiedergewinnen. Ein weiterer Vorteil von durchdringbaren Auffangvorrichtungsverschlüssen könnte die Reduktion von sich wiederholenden Bewegungsverletzungen sein, die von den
- 25 Klinikmitarbeitern beim wiederholenden Abschrauben von Verschlüssen erlitten werden.

Verschlüsse, die von Fluidtransfervorrichtungen durchdrungen werden können, sind bekannt aus WO 00/69389, EP 0330883 A1, US 5,202,093 und EP0999146 A2.

- 30 Ein Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zum Entfernen einer fluiden Substanz aus einem geschlossen System gemäß dem Stand der Technik wie oben

erwähnt zu verbessern, um eine mögliche Kontamination zu vermeiden.

Dies wird erreicht mit den Merkmalen in Anspruch 1. Weitere bevorzugte Ausführungsbeispiele sind in den 5 abhängigen Patentansprüchen beansprucht.

Mögliche Kontaminationsprobleme, die mit herkömmlichen Auffangvorrichtungen verbunden sind, werden gelöst durch Bereitstellen eines durchdringbaren Verschlusses gemäß 10 Anspruch 1 zur Verwendung mit einer Behälterkomponente einer Auffangvorrichtung, welche aufweist: (i) eine geschlossene Seitenwand mit einer Innenfläche, einer Außenfläche, einer oberen Fläche und einer unteren Fläche, (ii) Befestigungsmittel zum Befestigen des Verschlusses an einem 15 offenen Behälter in dichtendem Eingriff, (iii) ein Vorsprung, der sich von der Innenfläche der Seitenwand des Verschlusses radial einwärts erstreckt und eine obere Fläche, eine untere Fläche und eine Endfläche hat, wobei die Endfläche des Vorsprungs eine Öffnung definiert, die dimensioniert ist, um 20 eine Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen, wobei die Innenfläche der Seitenwand des Verschlusses und die obere Fläche des Vorsprungs ein erstes Bohrloch definieren, (iv) eine erste zerbrechbare Dichtung zum Verhindern des Durchtritts eines Fluids aus einem Innenraum des Behälters, 25 der durch die Seitenwand und eine Bodenwand des Behälters definiert ist, in das erste Bohrloch, wobei die erste Dichtung auf der oberen oder unteren Fläche des Vorsprungs angebracht ist, (v) Mittel zum Filtrieren zum Unterbinden oder Vorbeugen der Freisetzung eines Aerosols oder von Blasen 30 aus dem Innenraum des Behälters in die Atmosphäre, wobei das Mittel zum Filtrieren im wesentlichen innerhalb des ersten Bohrlochs positioniert ist, und (vi) Haltemittel zum Halten des Mittels zum Filtrieren innerhalb des ersten Bohrlochs.

(Eine „geschlossene Seitenwand“ ist eine, der völlig hervorstehende Endflächen fehlen.) Die Haltemittel sind vorzugsweise an einer oberen Wand des Verschlusses angebracht. Die Seitenwand, der Flansch und der Vorsprung des

5 Verschlusses können aus einem Kunststoff formgepresst sein und bilden vorzugsweise ein einstückiges Teil.

Der durchdringbare Verschluss weist einen Rand auf, welcher von der unteren Fläche des Vorsprungs abhängt, wobei eine Innenfläche des Randes ein zweites Bohrloch definiert, 10 das einen Durchmesser oder eine Größe hat, die kleiner als die des ersten Bohrlochs ist. Der Rand kann unter anderem vorhanden sein, um ferner zu verhindern, dass ein Fluid aus dem Inneren des Behälters ausströmt, wenn der Verschluss an dem Behälter in dichtendem Eingriff befestigt ist. (Mit 15 „dichtendem Eingriff“ ist ein berührender Kontakt zwischen soliden Oberflächen gemeint, welcher den Durchtritt eines Fluids verhindern oder behindern soll). Eine Außenfläche des Randes weist vorzugsweise eine Dichtwulst auf, die in kraftschlüssigem Kontakt mit einer Innenfläche des Behälters 20 steht. Mit dieser Ausführungsform kann die zerbrechbare Dichtung entweder an der oberen Fläche des Vorsprungs oder an der unteren Fläche des Randes angebracht werden. Die Seitenwand, der Flansch, der Vorsprung und der Rand des Verschlusses dieser Ausführungsform sind aus einem Kunststoff 25 fest geformt und bilden vorzugsweise ein einstückiges Teil aus.

Das Haltemittel ist eine zweite zerbrechbare Dichtung. Die zweite zerbrechbare Dichtung kann dasselbe oder ein anderes Material als die zerbrechbare Dichtung aufweisen, die 30 an der oberen oder unteren Fläche des Vorsprungs oder an der unteren Fläche des Randes angebracht ist. Beide Dichtungen sind durch eine Fluidtransfervorrichtung unter Aufbringung

einer moderaten manuellen Kraft durchdringbar und jede Dichtung weist eine Folie auf.

In einer Ausführungsform, die für das Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht geeignet ist, weisen die Haltemittel einen Folienring mit einem mittig angeordneten Bohrloch auf, welches dimensioniert ist, um eine Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen, und welche im wesentlichen zu dem ersten Bohrloch und dem zweiten Bohrloch, falls vorhanden, axial ausgerichtet ist. Der Durchmesser oder die Größe dieses Bohrlochs ist kleiner als der Durchmesser oder die Größe eines innerhalb des ersten Bohrlochs enthaltenden Filters, damit der Folienring funktionieren kann, um den Filter innerhalb des Verschlusses zu halten. Der Folienring dieser Ausführungsform kann an der oberen Wand des Verschlusses mittels eines Klebers oder mittels einer Kunststoffauskleidung angebracht sein, welche an dem Folienring angewendet worden ist und die zur Oberfläche der oberen Wand des Verschlusses geschweißt werden kann.

In einer anderen Ausführungsform, die für das Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht geeignet ist, weist das Haltemittel eine Kunststoffscheibe mit einem darin ausgebildeten Bohrloch auf, das dimensioniert ist, um eine Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen und die im wesentlichen zu dem ersten Bohrloch und dem zweiten Bohrloch, falls vorhanden, axial ausgerichtet ist. Das Haltemittel dieser Ausführungsform wirkt, um einen Filter innerhalb des ersten Bohrlochs zu halten. Die Scheibe kann an der oberen Wand des Verschlusses angebracht werden oder die obere Wand kann angepasst werden, um einen Sitz zum Aufnehmen der Scheibe in beispielsweise einen Kraft- oder Rastverschluss aufzuweisen.

In einer anderen Ausführungsform, die für das Verfahren der Erfindung nicht geeignet ist, weist das Haltemittel eine abnehmbare Dichtung auf, die konstruiert ist, um die

Freilegung eines Filters zu Umgebungsverunreinigungen zu beschränken, und die eine Lasche für leichtes Entfernen vor dem Durchdringen des Verschlusses aufweisen kann. Weil diese Dichtung vor dem Durchdringen des Verschlusses entfernt

5 werden kann, ist es keine Voraussetzung, dass dieses bestimmte Haltemittel aus einem zerbrechbaren Material besteht, welches von einer Fluidtransfervorrichtung durchbohrt werden kann, die eine moderate manuelle Kraft aufbringt. Da die abnehmbare Dichtung funktionieren kann, um

10 den Filter gegenüber äußeren Verunreinigungen während der Versendung zu schützen, kann die abnehmbare Dichtung zum Beispiel an der oben beschriebenen, befestigten Scheibe zum Halten des Filters innerhalb des ersten Bohrlochs angebracht werden.

15 Der Verschluss ist als ein Abschnitt einer Auffangvorrichtung vorgesehen, welche einen Behälter zum Enthalten von Fluiden aufweist. Beim Bereitstellen als ein Abschnitt einer Auffangvorrichtung weist der Verschluss vorzugsweise das oben beschriebene Merkmal des Randes auf,

20 welcher gegenüberliegend einer Innenfläche eines offenen Endes des Behälters positioniert ist, um den Durchtritt eines Fluides aus dem Innenraum des Behälters zu der äußeren Umgebung der Auffangvorrichtung zu verhindern. Das Aufweisen einer Dichtwulst an einer Außenfläche des Randes unterstützt außerdem dieses Ziel durch Erhöhen des Druckes, welcher durch den Rand auf die Innenfläche des Behälters ausgeübt wird. Die Auffangvorrichtung kann beispielsweise ein Trockenpulver, Pellets für chemische Reagenzien, Puffer, Stabilisatoren oder Überführungsmittel zum Aufbewahren einer Probe aufweisen,

25 während sie von einem Auffangort zu einem Ort der Analyse versendet wird. Die Auffangvorrichtung kann außerdem verpackt in Kombination mit einer Probenentnahmeverrichtung (z.B. ein Tupfer) zum Beziehen einer Probe von einem Menschen, einem

Tier, Wasser, der Umwelt, der Industrie, Lebensmitteln oder anderer Quellen vorgesehen sein. Instruktionsmaterialien können zusätzlich von der Aufnahmeverrichtung umfasst sein, die den korrekten Gebrauch der Auffangvorrichtung beim

- 5 Beziehen oder Transportieren einer Probe oder angemessene Methoden zum Wiedergewinnen einer fluiden Probe aus der Auffangvorrichtung an dem Ort der Analyse genau beschreiben. Bei verpackter Kombination sind die vorgetragenen Elemente in dem selben Behälter (zum Beispiel ein Post- oder
- 10 Zustellungsbehälter zur Versendung) vorgesehen, wobei sie an sich nicht physikalisch miteinander in dem Behälter verbunden sein müssen oder in dem gleichen Umschlag oder Behälter innerhalb des Containers kombiniert sein müssen.

Der Verschluss wird in einem Verfahren zum

- 15 Wiedergewinnen einer fluiden Substanz aus der Behälterkomponente einer Auffangvorrichtung mit einer Kunststoffpipettenspitze zur Verwendung mit einer Luftverdrängungspipette verwendet. Wenn der Verschluss von der Pipettenspitze durchdrungen wird, werden Luftdurchgänge 20 zwischen der Pipettenspitze und der zerbrechlichen Dichtung oder den Dichtungen des Verschlusses ausgebildet, wodurch das Entlüften von Luft aus dem Inneren des Behälters ermöglicht wird. Nachdem das Fluid aus der Auffangvorrichtung entfernt ist, kann wenigstens ein Teil der Fluidprobe zu
- 25 Amplifikationsreagenzien und Bedingungen freigelegt werden, die eine gezielte Nukleinsäuresequenz ermöglichen, die in der Fluidprobe vorhanden sein kann, um amplifiziert zu werden. Verschiedene Amplifizierungsmethoden und ihre zugehörigen Reagenzien und Bedingungen sind dem Fachmann auf dem Gebiet
- 30 der Nukleinsäurediagnostik gut bekannt.

Es ist ein Verfahren zum Entfernen einer fluiden Substanz vorgesehen, die in einem geschlossenen System enthalten ist, das einen Verschluss und einen

flüssigkeitsaufnehmenden Behälter aufweist. Zusätzlich zu dem Verschluss und der Behälterkomponenten wird hierbei der Ausdruck „geschlossenes System“ verwendet, um auf einen Verschluss zu verweisen, der an einem Behälter in dichtendem

- 5 Eingriff angebracht ist, um zu verhindern, dass der fluide Inhalt des Systems in die umliegende Umgebung entweicht. Das Verfahren beinhaltet Durchdringen der ersten und zweiten zerbrechbaren Dichtung, die an dem Verschluss mit einer Fluidtransfervorrichtung angebracht sind, wobei die erste
10 Dichtung unterhalb der zweiten Dichtung axial fluchtend ist. Das Durchdringen der ersten und der zweiten Dichtung durch die Fluidtransfervorrichtung führt zwischen den Dichtungen und der Fluidtransfervorrichtung zu der Ausbildung von Luftdurchgängen, welche das Entlüften von Luft aus dem
15 Innenraum des Systems unterstützt. Die Fluidtransfervorrichtung ist eine Kunststoffpipettenspitze zur Verwendung mit einer Luftverdrängungsspitze. In einem bevorzugten Modus weist das Verfahren außerdem ein Durchdringen der Fluidtransfervorrichtung durch einen Filter
20 auf, der innerhalb des Verschlusses enthalten ist und zwischen der ersten und zweiten Dichtung angeordnet ist.

Wenn das Fluid aus dem System bei diesem Verfahren entfernt worden ist, werden einige oder alle der Fluidproben zu Amplifizierungsreagenzien und Bedingungen freigelegt, die
25 eine gezielte Nukleinsäuresequenz ermöglichen, die in der Fluidprobe enthalten sein kann, um amplifiziert zu werden. Wie oben angemerkt ist dem Fachmann auf dem Gebiet der Nukleinsäurediagnostik eine Vielfalt von Amplifizierungsverfahren bekannt und geeignete Reagenzien und
30 Bedingungen zur Verwendung mit irgendeinem dieser Amplifizierungsverfahren könnten, ohne in Verbindung mit übermäßigen Experimenten zu stehen, bestimmt werden.

