# (19) **日本国特許庁(JP)**

(21) 出願番号

(33) 優先権主張国

# (12) 公 開 特 許 公 報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2007-171169 (P2007-171169A)

(43) 公開日 平成19年7月5日(2007.7.5)

(51) Int.C1.			FI				テーマコート	・ (参考)
GO 1 N	35/02	(2006.01)	GO1N	35/02		A	2G045	
GO 1 N	<i>35/04</i>	(2006.01)	GO1N	35/04		Н	2G058	
BO1L	3/14	(2006.01)	GO1N	35/02		С	4BO29	
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	B O 1 L	3/14			4GO57	
C12M	1/24	(2006.01)	C 1 2 M	1/00		A		
		審査請求	未請求 請求項の	の数 24	OL	外国語出願	(全 39 頁)	最終頁に続く

(22) 出願日 平成18年11月22日 (2006.11.22) (31) 優先権主張番号 60/739, 113 (32) 優先日 平成17年11月23日 (2005.11.23) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 01873/05 (32) 優先日 平成17年11月23日 (2005.11.23)

スイス(CH)

特願2006-315916 (P2006-315916)

(74)代理人 100101454 弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100081422 弁理士 田中 光雄

(72) 発明者 ドナート・エルゼナー

スイス、ツェーハー-3600トゥン、ヘ ーエヴェーク12番

F ターム (参考) 2G045 DA12 DA13 DA14 HA06 HA12 HA13 HA14 HA17

最終頁に続く

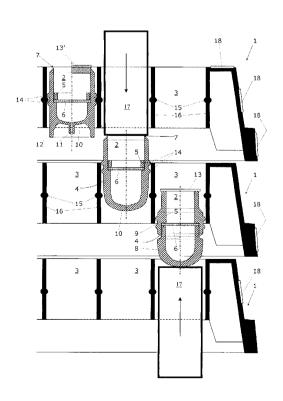
(54) 【発明の名称】核酸サンプルを保管し、提供するためのサンプル管およびシステム

# (57)【要約】 (修正有)

【課題】FTAカードや他のキャリア上に個別のDNAサンプルをロボット操作により提供すること改善する。 【解決手段】好適にはSBSフットプリントを有する9

6個または384個のラック(1)の容器キャビティ(3)とサンプル管(2)は、これらの容器キャビティ(3)からロボット操作により取り出せるように構成されている。本発明に係るサンプル管(2)は、少なくとも1つのサンプルキャリア(好適には個別のDNAサンプル)の単一部分(6)を収容するための内側ショルダ部(4)と、これを挟持するためのクランプ本体部(5)とを有し、サンプルキャリアは、FTAカード、フィルタペーパ、セルロース膜および分離ゲルからなる群から選択される。

【選択図】図9



### 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

核酸を含むサンプルを保管し、提供するためのサンプル管であって、

少なくともDNAサンプルを含むサンプルキャリアの単一部分を収容するための内側ショルダ部と、これを挟持するためのクランプ本体部とを有し、

サンプルキャリアは、 F T A カード、フィルタペーパ、セルロース膜、および分離ゲルからなる群から選択されることを特徴とするサンプル管。

### 【請求項2】

請求項1に記載のサンプル管であって、

サンプルキャリアの部分は、単一の個別のDNAサンプルを含むことを特徴とするサンプル管。

#### 【請求項3】

請求項1または2に記載のサンプル管であって、

クランプ本体部は、サンプル管の内部に配設されるように構成されていることを特徴と するサンプル管。

#### 【請求項4】

請求項3に記載のサンプル管であって、

クランプ本体部は、リング状、星状、または箱状に構成されることを特徴とするサンプル管。

# 【請求項5】

請求項1または2に記載のサンプル管であって、

サンプル管は、原則的に円筒形状に構成され、その上部において、収容すべきサンプルキャリアの部分を押し切るためのブレードを有することを特徴とするサンプル管。

#### 【請求項6】

請求項1に記載のサンプル管であって、

クランプ部は、原則的に円筒形状のサンプル管のトップ部であり、

サンプル管は、封止するために、トップ部と一体に接合されるように構成されたボトム 部を有することを特徴とするサンプル管。

## 【請求項7】

請求項6に記載のサンプル管であって、

トップ部が下端部上に収容すべきサンプルキャリアの部分を押し切るためのブレードを有し、そして/またはボトム部が上端部上に収容すべきサンプルキャリアの部分を押し切るためのブレードを有することを特徴とするサンプル管。