Die Verfahren der gegenwärtig beanspruchten Erfindung können zur Verwendung mit einem semi-automatisierten oder voll-automatisierten Instrument manuell durchgeführt oder adaptiert werden. Beispiele von Instrumentensystemen, die zur

5 Verwendung mit der Auffangvorrichtung oder anderen geschlossenen Systemen leicht adaptiert werden könnten, weisen solche auf, die unter den Markennamen DTS 400 (nur Detektion) und DTS 1600 (Amplifizierung und Detektion) von Gen-Probe Incorporated aus San Diego, Kalifornien, verkauft

10 werden, die Ausführungsformen von Instrumentensystemen darstellen, die von Acosta et al., „Assay Work Station“, US-Patent Nr. 6,254,826, offenbart wurden, und solche, die von Ammann et al., „Automated Process for Isolating and Amplifying a Target Nucleic Acid Sequence“, US-Patent Nr.

15 6,335,166, offenbart wurden, wobei beide hiermit gemeinsame Eigentümerrechte besitzen.

Diese und andere Merkmale, Aspekte und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden für den Fachmann unter Berücksichtung der folgenden detaillierten Beschreibung, der

20 beigefügten Ansprüche und der beigefügten Zeichnungen ersichtlich.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 ist eine perspektivische Einzelteildarstellung

25 des Verschlusses und der Behälterkomponenten einer bevorzugten Auffangvorrichtung, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Fig. 2 ist eine vergrößerte Draufsicht des Kernverschlusses aus Fig. 1.

30 Fig. 3 ist eine vergrößerte Unteransicht des Kernverschlusses aus Fig. 1.

Fig. 4 ist eine vergrößerte partielle Schnittdarstellung der Auffangvorrichtung aus den Fig. 1-3 (welche nur den Kernverschluss zeigen) entlang der Linie 4-4 davon.

5 Fig. 5 ist eine vergrößerte partielle Schnittdarstellung einer weiteren Auffangvorrichtung, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Fig. 6 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung des Verschlusses aus Fig. 1.

10 Fig. 7 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung eines weiteren Verschlusses, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Fig. 8 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung einer zerbrechbaren Dichtung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

15 Fig. 9 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung einer weiteren zerbrechbaren Dichtung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Fig. 10 ist eine vergrößerte Draufsicht auf den Kernverschluss und den Filter aus Fig. 1.

20 Fig. 11 ist eine Draufsicht auf den Verschluss aus Fig. 6 und 7, die Perforierungen in der zerbrechbaren Dichtung zeigt.

Fig. 12 ist eine vergrößerte Draufsicht auf einen weiteren Verschluss.

25 Fig. 13 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung eines noch weiteren Verschlusses.

Fig. 14 ist eine Draufsicht auf den Verschluss aus Fig. 13.

30 Fig. 15 ist eine vergrößerte Schnittdarstellung eines noch weiteren Verschlusses.

Fig. 16 ist eine Draufsicht auf den Verschluss aus Fig. 15.

Fig. 17 ist eine partielle Schnittdarstellung der Auffangvorrichtung aus Fig. 1, nachdem sie von einer Fluidtransfervorrichtung durchdrungen worden ist.

Fig. 18 ist eine Draufsicht auf den Verschluss und die 5 Fluidtransfervorrichtung aus Fig. 17.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Obwohl die vorliegende Erfindung in einer Vielzahl von Ausgestaltungen verkörpert werden kann, sind die folgende 10 Beschreibung und die beigefügten Zeichnungen lediglich dazu bestimmt, einige dieser Ausgestaltungen als spezielle Beispiele der vorliegenden Erfindung zu offenbaren.

Dementsprechend ist der vorliegenden Erfindung nicht zugeschrieben, auf die Ausgestaltungen oder Ausführungsformen wie 15 beschrieben und dargestellt beschränkt zu sein. Stattdessen ist der gesamte Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung in den beigefügten Ansprüchen dargelegt.

Mit Bezug auf die Figuren sind bevorzugte Verschlüsse 30A-B zur Verwendung in den Verfahren der vorliegenden 20 Erfindung alleine oder in Kombination mit einem Behälter gezeigt, welche zum Aufnehmen und Speichern von Fluidproben für eine anschließende Analyse, die Analysen mit Nukleinsäure basierenden Untersuchungen oder Immuntestdiagnosen für einen bestimmten krankheitserregenden Organismus beinhalten, 25 verwendet werden können. Wenn die gewünschte Probe ein biologisches Fluid ist, kann die Probe beispielsweise Blut, Urin, Speichel, Sputum, Schleim oder ein anderes Körpersekret, wie beispielsweise Eiter, Fruchtwasser, Zerebrospinalflüssigkeit, oder Samenflüssigkeit sein.

30 Allerdings betrachtet die vorliegende Erfindung ebenfalls Materialien, die anders als diese spezifischen biologischen Fluide sind, die Wasser, Chemikalien und Untersuchungsreagenzien sowie feste Substanzen, welche als

Ganze oder in Teilen in einem fluiden Milieu (beispielsweise Gewebeproben, Stuhl, Umweltproben, Lebensmittelprodukte, Pulver, Partikel und Körner) aufgelöst werden können, umfassen aber sich nicht darauf beschränken. Der Behälter 20 5 ist vorzugsweise imstande, eine im wesentlichen auslaufsichere Dichtung mit dem Verschluss 30A-E auszubilden, und kann irgendeine Form oder Beschaffenheit aufweisen, die den Behälter vorsieht, der ausgebildet ist, um das von Interesse seiende Material (z.B. Fluidproben oder 10 Untersuchungsreagenzien) aufzunehmen und zu enthalten. Wenn der Behälter 20 eine zu untersuchende Probe enthält, ist es wichtig, dass die Beschaffenheit des Behälters im Wesentlichen inert ist, so dass er die Leistungsfähigkeit oder die Ergebnisse einer Untersuchung nicht bedeutend 15 beeinflusst. Ein bevorzugter Behälter 20 ist aus Polypropylen ausgebildet und hat eine im Allgemeinen zylindrische Form, welche annähernd ein Maß von 13 mm x 82 mm hat.

Wie in den Figuren dargestellt ist, weisen bestimmte bevorzugte Verschlüsse 30A-E, die in den Verfahren der 20 vorliegenden Erfindung verwendet werden, eine einstückig geformte Kernstruktur 31A (hierin als der „Kernverschluss“ bezeichnet) auf, die aufweist: (i) eine im allgemeinen zylindrische Seitenwand 35, (ii) einen Flansch 36, der von einer unteren Fläche 37 der Seitenwand abhängig ist und eine 25 Innenfläche 38 aufweist, die angepasst ist, um eine Außenfläche 21 einer im allgemeinen zylindrischen Seitenwand 22 eines offenen Behälters 20 zu ergreifen, (iii) einen Vorsprung 39, der sich von einer Innenfläche 40 der Seitenwand 35 unterhalb des Flansches 36 radial einwärts 30 erstreckt, und (iv) einen im allgemeinen zylindrischen Rand 41, der von der unteren Fläche 42 des Vorsprungs in einer im wesentlichen parallelen Orientierung zu dem Flansch abhängig ist. Die Innenfläche 40 und die Seitenwand 35 und eine obere

Fläche 43 des Vorsprungs 39 definieren ein erstes Bohrloch 44, wie in Fig. 4 gezeigt ist, welches dimensioniert ist, um einen Filter 33 aufzunehmen, wie in Fig. 6 und 7 gezeigt ist, der kraftschlüssig eingepasst oder anderweitig unbeweglich 5 innerhalb des ersten Bohrlochs gemacht sein kann. In einer bevorzugten Ausführungsform unterstützt der Vorsprung 39 während des Durchdringens des Verschlusses 30A-E durch eine Fluidtransfervorrichtung das Halten des Filters 33 innerhalb des ersten Bohrlochs 44. Der Vorsprung 39 kann außerdem als 10 eine Oberfläche zum Befestigen einer zerbrechbaren Dichtung 32 betrieben werden, wie in Fig. 6 beschrieben ist. Eine Innenfläche 45 des Randes 41 unterhalb der oberen Fläche 43 des Randes 39 definiert ein zweites Bohrloch 46, das kleiner im Durchmesser als das erste Bohrloch 44 ist und 15 dimensioniert ist, um eine Bewegung dort hindurch von einer Fluidtransfervorrichtung zu zulassen. (Der proximale Abschnitt des Randes 41, wo die obere Fläche 43 des Vorsprungs 39 auf die Innenfläche 45 des Randes trifft, kann abgeschrägt sein, um eine falsch ausgerichtete 20 Fluidtransfervorrichtung während des Durchdringens des Verschlusses 30A-E abzulenken, der einen ausreichenden Oberflächenbereich vorsieht, der auf der oberen Fläche des Vorsprungs zum Befestigen der zerbrechbaren Dichtung 32 darauf verbleibt). Wie in Fig. 7 gezeigt ist, weist der Rand 25 41 eine untere Fläche 47 auf, die als eine alternative Stelle zum Befestigen der zerbrechbaren Dichtung 32 dienen kann.

In einer alternativen Ausführungsform eines Kernverschluss 31B, die in Fig. 5 gezeigt ist, ist der Rand 41 von der Struktur des Kernverschlusses 31A entfernt, wie in 30 Fig. 4 gezeigt ist. In dieser Ausführungsform kann die zerbrechbare Dichtung 32 sowohl an der unteren Fläche 42 oder der oberen Fläche 43 des Vorsprungs 39 befestigt werden. Da jedoch der Rand 41 dazu beiträgt, dass ein Austreten von

Fluiden aus einer Auffangvorrichtung 10 verhindert wird, kann es wünschenswert sein, einen alternative Fluidhalter für diese Ausführungsform des Kernverschlusses 31B wie beispielsweise ein Neopren O-Ring (nicht gezeigt)

- 5 bereitzustellen, der zwischen der unteren Fläche 37 der Seitenwand 35 und einer ringförmigen oberen Fläche 23 des Behälters 20 eingebaut ist.

Während der Vorsprung 39 des in Fig. 5 gezeigten Kernverschlusses 31B eine Flanschstruktur mit einer unteren 10 und einer oberen Fläche 42, 43 ausbildet, kann diese Ausführungsform modifiziert werden, so dass sich die Innenfläche 40 der Seitenwand 35 bis zu einer Endfläche 62 des Vorsprungs radial einwärts erstreckt und die Innenfläche der Seitenwand flächengleich ist. In dieser modifizierten 15 Form des Kernverschlusses 31B (nicht gezeigt) ist der Vorsprung 39 durch die untere Fläche 37 der Seitenwand 35 definiert, da die obere Fläche 43 des Vorsprungs entfernt ist. Weil das Bohrloch 44 dieser Ausführungsform lediglich von der Innenfläche 40 der Seitenwand 35 definiert wird, muss 20 die zerbrechbare Dichtung 32 an der unteren (oder einzigen) Fläche 42 des Vorsprungs 39 befestigt werden.

Eine ähnliche Modifikation kann für den bevorzugten Kernverschluss 31A durchgeführt werden, wobei sich die Innenfläche 40 der Seitenwand 35 radial einwärts erstreckt, 25 bis die Innenfläche 45 des Randes 41 mit der Innenfläche der Seitenwand flächengleich ist. Diese modifizierte Form des Kernverschlusses 31A (nicht gezeigt) entfernt den Vorsprung 39, wandelt das erste und zweite Bohrloch 44, 46 in ein einzelnes Bohrloch um und setzt voraus, dass die zerbrechbare 30 Dichtung 32 an der unteren Fläche 47 des Randes 41 angebracht wird. Der Nachteil dieser modifizierten Form des Kernverschlusses 31A, 31B ist, dass die Abwandlung oder Entfernung des Vorsprungs 39 es erschwert, den Filter 33

innerhalb des Verschlusses 30A-E zu halten, wenn der Verschluss von der Fluidtransfervorrichtung durchdrungen wird. Dieses Problem kann zum Beispiel durch Ankleben des Filters 33 an die Seitenwand 35 des Verschlusses 30A-E, an 5 die zerbrechbare Dichtung 32 oder an das Haltemittel 34A-C überwunden werden.

Der Kernverschluss 31A-B kann aus einer Anzahl verschiedener Polymere oder Heteropolymerharze einstückig geformt sein, die Polyolefine (z.B. hochdichte Polyethylen 10 („HDPE“), niedrig dichte Polyethylene („LDPE“), eine Mischung aus HDPE und LDPE oder Polypropylene), Polysterene, hoch schlagfeste Polystyrene und Polykarbonate umfasst, sich aber nicht auf diese beschränkt. Ein gegenwärtig bevorzugtes Material zum Formen des Kernverschlusses 31A-B ist ein HDPE 15 Material, das unter dem Markennamen Alathon M5370 von GE Polymerland aus Huntersville, North Carolina verkauft wird. Der Fachmann wird leicht erkennen, dass der Bereich von akzeptablen Verschlussharzen zum Teil von der Natur des verwendeten Harzes abhängig ist, um den Behälter auszubilden, 20 da die Eigenschaften der Harze, die verwendet werden, um diese zwei Komponenten auszubilden, beeinflussen, wie gut der Verschluss 30A-E und die Behälterkomponenten 20 der Auffangvorrichtung 10 eine auslaufsichere Dichtung ausbilden können, und die Leichtigkeit beeinflussen, mit welcher der 25 Verschluss fest auf dem Behälter verschraubt werden kann. Wie bei der Behälterkomponente 20 sollte das Material des Kernverschlusses 31A-B hinsichtlich einer fluiden Substanz (die Untersuchungsreagenzien beinhalten kann), die in der Auffangvorrichtung 10 enthalten ist, im wesentlichen inert 30 sein, so dass das Material des Kernverschlusses die Leistungsfähigkeit oder die Ergebnisse einer Untersuchung nicht signifikant beeinflusst.

Der Kernverschluss 31A-B ist mittels dem Fachmann aus dem Stand der Technik zum Spritzgießen bekannten Verfahren als ein einstückiges Teil spritzgegossen. Nachdem der Kernverschluss 31A-B ausgebildet und über einen ausreichenden 5 Zeitraum ausgehärtet worden ist, werden die folgenden Komponenten zu dem Kernverschluss in der angedeuteten Art und in einer praktikablen Reihenfolge hinzugefügt: (i) die zerbrechbare Dichtung 32 an die obere Fläche 43 des Vorsprungs 39 von einem der Kernverschlüsse 31A-B, an die 10 untere Fläche 42 des Vorsprungs des alternativen Kernverschlusses 31B oder an die untere Fläche 47 des Randes 41 des bevorzugten Kernverschlusses 31A, (ii) ein Filter 33 innerhalb des ersten Bohrlochs 44, und (iii) eine Halterung 34A-D an die ringförmige obere Wand 48.

15 Die zerbrechbare Dichtung 32 ist vorgesehen, um ein im Wesentlichen auslaufsiceres Hindernis zwischen dem fluiden Inhalt einer Auffangvorrichtung 10 und dem in dem ersten Bohrloch 44 enthaltenen Filter 33 bereitzustellen. Aus diesem Grund ist es nicht kritisch, ob die zerbrechbare Dichtung 32 an einer Fläche 42, 43 des Vorsprungs 39 oder an der unteren 20 Fläche 47 des Randes 41 befestigt ist. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt die Breite der ringförmigen oberen Fläche 43 des Vorsprungs 39 ungefähr 0,08 Inch (2,03 mm), die Dicke des 25 Vorsprungs (die Distanz zwischen der oberen und unteren Fläche 43, 42 des Vorsprungs) ungefähr 0,038 Inch (0,97 mm), die kombinierte Breite der ringförmigen unteren Fläche 42 des Vorsprungs und der freigelegten unteren Fläche 37 der Seitenwand 35 ungefähr 0,115 Inch (2,92 mm) und die Breite 30 der ringförmigen unteren Fläche 47 des Randes 41 ungefähr 0,025 Inch (0,635 mm). Die Dimensionen dieser Merkmale des Kernverschlusses 31A-B können selbstverständlich variieren, vorausgesetzt, dass ein ausreichender Oberflächenbereich zum

Befestigen der zerbrechbaren Dichtung 32 an dem Kernverschluss in einer im Wesentlichen auslaufsichereren Art vorhanden ist.

Die zerbrechbare Dichtung 32 ist aus einer Folie (beispielsweise einer Aluminiumfolie oder anderen Folien, die eine geringe Wasserdampfübertragung aufweisen) hergestellt, die an einer Fläche 42, 43 des Vorsprungs 39 oder an der unteren Fläche 47 des Randes 41 mittels dem Fachmann bekannten Mitteln, die Klebemittel umfassen, angebracht werden kann. Die zerbrechbare Dichtung 32 ist keine einstückige Komponente des Kernverschlusses 31A-B. Die zerbrechbare Dichtung 32 kann ferner einen Kompatibilisator, wie beispielsweise ein dünnes Furnier aus Kunststoff, aufweisen, das auf einer oder beiden Flächen der Folie aufgebracht sein kann, welches eine im wesentlichen auslaufsichere Befestigung der zerbrechbaren Dichtung an einer Fläche des Kernverschlusses 31A-B mit der Anwendung thermaler Energie begünstigt. Eine Heißsiegelmaschine oder ein Heißinduktionsversiegeler kann verwendet werden, um die notwendige thermale Energie zu erzeugen. (Um die möglicherweise schädlichen Effekte von Korrosion zu verhindern, wird vorgeschlagen, dass alle Abschnitte einer metallischen zerbrechlichen Dichtung 32, die während einer routinemäßigen Handhabung hinsichtlich des fluiden Inhalts einer Auffangvorrichtung 10 freigelegt werden könnten, mit einem Kunststoffmantel beschichtet werden sollten). Ein TOSS Maschinen Heißversiegeler (Packworld USA, Nazareth, Pennsylvania, Model Nr. RS242) wird zum Anbringen der zerbrechbaren Dichtung 32 an einer Oberfläche 42, 43 des Vorsprungs 39 oder an einer unteren Fläche 47 des Randes 41 bevorzugt. Ultraschall und hochfrequente Schweißverfahren, die dem Fachmann bekannt sind, können außerdem verwendet

werden, um die zerbrechbare Dichtung 32 an dem Kernverschluss 31A-B zu befestigen.

Um ferner die Befestigung der zerbrechbaren Dichtung 32 an dem Kernverschluss 31A-B zu unterstützen, kann eine Fläche 5 42, 43 des Vorsprungs 39 oder die untere Fläche 47 des Randes 41 während des Spritzgießens des Kernverschlusses modifiziert werden, um einen Energieleiter, wie zum Beispiel einen ringförmigen Ring oder eine Serie von Ausstülpungen 10 aufzuweisen. Durch Beschränken des Kontakts zwischen der zerbrechbaren Dichtung 32 und einer Kunststofffläche des Vorsprungs 39 oder Randes 41 ermöglicht ein Energieleiter der zerbrechbaren Dichtung 32 an dem Vorsprung oder dem Rand in kurzer Zeit angebracht zu werden und wenig Energie zu verwenden, die sonst in seiner Abwesenheit benötigt würde, 15 wenn ein Ultraschallschweißvorgang folgen würde. Dies ist der Fall, da der kleinere Oberflächenbereich des vorstehenden Energieleiters schmilzt und eine Schweißnaht mit dem Kunststoffmaterial der zerbrechbaren Dichtung 32 ausbildet, schneller als dies mit einer flachen, nicht modifizierten 20 Kunststofffläche möglich ist. Ein Energieleiter ist vorzugsweise ein durchgängiger Oberflächenring, welcher im Querschnitt dreieckig ist.

Um das Entlüften von Luft aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 zu ermöglichen, ist die zerbrechbare 25 Dichtung 32 so konstruiert, dass sie reißt, wenn die Dichtung von einer Fluidtransfervorrichtung durchdrungen wird, wodurch ein Luftdurchgang 70 zwischen der Dichtung und der Fluidtransfervorrichtung ausgebildet wird, die im Detail nachstehend beschrieben wird. Um dieses Zerreißen zu 30 erreichen, weist die Dichtung 32 vorzugsweise eine spröde Schicht auf, die aus einem harten Kunststoffmaterial wie beispielsweise einem Polyester besteht. (Siehe CHARLES A. HARPER, HANDBOOK OF PLASTICS, ELASTOMERS, AND CPMPOSITES,

§1.7.13 (1997 3rd ed.) zur Diskussion der Eigenschaften von Polyester). Wie in Fig. 8 gezeigt ist, ist die bevorzugte Dichtung 32 der vorliegenden Erfindung eine co-laminierte, die eine Folienschicht, eine Heißsiegelschicht und eine 5 dazwischen liegende spröde Schicht (Unipac, Ontario, Kanada, Produktnummer SG-75M (ausschließlich der Zellstoffpappe und der Wachsschicht, die typischerweise in diesem Produkt enthalten sind)) aufweist. Mit dieser bevorzugten Dichtung 32 ist die Folienschicht eine Aluminiumfolie mit einer Dicke von 10 ungefähr 0,001 Inch (0,0254 mm), die Heißsiegelschicht ist eine Polyethylenschicht mit einer Dicke von ungefähr 0,0015 Inch (0,0381 mm) und die spröde Schicht ist eine Polyesterschicht mit einer Dicke von ungefähr 0,0005 Inch (0,0127 mm). Weil dieses bestimmte Ausgestaltung der Dichtung 15 32 eine Metallfläche aufweisen könnte, die nach Versiegeln zu dem Inhalt der Auffangvorrichtung 10 freigelegt ist - falls an der unteren Fläche 42 des Vorsprungs 39 oder an der unteren Fläche 47 des Randes 41 angebracht - ist es bevorzugt, dass diese Dichtung 32 auf der oberen Fläche 43 20 des Vorsprungs angebracht wird, wie in Fig. 6, 13, 15 und 17 gezeigt ist. Auf diese Weise wird der Verschluss 30A, C, D, E dieser Ausführungsform keine metallischen Oberflächen haben, die dem fluiden Inhalt eines zugehörigen Behälters 20 ausgesetzt sind. Obwohl der Durchmesser der Dichtung 32 von 25 den Dimensionen des Verschlusses 30A-E abhängt, hat die gegenwärtig bevorzugte Dichtung einen Durchmesser von ungefähr 0,5 Inch (12,70 mm).

Eine alternative Ausführungsform einer zerbrechbaren Dichtung 32 ist in Fig. 9 dargelegt, welche eine obere 30 Folienschicht mit einer unteren kombinierten spröden und Heißsiegelschicht zeigt, die aus einem Epoxydharz besteht. Das Epoxydharz wird aufgrund seiner mechanischen Festigkeit ausgewählt, welche die Ausbildung der gewünschten, oben

diskutierten Luftdurchgänge 70 begünstigt, wenn das Material von einer Fluidtransfervorrichtung durchdrungen wird. Und damit diese Dichtung 32 an einer Kunststofffläche angebracht werden kann, die ein gewöhnlich verwendetes thermoplastisches

5 Schweißverfahren verwendet, weist die Epoxydschicht ferner einen Kompatibilisator auf, der innerhalb des Epoxydharzes gelöst ist, wie in Fig. 9 gezeigt ist. Ein bevorzugter Kompatibilisator dieser Ausführungsform einer Dichtung 32 ist ein Polyethylen.

10 Wie in den Figuren dargestellt ist, ist der Filter 33 über dem Vorsprung 39 innerhalb des ersten Bohrlochs 44 positioniert und ist eingebaut, um die Bewegung von einem entweichenden Aerosol oder von Blasen zu verhindern oder zu blockieren, nachdem die Dichtung von einer

15 Fluidtransfervorrichtung durchbohrt worden ist. Der Filter 33 kann außerdem konstruiert sein, um auf der Außenseite einer Fluidtransfervorrichtung eine Wischbewegung auszuführen, wenn die Fluidtransfervorrichtung aus einer Aufnahmeverrichtung 10 entfernt worden ist. In einem bevorzugten Modus wirkt ein

20 Filter 33 so, um Fluide von der Außenseite einer Fluidtransfervorrichtung mittels Kapillarwirkung zu entfernen. Wie hierin verwendet, betrifft hingegen der Ausdruck „Filter“ im allgemeinen ein Material, welches eine Wischfunktion, um Fluide zu entfernen, die auf der Außenseite

25 einer Fluidtransfervorrichtung vorhanden sind, und/oder eine Absorbierfunktion durchführt, um Fluide von der Außenseite einer Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen oder andernfalls abzusondern. Aus den nachstehend diskutierten Gründen bestehen die Filter 33 der vorliegenden Erfindung aus einem

30 Material oder Kombinationen von Materialien mit Poren oder Zwischenräumen, welche den Durchtritt eines Gases erlauben. Beispiele für Materialien eines Filters 33, welche mit dem Verschluss 30A-E der vorliegenden Erfindung verwendet werden

können, beinhalten Flor, Schwamm, Filz (mit oder ohne einer Oberflächenhaut), Filz, Schaumstoff, Gore-Tex®, Lycra® und andere sowohl natürliche als auch synthetische Materialien und Mischungen, sind aber nicht darauf beschränkt. Diese

5 Materialien können außerdem mechanisch oder chemisch behandelt werden, um ferner die beabsichtigten Funktionen des Filters 33 zu verbessern. Zum Beispiel kann ein Aufrauhen verwendet werden, um den Oberflächenbereich und folglich auch die Fluidaufnahmefähigkeit des Filters 33 zu vergrößern. Das

10 Material des Filters 33 kann außerdem mit einem Benetzungsmittel, wie beispielsweise einem Tensid, nachbehandelt werden, um die Oberflächenspannung eines auf der Außenfläche einer Fluidtransfervorrichtung vorhandenen Fluids zu verringern. Ein Acrylbindemittel kann

15 beispielsweise verwendet werden, um überhaupt das Benetzungsmittel an das Material des Filters 33 zu binden. Zusätzlich kann der Filter 33 ein super-absorbierendes Polymer (siehe z.B. Sackmann et al., „Pre-Formed Super Absorbers with High Swelling Capacity“, US-Patent Nr.

20 6,156,848) aufweisen, um zu verhindern, dass ein Fluid aus einer durchdrungenen Auffangvorrichtung 10 austreten kann.