# 【請求項8】

請求項6に記載のサンプル管であって、

トップ部が下端部上にサンプル管の特定の他の部分を挿入するためのスリーブを有するか、あるいはボトム部が上端部上にサンプル管の特定の他の部分を挿入するためのスリーブを有することを特徴とするサンプル管。

## 【請求項9】

請求項1または6に記載のサンプル管であって、

サンプル管は、下側終端部を有することを特徴とするサンプル管。

#### 【請求項10】

請求項9に記載のサンプル管であって、

サンプル管の下側終端部は、出口キャピラリを有することを特徴とするサンプル管。

#### 【請求項11】

請求項10に記載のサンプル管であって、

出口キャピラリは、中央に配置され、

サンプル管の下側終端部は、周辺滴バリアをさらに有することを特徴とするサンプル管

## 【請求項12】

50

20

10

30

請求項1または6に記載のサンプル管であって、

各サンプル管はフィルムまたはストッパを用いて上部が閉口されることを特徴とするサンプル管。

#### 【請求項13】

核酸を含む複数のサンプルを個別に保管・提供するための複数のサンプル管を有するシステムであって、

サンプル管は、好適には96個または384個の複数のラックの個別の容器キャビティ内に配設され、これらのラックと共にロボット操作により搬送可能であり、これらの容器 キャビティからロボット操作により取り出せるように構成され、

各サンプル管は、少なくともDNAサンプルを含むサンプルキャリアの単一部分を収容するための内側ショルダ部と、これを挟持するためのクランプ本体部とを有し、

サンプルキャリアは、 F T A カード、フィルタペーパ、セルロース膜、および分離ゲルからなる群から選択され、

このシステムは、容器キャビティの少なくとも一部が別の容器キャビティの下方に位置合わせして配置されるように、一方を他方の上方に配置された少なくとも 2 つのラックを備え、

マニュピレータは、サンプル管を上方ラックから対応して配置された下方ラックの容器キャビティへ押し込むように構成され、そして/またはマニュピレータは、サンプル管を下方ラックから対応して配置された上方ラックの容器キャビティへ押し込むように構成されたことを特徴とするシステム。

# 【請求項14】

請求項13に記載のシステムであって、

サンプルキャリアの部分は、単一の個別の D N A サンプルを含むことを特徴とするシステム。

### 【請求項15】

請求項13に記載のシステムであって、

請求項2に記載のサンプル管を有し、

ラックはSBSフットプリントを有することを特徴とするシステム。

# 【請求項16】

請求項13に記載のシステムであって、

各サンプル管は、その外側周辺部において、ラックの容器キャビティを互いに区分けする間仕切り壁の突起部上にサンプル管を、スナップ嵌合することにより位置決めするための2つの平行リブを有することを特徴とするシステム。

# 【請求項17】

請求項13に記載のシステムであって、

マニュピレータは、2つまたはそれ以上のサンプル管を同時に押し込むように構成されたことを特徴とするシステム。

### 【請求項18】

請求項13に記載のシステムであって、

ラックは、好適には無線IDタグまたはバーコードの識別表示を有することを特徴とするシステム。

#### 【請求項19】

SBSフットプリントを有する複数のラックの個別の容器キャビティ内に配設され、これらのラックと共にロボット操作により搬送可能なサンプル管の使用であって、

ラックの容器キャビティおよびサンプル管は、 1 つまたはそれ以上のサンプル管をこれらの容器キャビティからロボット操作により取り出せるように構成され、サンプルキャリアが核酸を含むサンプルを保管し、提供するためのものであり、

少なくとも 1 つの D N A サンプルを含むサンプルキャリアの部分がサンプル管内に保管され、サンプル管がラックの容器キャビティ内に配置された場合、その後、好適には 1 ~ 3 8 4 個の所定数の可変的な数の核酸を含むサンプルを有するサンプル管が配設され、