Um den ungehinderten Durchgang von Luft aus dem Inneren einer Auffangvorrichtung 10 zu der Umgebung zu beschränken, ist der Filter 33 vorzugsweise aus einem elastischen Material

25 hergestellt, dessen ursprüngliche Form wiederhergestellt oder im wesentlichen wiederhergestellt wird, wenn eine Fluidtransfervorrichtung aus der Auffangvorrichtung entfernt wird. Diese Eigenschaft des Filters 33 ist insbesondere wichtig, wenn die Fluidtransfervorrichtung einen

30 uneinheitlichen Durchmesser hat, wie es bei den meisten Pipettenspitzen der Fall ist, die mit Standardluftverdrängungspipetten verwendet werden. Folglich werden Materialien, wie beispielsweise Flor, Schwamm, Filz,

Schaumstoff, Gore-Tex und Lycra bevorzugt, da sie dazu neigen, ihre ursprüngliche Form nach Einwirkung einer Kompressionskraft schnell wiederherzustellen. Flor ist ein bestimmter bevorzugter Filter 33. Ein Beispiel eines 5 bevorzugten Flors ist ein Acrylmaterial mit einer Dicke von ungefähr 0,375 Inch (9,53 mm), welches von Roller Fabrics aus Milwaukee, Wisconsin, als Teil Nr. ASW112 erhältlich ist. Beispiele anderer akzeptabler Flore weisen solche auf, die aus Acryl- und Polyestermaterialien hergestellt sind und 10 welche in Größe von ungefähr 0,25 Inch (6,35 mm) bis ungefähr 0,3125 Inch (7,94 mm) reichen. Ein solcher Flor ist von Mount Vernon Mills, Inc. of LaFrance, South Carolina, als Teil Nr. 0446, 0439 und 0433 erhältlich. Das Material des Filters 33 ist hinsichtlich einer innerhalb des Behälters 20 enthaltenen 15 fluiden Substanz vorzugsweise inert.

Weil der Filter 33 vorgesehen ist, um ein Fluid vom Äußeren einer Fluidtransfervorrichtung zu entfernen und um ein Fluid in Form eines Aerosols oder von Blasen zu erfassen, ist es am besten, wenn das Material und die Dimensionen des 20 Filtermaterials so gewählt werden, dass der Filter während des Gebrauchs nicht mit einem Fluid gesättigt wird. Falls der Filter 33 gesättigt ist, kann das Fluid von dem Äußeren der Fluidtransfervorrichtung nicht adäquat abgewischt werden und Blasen können erzeugt werden, wenn die 25 Fluidtransfervorrichtung durch den Filter tritt oder wenn Luft aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 entfernt wird. Daher ist es wichtig, die Größe und Absorptionseigenschaften des Filters 33 anzupassen, um ein adäquates Wischen und eine 30 Aerosol- oder Blasenkapselung zu erzielen. Überlegungen werden, wenn ein ausgewählter Filter 33 die Verschlusskonfiguration aufweist, die Form und die Größe der Fluidtransfervorrichtung und die Beschaffenheit und Menge der fluiden Substanz, die in dem Behälter 20 enthalten ist,

speziell hinsichtlich der Anzahl des voraussichtlichen Fluidtransfers für eine gegebene Auffangvorrichtung 10 berücksichtigen. Wenn die Menge eines Fluids eines Filters 33 voraussichtlich freigelegt wird, um erhöht zu werden, müssen 5 das Volumen des Filtermaterials oder seine Saugeigenschaften so eingestellt werden, dass der Filter während des Gebrauches nicht gesättigt wird.

Es ist außerdem wichtig, dass der Filter 33 in dem Verschluss 30A-E ausgebildet und angeordnet ist, so dass die 10 Luftströmung aus der Auffangvorrichtung 10 relativ ungehindert verbleibt, wenn der Verschluss durch eine Fluidtransfervorrichtung durchdrungen wird. Mit anderen Worten sollte das Material des Filters 33 und seine Anordnung innerhalb des Verschlusses 30A-E die Entlüftung von Luft 15 ermöglichen, die aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 verdrängt wird. Natürlich muss diese Entlüftungseigenschaft des Filters 33 mit dem Erfordernis abgewogen werden, dass das Filtermaterial eine ausreichende Dichte aufweist, um ein entweichendes Aerosol oder Blasen aufzufangen. Infolgedessen 20 erkennt der Fachmann die Notwendigkeit an, die Materialien des Filters 33 auszuwählen oder zu entwerfen, die Grundsubstanzen aufweisen, die zum Auffangen eines Aerosols oder von Blasen fähig sind, während gleichzeitig der Luft ermöglicht wird, aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 25 entlüftet zu werden, sobald die zugrunde liegende Dichtung 32 durch eine Fluidtransfervorrichtung durchbohrt worden ist.

Wie die Figuren zeigen, ist der Filter 33 vorzugsweise dimensioniert, um innerhalb des ersten Bohrlochs 44 unterhalb der horizontalen Ebene der ringförmigen oberen Wand 48 30 angebracht zu sein. Bei einem bevorzugten Verschluss 30A-E der vorliegenden Erfindung steht der Filter 33 außerdem im wesentlichen oder komplett über den Vorsprung 39 hervor, auch wenn die Dichtung 32 an der unteren Fläche 47 des Randes 41

angebracht sein kann, wie in Fig. 7 dargestellt ist. Um besser zu gewährleisten, dass der Filter 33 im wesentlichen nicht aus seiner Position innerhalb des ersten Bohrlochs 44 durch einen kraftschlüssigen Kontakt mit einer

- 5 Fluidtransfervorrichtung, die durch den Verschluss 30A-E durchdrungen oder von diesem entfernt wird, bewegt wird, kann der Filter mit der oberen Fläche 43 des Vorsprungs 39 oder mit der Innenfläche 40 der Seitenwand 35 unter Verwendung eines inerten Klebemittels verbunden sein. Dennoch ist der
- 10 Filter 33 vorzugsweise ein Flor, der in dem ersten Bohrloch 44 geschützt eingebaut ist und dort ohne die Verwendung eines Klebemittels mittels der Dichtung 32 und der Halterung 34A-D gehalten wird. In bevorzugten Ausführungsformen eines Verschlusses 30A-E ist das erste Bohrloch 44 ungefähr 0,50
- 15 Inch (12,70 mm) im Durchmesser und hat eine Höhe von ungefähr 0,31 Inch (7,87 mm).

- Das Material und die Anordnung des Filters 33 sollten so sein, dass es eine minimale Reibungsinterferenz mit einer Fluidtransfervorrichtung erzeugt, während sie in die
- 20 Auffangvorrichtung 10 eingesetzt oder aus ihr herausgezogen wird. Im Falle eines Schwammes oder Filzes kann dies beispielsweise Bohren eines Bohrlochs oder Erzeugen eines oder mehrerer Schlitze in der Mitte des Filters 33 (nicht gezeigt) erforderlich machen, die dimensioniert sind, um
- 25 Reibungsinterferenzen zwischen dem Filter und einer Fluidtransfervorrichtung zu minimieren, während zur gleichen Zeit genügend Interferenzen vorgesehen sind, so dass eine Aerosol- oder Blasenübertragung beschränkt wird und der Wischvorgang von dem Filtermaterial durchgeführt wird. Falls
- 30 ein Flor als Filter 33 eingesetzt wird, ist der Flor vorzugsweise in der in Fig. 10 gezeigten Weise angeordnet, so dass die freien Enden einzelner Fasern (als Schnörkel gezeigt, aber nicht speziell mit einem Bezugszeichen

gekennzeichnet) radial einwärts in Richtung der Längsachse 80 des Verschlusses 30A-E und von der Florunterschicht 49 hinweg orientiert sind, die die Innenfläche 40 der Seitenwand 35 berühren oder in festem Kontakt mit dieser sind. Wenn der

5 Flor zum Einsetzen in das erste Bohrloch 44 gerollt wird, sollte Sorgfalt angewandt werden, um den Flor nicht so fest aufzuwickeln, dass er übermäßige Reibungsinterferenzen mit einer Fluidtransfervorrichtung verursacht, die den Verschluss 30A-E durchdringt, wodurch im Wesentlichen Bewegungen der

10 Fluidtransfervorrichtung verhindert werden. Ein insbesondere bevorzugter Flor ist von Mount Vernon Mills, Inc. als Teil Nr. 0446 erhältlich, welcher eine Dicke von ungefähr 0,25 Inch (6,35 mm) hat und zugeschnitten ist, um eine Länge von ungefähr 1,44 Inch (36,58 mm) und eine Breite von ungefähr

15 0,25 Inch (6,35 mm) aufzuweisen.

Um den Filter 33 innerhalb des ersten Bohrloches 44 unbeweglich zu machen, weisen die Verschlüsse 30A-E eine Halterung 34A-D auf, die über dem Filter vorzugsweise auf der ringförmigen oberen Wand 48 positioniert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform, die in Fig. 6 und 7 gezeigt ist, ist die Halterung 34A eine stabile, im allgemeinen kreisförmige zerbrechbare Dichtung, welche aus dem gleichen oder einem anderen Material als die zerbrechbare Dichtung 32 sein kann, die unterhalb des Filters 33 positioniert ist.

20 Vorzugsweise weist die Halterung 34A die gleichen Materialien wie die oben beschriebene bevorzugte Dichtung 32 auf, welche eine Aluminiumfolienschicht, eine spröde Polyesterschicht und eine Polyethylene-Heißsiegelschicht aufweist (Unipac, Ontario, Kanada, Produkt-Nr. SG-75M (ausschließlich der

25 Zellstoffpappe und der Wachsschicht, die typischerweise in diesem Produkt enthalten sind)). Diese Halterung 34A kann an der ringförmigen oberen Wand 48 mit einer Heißsiegelmaschine oder einem Heißinduktionsversiegler in der gleichen Art wie

die Dichtung 32 angebracht werden, die in der Fläche 42, 43 des Vorsprungs 39 oder an der oberen Fläche 47 des Randes 41 angebracht ist. Ähnlich der bevorzugten Dichtung 32 weist die bevorzugte Halterung 34A eine Folienschichtdicke von ungefähr 5 0,001 Inch (0,0254 mm), eine spröde Schichtdicke von ungefähr 0,0005 Inch (0,0127 mm) und eine Heißsiegelschichtdicke von ungefähr 0,0015 Inch (0,0381 mm) auf. Der Durchmesser der bevorzugten Halterung beträgt ungefähr 0,625 Inch (15,88 mm). Selbstverständlich kann der Durchmesser dieser bevorzugten 10 Halterung 34A variieren und wird von den Dimensionen der ringförmigen oberen Wand 48 abhängen.

Wie in Fig. 11 dargestellt ist, kann die Halterung 34A angepasst sein, um die Durchdringung durch Aufweisen einer oder mehrerer Reihen von Perforierungen 50 zu ermöglichen, 15 welche sich von einem Mittelpunkt 51 der Halterung radial nach außen erstrecken. Der Mittelpunkt 51 dieser sternförmigen Perforierungen 50 ist vorzugsweise positioniert, um mit dem erwarteten Eintrittspunkt einer Fluidtransfervorrichtung überein zu stimmen. Außerdem werden 20 durch die vorliegende Erfindung andere Arten von Anpassungen betrachtet, welche die Zerreißfestigkeit der Halterung 34A reduzieren, die Rillen, Kerblinien oder andere mechanische Eindrücke aufweist, die auf das Material der Halterung angewendet werden. Die gleichen Anpassungen können ebenfalls 25 an der Dichtung 32 vorgenommen werden, vorausgesetzt, dass die Dichtung weiterhin niedrige Wasserdampfeigenschaften aufweist, nachdem die Auffangvorrichtung 10 bei normalen Versende- und Speicherbedingungen freigelegt wird.

Neben Bereitstellen eines Mittels zum Aufbewahren des 30 Filters 33, der innerhalb des ersten Bohrlochs 44 vor und während des Fluidtransfers befestigt ist, kann eine Dichtungshalterung 34A den zugrunde liegenden Filter vor der Durchdringung des Verschlusses 30A vor äußeren

Kontaminationen schützen. Außerdem kann ein Verschluss 30A, der konstruiert ist, um den Filter 33 innerhalb des ersten Bohrlochs 44 komplett abzudichten, vor der Verwendung beispielsweise durch Gammastrahlung sterilisiert werden.

5 Zusätzlich könnte die Halterung 34 eines solchen Verschlusses 30A mit einem Desinfektionsmittel abgewischt werden oder die gesamte Auffangvorrichtung 10 könnte mit ultraviolettem Licht vor dem Durchdringen bestrahlt werden, um einen sterilen Fluidtransfer zu ermöglichen.

10 Auch wenn nicht geeignet für die Verwendung in einem Verfahren gemäß der Erfindung, kann in den Fällen, in denen das mögliche Vorhandensein von Kontaminationen auf dem Filter nicht von Bedeutung ist, die Halterung einen Folienring aufweisen, welcher beispielsweise ein mittig angeordnetes

15 Bohrloch aufweist, welches dimensioniert ist, um eine Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen. Wie in Fig. 12 dargestellt ist, kann ein Verschluss 30C, der eine Halterung 34B aufweist, mit einem zentral angeordneten Bohrloch 52 das Halten des Filters 33 innerhalb des ersten Bohrloches 44

20 unterstützen, während gleichzeitig die Zahl der Flächen beschränkt wird, die eine Fluidtransfervorrichtung aufweisen könnte, um den Verschluss vollständig zu durchdringen. Um den Filter 33 innerhalb des ersten Bohrlochs 44 zu halten, könnte der Durchmesser des Bohrlochs 52 kleiner als der Durchmesser 25 des Filters sein, wenn das Bohrloch und der Filter im Wesentlichen axial ausgerichtet sind.

Eine weitere Ausführungsform eines Verschlusses 30D, die für die Verwendung in einem Verfahren gemäß der Erfindung nicht geeignet ist, ist in Fig. 13 und 14 dargestellt. Die 30 Halterung 34C dieses Verschlusses 30D ist eine Kunststoffscheibe, die ein mittig angeordnetes Bohrloch 53 aufweist, das dimensioniert ist, um eine Fluidtransfervorrichtung aufzunehmen. Die Scheibe 34C kann an

der ringförmigen oberen Wand 48 mittels eines Klebemittels oder Schweißens durch Hitze, Ultraschall oder anderer angemessener, dem Fachmann bekannter Schweißverfahren angebracht sein. Alternativ kann die ringförmige obere Wand 5 48 modifiziert werden, um einen Sitz 54 aufzuweisen, der dimensioniert ist, um die Scheibe 34C beispielsweise in kraftschlüssigem oder einrastendem Eingriff aufzunehmen. Während diese bestimmte Ausführungsform des Verschlusses 30D den Filter 33 nicht mit einem komplett abgedichteten Umfeld 10 bereitstellt, kann die Scheibenhalterung 34C trotzdem den Filter 33 während des Transports der Auffangvorrichtung 10 als auch während eines Fluidtransfers innerhalb des ersten Bohrlochs 44 aufnehmen. Falls es entscheidend ist, den Filter 33 vor dem Gebrauch vor möglichen Kontaminationen zu 15 schützen, könnte der Verschluss 30D dieser Ausführungsform außerdem eine Dichtung aufweisen, wie beispielsweise die oben beschriebene zerbrechbare Dichtung 34A, die an einer oberen Wand 55 oder einer unteren Fläche 56 der Scheibe 34C angebracht ist, so dass das Bohrloch 53 vollständig und 20 dichtend abgedeckt ist. Wie in den Fig. 15 und 16 dargestellt ist, könnte eine solche Dichtung 34D eine Lasche 57 zum einfachen Entfernen aufweisen. Mit dieser Ausgestaltung könnte die Dichtung 34D eines Verschlusses 30E gerade vor dem Durchdringen des Verschlusses mit einer 25 Fluidtransfervorrichtung entfernt werden, was dem Filter 33 ermöglicht, von äußeren Kontaminationen unmittelbar vor der Verwendung geschützt zu werden. Ein Vorteil dieses Verschlusses 30E gegenüber beispielsweise den Ausführungsformen der Verschlüsse 30A-B, die in Fig. 6 und 7 30 gezeigt sind, ist der, dass das Durchdringen des Verschlusses eine geringe Kraft erfordert, da im Gegensatz zu den zwei Dichtungen 32, 34A dieser Ausführungsformen dort nur eine

Dichtung 32 vorhanden ist, welche die Fluidtransfervorrichtung durchbohren muss.

Wenn ein Verschluss 30A-B zur Verwendung in den Verfahren der vorliegenden Erfindung von einer

- 5 Fluidtransfervorrichtung 90 durchbohrt wird, die benutzt wird, um wenigstens einen Teil einer in einer Auffangvorrichtung 10 enthaltenen Fluidprobe 100 zu erfassen, wie in Fig. 17 gezeigt ist, sind ein oder mehrere Risse in der zerbrechbaren Dichtung 32 und in der Halterung 34A 10 ausgebildet. Wie Fig. 18 darstellt, bilden diese Risse in der zerbrechbaren Dichtung Luftdurchtritte 70 aus, welche die Entlüftung von Luft ermöglichen, die aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 verdrängt wird, wenn die Fluidtransfervorrichtung 90 in den Innenraum 11 (definiert 15 als der Raum unterhalb des Verschlusses 30A-E und innerhalb der Innenflächen 24, 25 der Seitenwände 22 und einer unteren Wand 26 des Behälters 20) der Auffangvorrichtung 10 eindringt. Durch Bereitstellen von Mitteln zum Entlüften von Luft, die aus dem Inneren der Auffangvorrichtung 10 verdrängt 20 wird, wird die Volumengenauigkeit eines Fluidtransfers (beispielsweise Pipettieren) möglicherweise verbessert. Obwohl eine Vielzahl von herkömmlichen Kunststoffpipettenspitzen mit abgeschrägten oder flachen Spitzen in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, 25 ist die Genesis-Serie 1000µl Tecan-Tip (mit Filter) eine bevorzugte Fluidtransfervorrichtung, die von Eppendorf-Netherler-Hinz GmbH aus Hamburg, Deutschland als Teil Nr. 612-513 erhältlich ist. Fluidtransfervorrichtungen der vorliegenden Erfindung sind vorzugsweise imstande, die 30 zerbrechbare Dichtung 32 mit einer geringen Kraft von ungefähr 3 Pfund (13,34 N), bevorzugt mit weniger als ungefähr 2 Pfund (8,90 N) und besonders bevorzugt mit weniger

als ungefähr 1 Pfund (4,45 N) und am meisten bevorzugt mit weniger als 0,5 Pfund (2,22 N) zu durchdringen.

Die Einbringkraft, welche die gesamte oder zusätzliche Kraft ist, die benötigt wird, um alle durchdringbaren Flächen eines Verschlusses 30A-E gemäß der vorliegenden Erfindung mit einer Fluidtransfervorrichtung zu durchdringen (d.h. die zerbrechbare Dichtung 32, der Filter 33 und optional die Halterung 34A), beträgt vorzugsweise weniger als ungefähr 8 Pfund (35,59 N), bevorzugt weniger als ungefähr 6,5 Pfund (28,91 N), ganz besonders bevorzugt weniger als ungefähr 5 Pfund (22,24 N) und am meisten bevorzugt weniger als ungefähr 4,5 Pfund (20,02 N). Die Entnahmekraft, welche die Kraft ist, die benötigt wird, um eine Fluidtransfervorrichtung vollständig aus der Aufnahmeverrichtung 10 zu entnehmen, nachdem der Verschluss 30A-E vollständig durchdrungen worden ist, beträgt vorzugsweise weniger als ungefähr 4 Pfund (17,79 N), besonders bevorzugt weniger als 3 Pfund (13,34 N), ganz besonders bevorzugt weniger als ungefähr 2 Pfund (8,90 N) und am meisten besonders bevorzugt weniger als 1 Pfund (4,45 N).

Die Kräfte, die auf die Fluidtransfervorrichtung ausgeübt werden, wenn sie aus einer Auffangvorrichtung 10 entnommen wird, sollten minimiert werden, um das Abstreifen der Fluidtransfervorrichtung von beispielsweise der Trägerprobe einer Vakuumpipette zu verhindern. Einbring- und Entnahmekräfte können mittels herkömmlicher Kraftmessinstrumente, wie beispielsweise eines motorisierten Prüfstands (Modell Nr. TCD 200) und einer digitalen Kraftanzeige (Modell Nr. DFGS-50), die von John Chatillon & Sons, Inc. aus Greensboro, North Carolina, erhältlich sind, bestimmt werden.

Ein Verschluss 30A-E ist im Allgemeinen in Kombination mit einem flüssigkeitsenthaltenden Behälter 20 als Komponente einer Auffangvorrichtung 10 vorgesehen. Der Verschluss 30A-E

und der Behälter 20 der Auffangvorrichtung 10 können mittels passender Gewinde verbunden werden, welche ermöglichen, dass der Verschluss verschraubt, eingerastet oder anders kraftschlüssig auf einer Außenfläche 21 der Seitenwand 22 des 5 offenen Behälters angebracht werden kann. Wenn der Verschluss 30A-E kraftschlüssig auf dem Behälter 20 angebracht ist, ist die untere Fläche 37 der Seitenwand 35 des Verschlusses vorzugsweise in Kontakt mit der ringförmigen oberen Fläche 23 des Behälters, um eine Presspassung bereitzustellen, wodurch 10 die im wesentlichen oben beschriebene, auslauf sichere Dichtung ermöglicht wird. Der Verschluss 30A-E kann modifiziert werden, um ferner die Widerstandsfähigkeit der Auffangvorrichtung 10 gegenüber Auslaufen mittels 15 Bereitstellens einer ringförmigen Dichtwulst 58 an einer Außenfläche 59 des Randes 41 zu verbessern, wie in Fig. 4 gezeigt ist. Falls die Dichtwulst 58 vorhanden ist, sollte sie so dimensioniert sein, dass sie in kraftschlüssigem Kontakt mit der Innenfläche 24 der Seitenwand 22 des Behälters 20 ist, aber im wesentlichen keine Auswirkung auf 20 die Verbindung des Verschlusses 30A-E und des Behälters hat. Der ringförmige Mittelpunkt 60 der bevorzugten Dichtwulst 58 liegt ungefähr 0,071 Inch (1,80 mm) von der unteren Seite 37 der Seitenwand 35 entfernt und erstreckt sich mit ungefähr 0,0085 Inch (0,216 mm) von der äußeren Fläche 59 des Randes 25 41, wo die Dicke des Randes 41 über der Dichtwulst 58 ungefähr 0,052 Inch (1,32 mm) beträgt, radial einwärts. Der Rand 41 weist vorzugsweise eine abgeschrägte Grundfläche 61 unterhalb der Dichtwulst 58 auf, um das Verbinden des Verschlusses 30A-E und des Behälters 20 zu ermöglichen. In 30 einer bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich der Rand 41 um eine vertikale Distanz von ungefähr 0,109 Inch (2,77 mm) von dem ringförmigen Mittelpunkt 60 der Dichtwulst 58 zu der unteren Fläche 47 des Randes abwärts und nimmt gleichmäßig in

der Dicke von ungefähr 0,0605 Inch (1,54 mm) auf ungefähr 0,025 Inch (0,635 mm) zwischen der ringförmigen Mitte 60 der Dichtwulst 58 und der unteren Fläche des Randes ab. Das zweite Bohrloch 46 dieser bevorzugten Ausführungsform hat

5 einen Durchmesser von ungefähr 0,340 Inch (8,64 mm) und eine Höhe von ungefähr 0,218 Inch (5,54 mm).

Wenn die Auffangvorrichtung 10 als eine Komponente eines Bausatzes vorgesehen ist, weist die Auffangvorrichtung 10 vorzugsweise eine Probenentnahmeverrichtung zum Erhalten

10 einer zu analysierenden Probe auf, wobei die Probenentnahmeverrichtung vorzugsweise dimensioniert worden ist, um innerhalb des Innenraumes 11 der Auffangvorrichtung eingebaut zu sein, nachdem der Verschluss 30A-E und der Behälter 20 verbunden worden sind. Eine bevorzugte

15 Probenentnahmeverrichtung ist ein Tupfer, wie beispielsweise der Tupfer, der von Pestes et al., „Cell Collection Swab“, US-Patent Nr. 5,623,942 offenbart ist. Dieser bestimmte Tupfer wird bevorzugt, da er hergestellt ist, um eine Kerblinie aufzuweisen, welche auf dem Schaft des Tupfers

20 positioniert ist, die es dem Tupfer ermöglicht, nachträglich manuell in zwei Teile geknickt zu werden, nachdem eine Probe erhalten worden ist, wobei der untere, die Probe enthaltende Abschnitt des Tupfers insgesamt innerhalb des Behälters 20 der Auffangvorrichtung 10 verbleibt. Wenn die Probe zu einem

25 klinischen Labor transportiert wird, weist die Auffangvorrichtung 10 außerdem vorzugsweise ein Transportmedium auf, um die Probe vor der Analyse zu konservieren. Transportmedien sind aus dem Stand der Technik bekannt und können nach Probenarten variieren, je nachdem, ob

30 Zell-Lysis vor der Analyse notwendig ist.

Zusätzlich kann eine Ausstattung Instruktionen aufweisen, die in greifbarer Form (d.h. auf einem Papier oder einem elektronischen Medium enthalten) gespeichert sind,

welche erklären, wie die Komponenten einer Auffangvorrichtung
10 zu handhaben sind, wenn sie eine Fluidprobe erlangen, oder
wie der Verschluss 30A-E auf dem Behälter 20 vor dem
Transport der Auffangvorrichtung zu einem klinischen Labor zu
5 befestigen ist. Alternativ oder zusätzlich können die
Instruktionen geeignete Pipettiermethoden zum Zurückgewinnen
wenigstens eines Anteils der Probe aus der Auffangvorrichtung
10 vor der Analyse genau beschreiben. Diese Instruktionen
können Informationen über Arten von
10 Fluidtransfervorrichtungen, die verwendet werden können, um
den Verschluss 30A-E zu durchdringen, der auf einer
Fluidtransfervorrichtung zum Durchdringen des Verschlusses
positioniert ist, und/oder der Menge der Kraft umfassen, die
zum Durchdringen des Verschlusses benötigt wird. Die
15 Instruktionsmaterialien können außerdem die richtige
Verwendung der Auffangvorrichtung genau beschreiben, wenn die
Probe zu Reagenzien und Bedingungen freigelegt wird, die zur
Amplifizierung einer Nukleinsäuresequenz geeignet sind, die
zur Erkennung gezielt ausgerichtet ist.
20 Eine Amplifizierung vor der Erkennung ist insbesondere
in diagnostischen Untersuchungen wünschenswert, in denen
erwartet wird, dass die Ausgangspopulation von gezielt
ausgerichteten Nukleinsäuresequenzen in einer Probe
verhältnismäßig klein ist, die die Erkennung gezielt
25 ausgerichteter Nukleinsäuresequenzen sehr schwierig macht. Es
gibt für amplifizierte Nukleinsäuren viele Verfahren, welche
aus dem Stand der Technik bekannt sind, die Polymerase-
Kettenreaktion (PCR) (siehe z.B. Mullis, „Process for
Amplifying, Detection, and/or Cloning Nucleic Acid
30 Sequences“, US-Patent Nr. 4,683,195), übertragungs-
vermittelnde Amplifizierung (TMA) (siehe z.B. Kacian et al.,
„Nucleic Acid Sequence Amplification Methods“, US-Patent Nr.
5,399,491), Ligase-Kettenreaktion (LCR) (siehe z.B.

Birkenmeyer, „Amplification of Target Nucleic Acids Using Gap Filling Ligase Chain Reaction“, US-Patent Nr. 5,427,930) und Faserversetzungsamplifizierung (SDA) (siehe z.B. Walker, „Strand Displacement Amplification“, US-Patent Nr. 5,455,166)

5 umfassen, aber sich nicht auf diese beschränken. Die bestimmten Reagenzien (z.B. Enzyme und Primer) und Bedingungen, die von den praktischen Ärzte ausgesucht werden, variieren in Abhängigkeit der bestimmten Nukleinsäuresequenzen, die zur Erkennung gezielt ausgerichtet

10 sind, und der spezifischen Amplifizierungsmethode, die darauf folgt. Jedoch wird der Fachmann auf dem Gebiet der Nukleinsäurediagnostik erkennen und in der Lage sein, entsprechende Reagenzien und Bedingungen zur Amplifizierung einer bestimmten, gezielt ausgerichteten Nukleinsäuresequenz

15 auszusuchen, die einem bestimmten Amplifizierungsvorgang folgen, ohne in Eingriff mit übertriebenen Experimenten zu stehen.

Ansprüche

1. Ein Verfahren zum Entnehmen einer flüssigen Substanz (100) aus einem geschlossenen System (10), welches versehen ist mit einer Kappe, welche daran befestigte 5 erste und zweite aufbrechbare Dichtungen (32,34A) aufweist, wobei die erste Dichtung (32) in axialer Richtung zu der zweiten Dichtung (34A) ausgerichtet ist und sich unterhalb dieser zweiten Dichtung befindet, und einem flüssigkeitsdichten Behälter (20) mit einem offenen 10 Ende, welche sich in abdichtendem Eingriff mit der Kappe befindet, wobei das Verfahren die folgenden Verfahrensschritte aufweist:

Durchdringen der ersten und zweiten Dichtung (32,34A) der Kappe mit einer Flüssigkeits-Transfervorrichtung (90) 15 derart, dass die erste und die zweite Dichtung (32,34A) aufbrechen, wobei Luftkanäle (70) zwischen der Flüssigkeits-Transfervorrichtung (90) und der ersten und der zweiten Dichtung (32,34A) ausgebildet werden; Hineinbewegen von wenigstens einem Teil der flüssigen 20 Substanz (100) in die Flüssigkeits-Transfervorrichtung (90); und Entfernen der Flüssigkeits-Transfervorrichtung (90) von dem System (10), wobei sowohl die erste als auch die zweite Dichtung (32,34A) eine Folie aufweisen, und wobei die Flüssigkeits-Transfervorrichtung (90) eine 25 Kunststoff-Pipettenspitze ist zur Verwendung mit einer Luftverdrängungspipette.

2. Das Verfahren nach Anspruch 1, ferner umfassend den Schritt des Hindurchführens der Flüssigkeits- 30 Transfervorrichtung (90) durch einen Filter (33), welcher

in der Kappe zwischen der ersten und der zweiten Dichtung (32,34A) anordnet ist.

3. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gesamtkraft, 5 welche zum Durchdringen der ersten und zweiten Dichtung (32,34A) benötigt wird, kleiner als etwa 35,59 N ist.

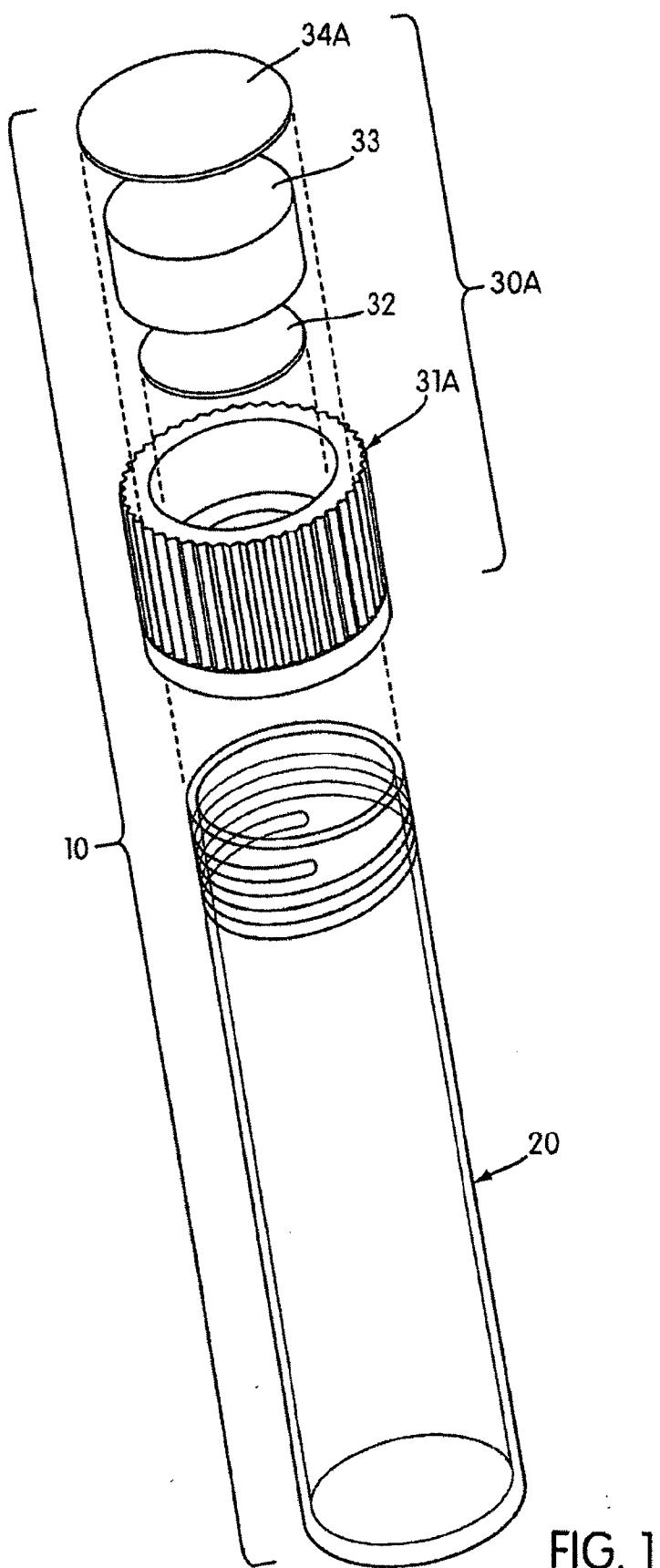
4. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gesamtkraft, 10 welche zum Durchdringen der ersten und zweiten Dichtung (32,34A) benötigt wird, kleiner als etwa 28,91 N ist.

5. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gesamtkraft, 15 welche zum Durchdringen der ersten und zweiten Dichtung (32,34A) benötigt wird, kleiner als etwa 22,24 N ist.

6. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gesamtkraft, 20 welche zum Durchdringen der ersten und zweiten Dichtung (32,34A) benötigt wird, kleiner als etwa 20,02 N ist.

7. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, weiter versehen mit dem Verfahrensschritt Aussetzen der aus dem geschlossenen System (10) entfernten flüssigen Substanz (100) einer Nukleinsäure-Amplifikations-Reagenz und Amplifikations-Bedingungen.

8. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verfahrensschritte mit einem automatischen Durchdringungsinstrument durchgeführt werden.



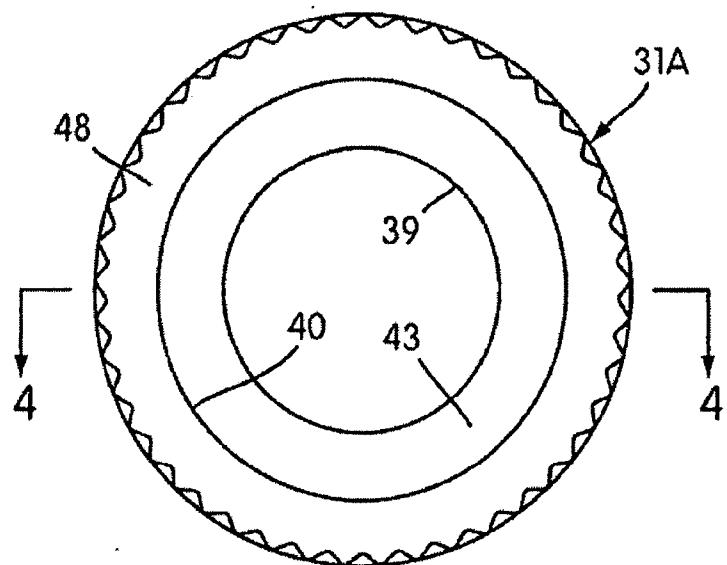


FIG. 2

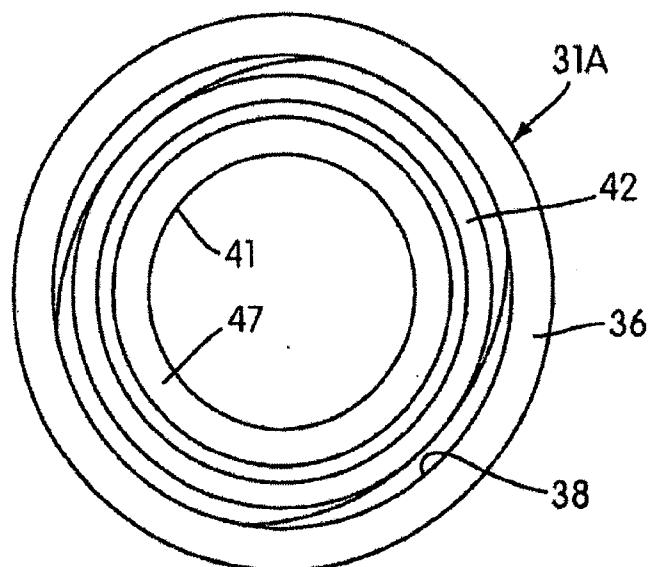


FIG. 3

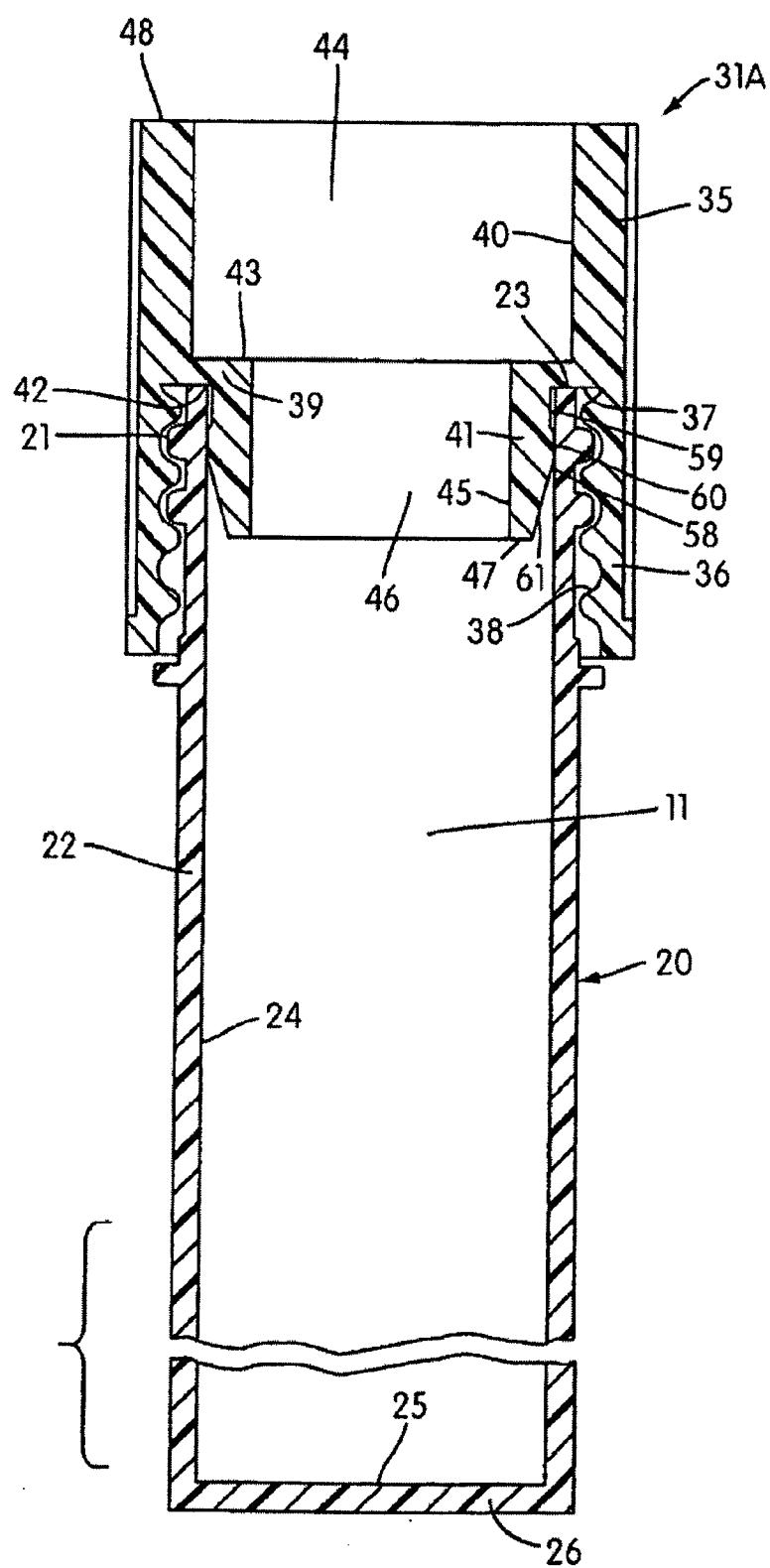


FIG. 4

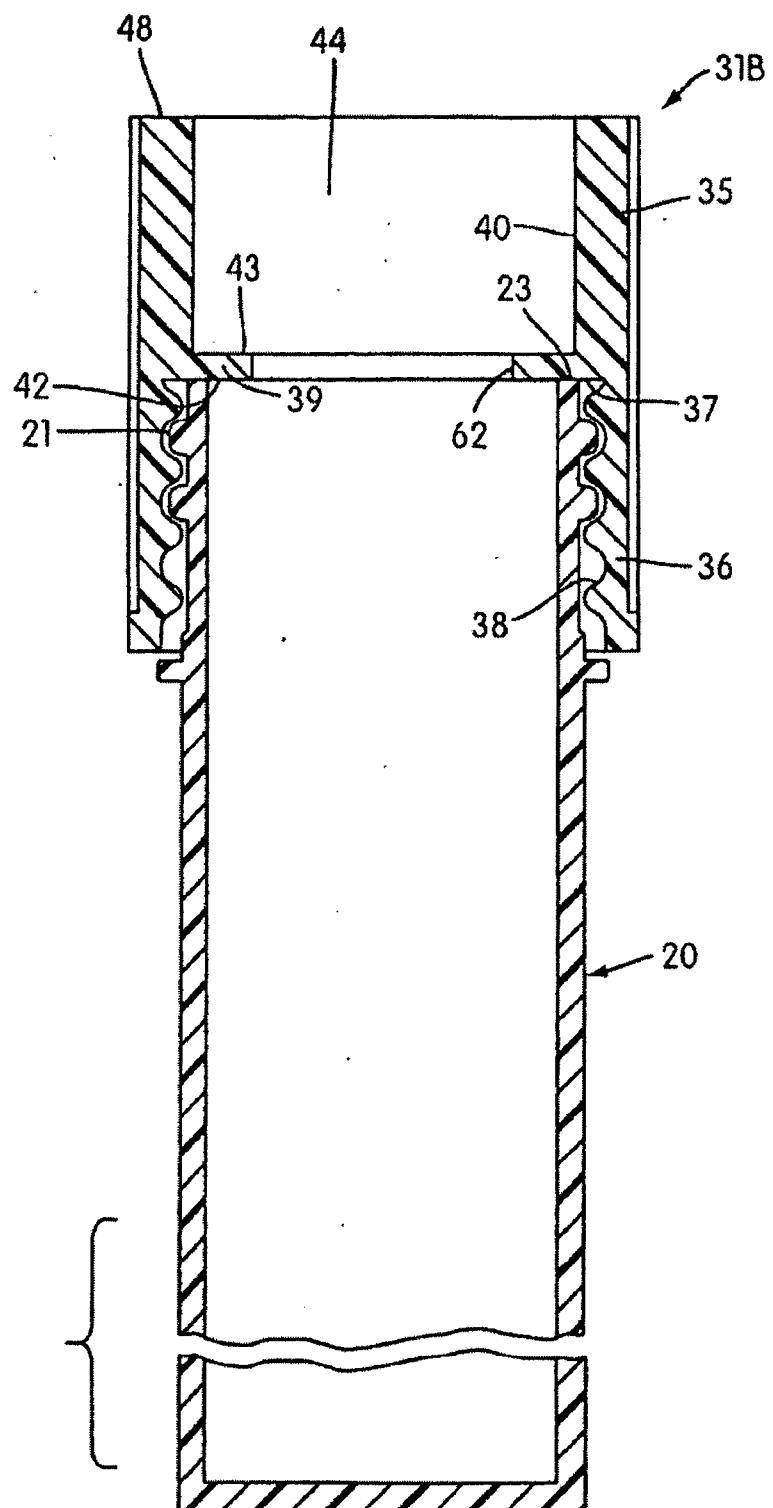


FIG. 5

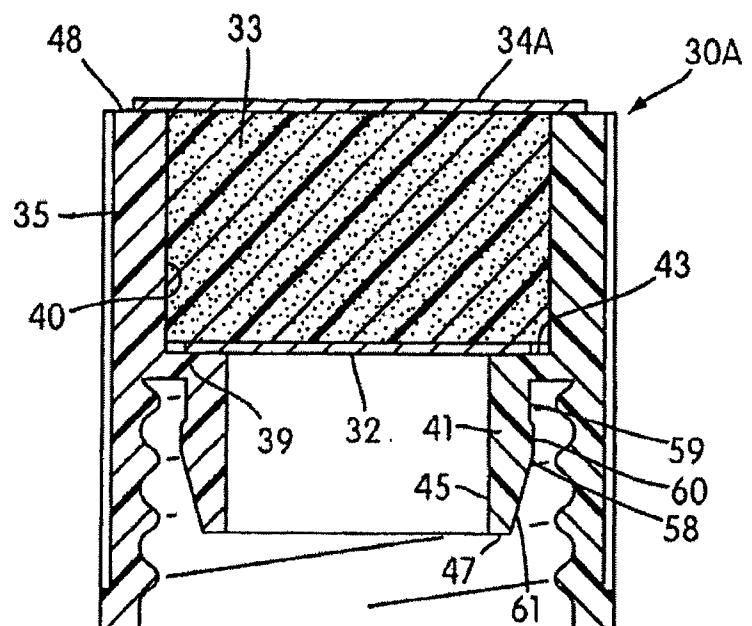


FIG. 6

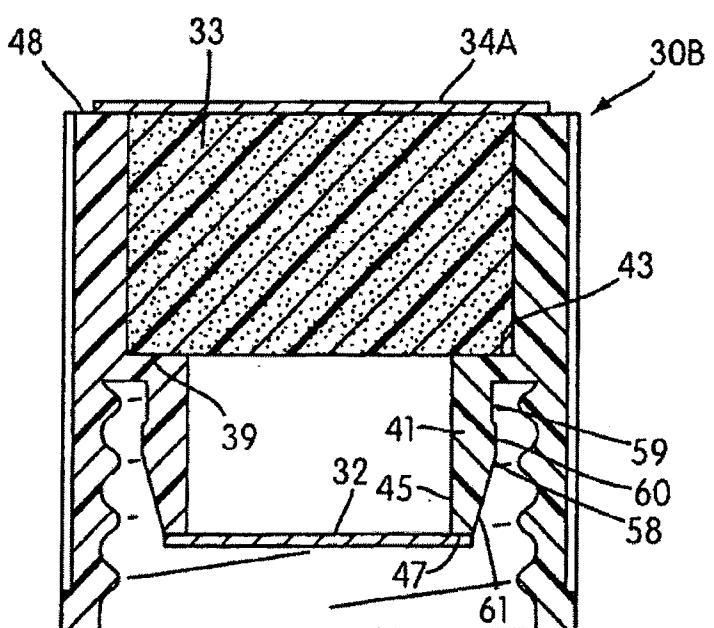


FIG. 7

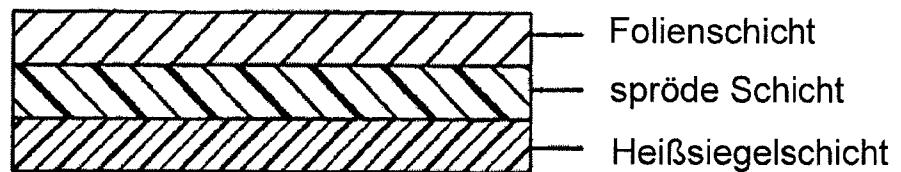


FIG. 8

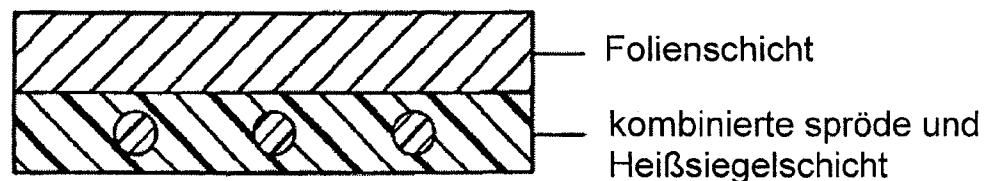


FIG. 9

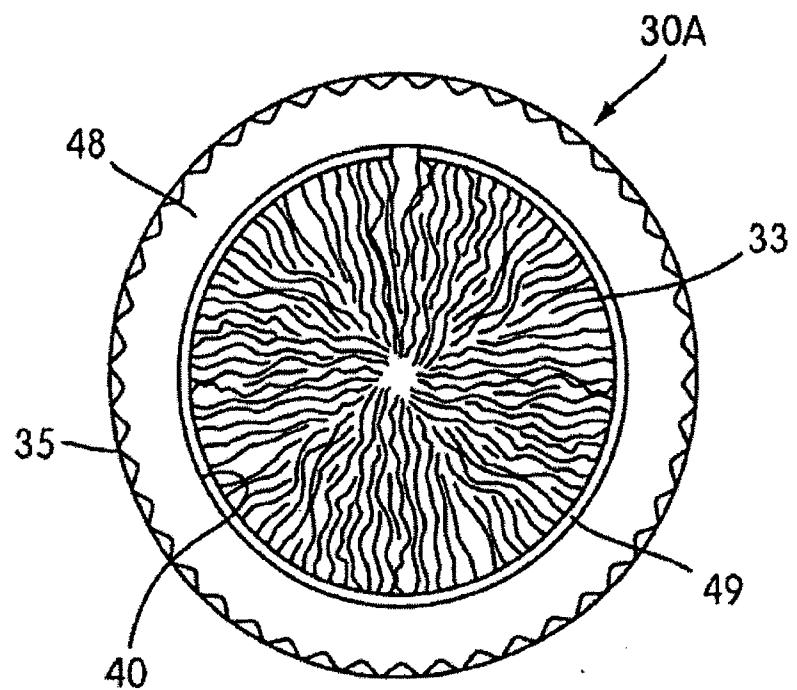


FIG. 10

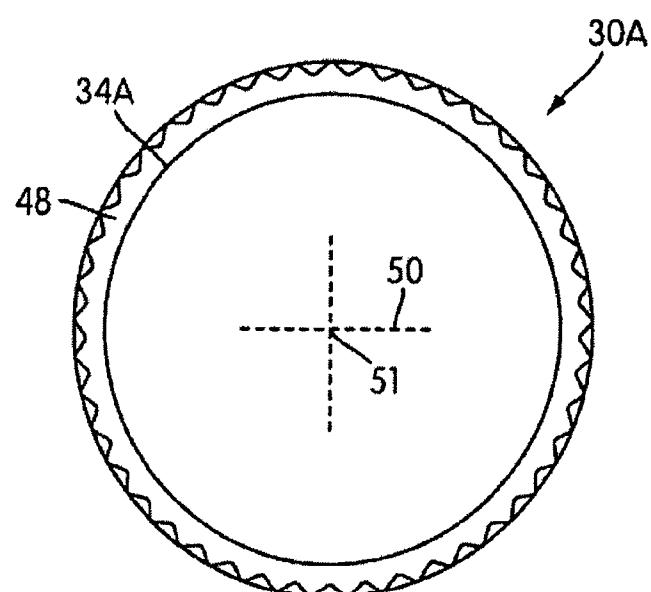


FIG. 11

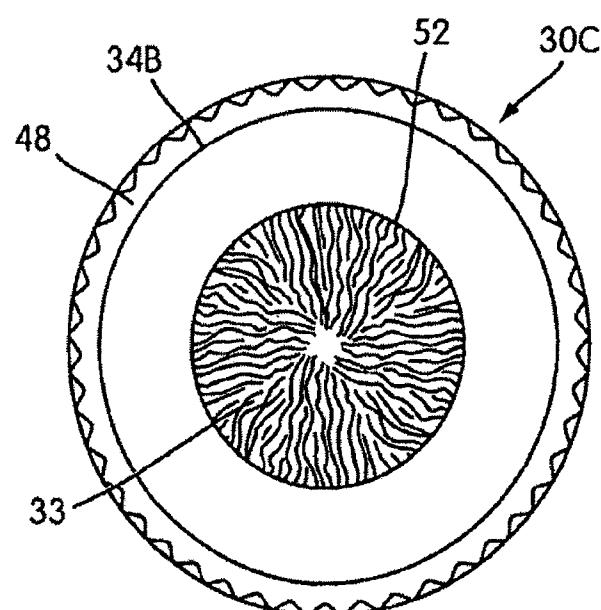


FIG. 12

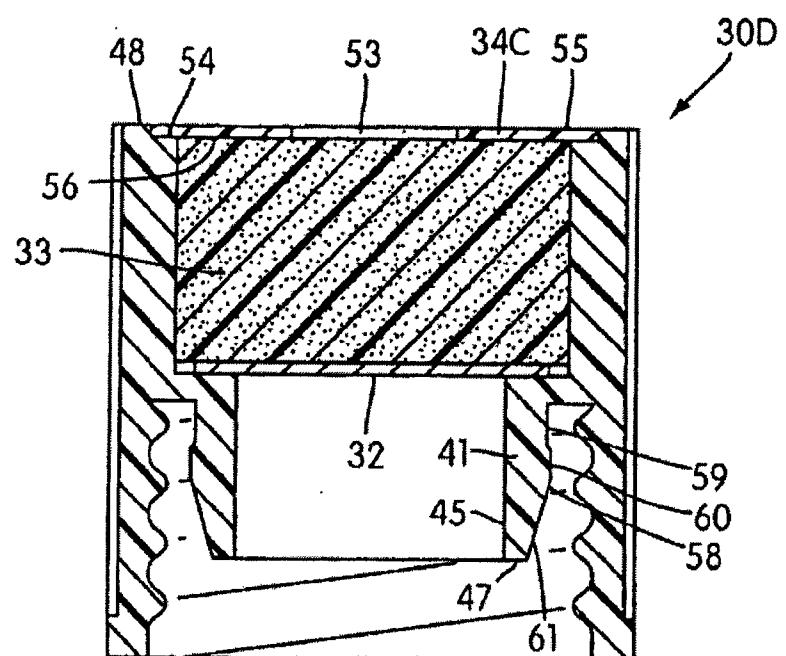


FIG. 13

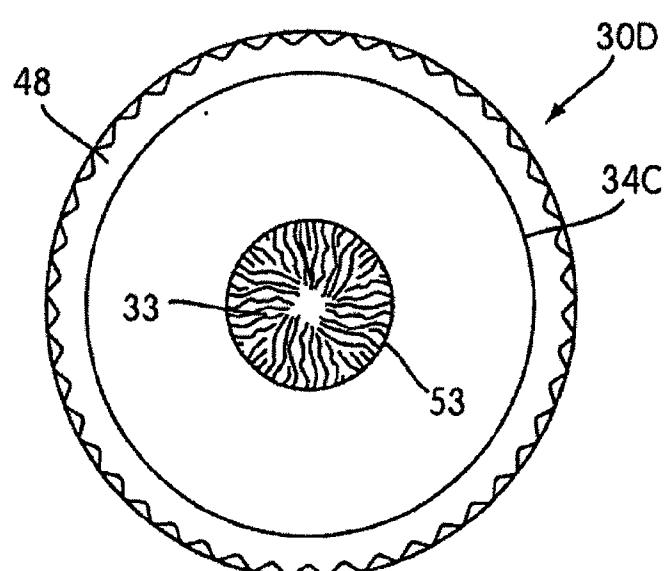
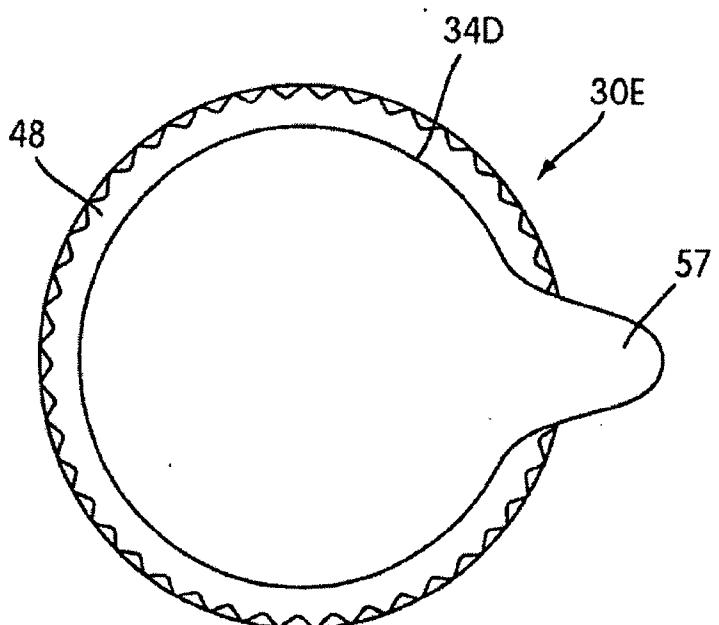
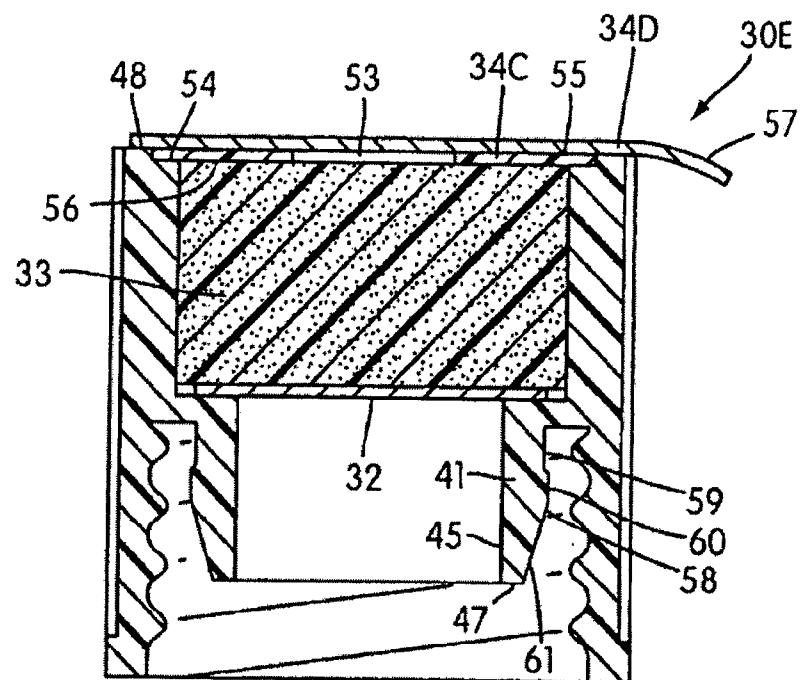


FIG. 14



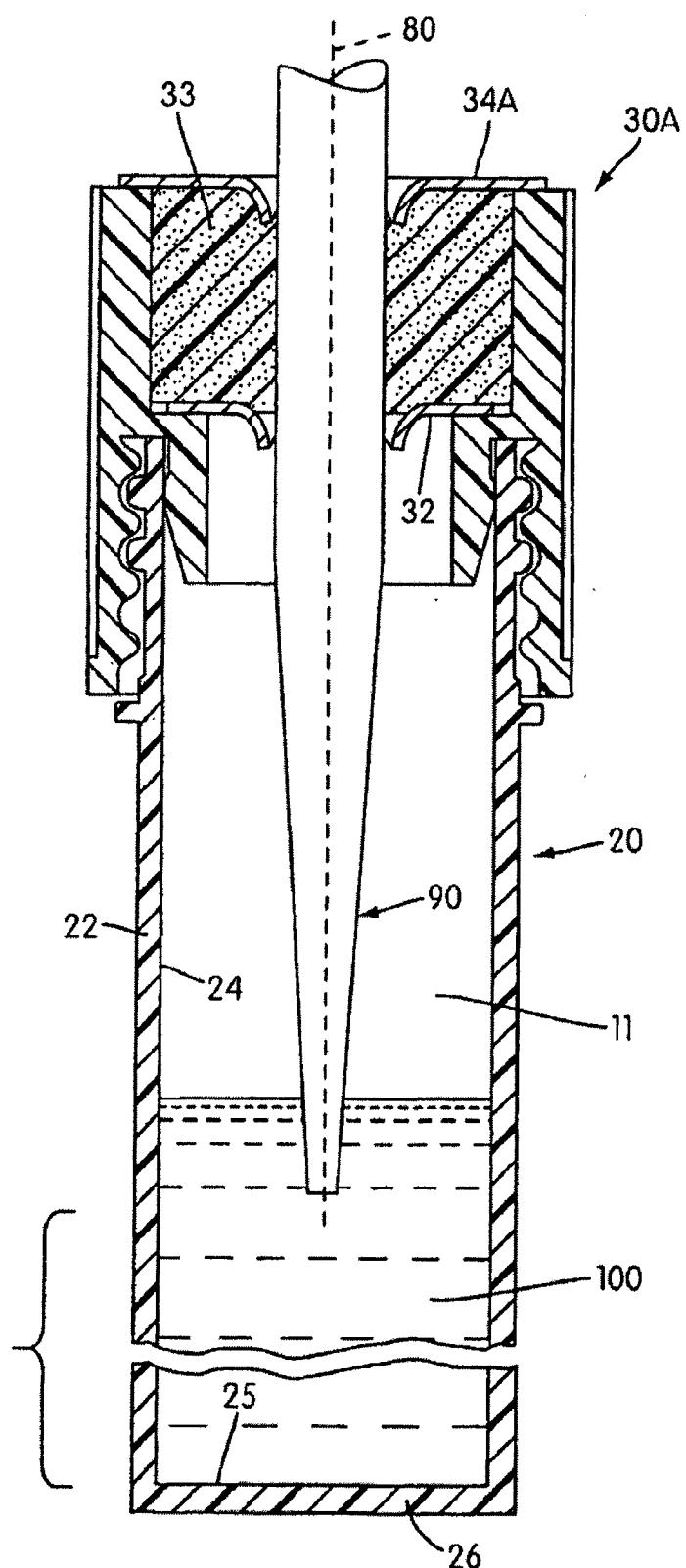


FIG. 17

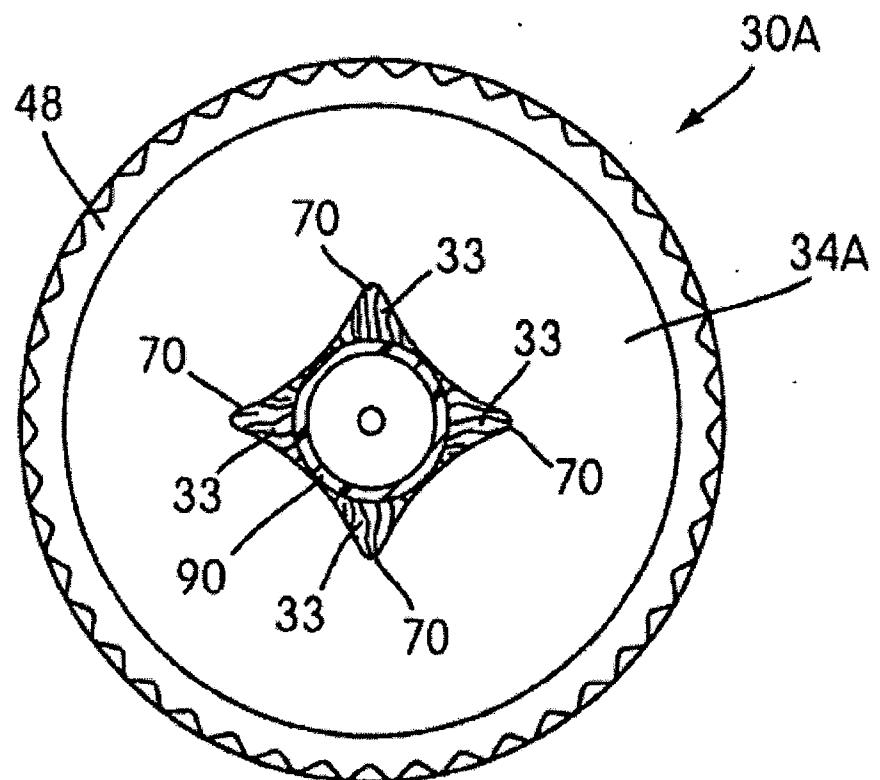


FIG. 18