20

30

40

サンプルキャリアは、 F T A カード、フィルタペーパ、セルロース膜、および分離ゲルからなる群から選択され、

容器キャビティの少なくとも一部が別の容器キャビティの下方に位置合わせして配置されるように、少なくとも2つのラックの一方を他方の上方に配置され、

少なくとも 1 つのマニュピレータを用いて、サンプル管が上方ラックから対応して配置された下方ラックの容器キャビティへ押し込まれ、そして / またはサンプル管が下方ラックから対応して配置された上方ラックの容器キャビティへ押し込まれることを特徴とするサンプル管の使用。

### 【請求項20】

請求項19に記載のサンプル管の使用であって、

核酸を含むサンプルを有するサンプル管は、所定の可変的な構成で提供されることを特徴とするサンプル管の使用。

### 【請求項21】

請求項19に記載のサンプル管の使用であって、

少なくとも1つのサンプルを含む部分は、ブレードを用いてサンプルキャリアから押し切られ、

このブレードは、サンプル管の上部に配置されたことを特徴とするサンプル管の使用。

#### 【請求項22】

請求項19に記載のサンプル管の使用であって、

少なくとも1つのサンプルを含む部分は、ブレードを用いてサンプルキャリアから押し切られ、

このブレードは、サンプル管のトップ部の下端部および / またはサンプル管のボトム部の上端部に配置されたことを特徴とするサンプル管の使用。

#### 【請求項23】

請求項19に記載のサンプル管の使用であって、

少なくとも1つのサンプルを含む部分は、ブレードを用いてサンプルキャリアから押し切られ、

このブレードは、核酸を含む複数のサンプルを保管・提供するシステムのマニュピレー タ上に配置されたことを特徴とするサンプル管の使用。

#### 【請求項24】

請求項19に記載のサンプル管の使用であって、

各サンプル管は、フィルムまたはストッパを用いて上端部を閉口することを特徴とする サンプル管の使用。

# 【発明の詳細な説明】

# 【技術分野】

## [0001]

#### (関連する特許出願)

本件特許出願は、共に2006年11月23日付けで出願されたスイス特許出願番号第CH01873/05号、および米国仮出願第60/739,113号の優先権を主張する。これらの優先権主張出願のすべての開示内容がすべての目的において明示的に参照してここに統合される。

# [0002]

# (関連する技術分野)

本発明は、独立請求項1のプリアンブルに係る、核酸を含むサンプルを保管し、提供するためのサンプル管に関する。本発明は、独立請求項13のプリアンブルに係る、ラックの個々の容器キャビティ内に配設され、ロボット操作によりこれらのラックと共に搬送可能な複数のサンプル管を有するシステムに関する。このため、ラックはSBSフットプリントを有することが好ましい。核酸を含む複数のサンプルを保管し、提供するために、これらのサンプル管が活用される。また、これらの容器キャビティからサンプル管をロボット操作により取り出すために、好適にはラックの96個または384個の容器キャビティ

10

20

30

40

30

40

50

およびサンプル管が導入される。さらに本発明は、SBSフットプリントを有するラックの個々の容器キャビティ内に配設されたサンプル管を使用する方法に関する。1つまたはそれ以上のサンプル管をこれらの容器キャビティからロボット操作により取り出すために、これらのラックおよびサンプル管が追加的に導入される。加えて本発明は、核酸を含むサンプルを保管し、提供するためのサンプルキャリアを使用する方法に関する。

#### 【背景技術】

### [0003]

血液サンプル中のデオキシリボ核酸(DNA)を、以下簡略的に「血液DNA」というが、これを用いて、遺伝的原因による疾病を診断し、マラリアなどの血液中の寄生性疾患を診断・モニタし、新生物の事象において生じ得る血液中の他の異常な細胞集団をモニタする。本発明に関し、ここで用いられる「血液DNA」なる文言は、血液中に日常的に存在するすべてのDNAのソース(DNAの提供元)を意味する。したがって、この文言は、血液が採取された患者自身のDNAを含むが、同様に、この患者の血液中で循環する任意の生命体のすべてのDNAを含み得る。

#### [0004]

上述の「血液DNA」という文言に加えて、「DNAサンプル」なる用語は、デオキシリボ核酸(DNA)および/またはリボ核酸(RNA)によらず、核酸を有するすべてのサンプルを含み得る。ウィルスだけでなく、人間、動物、植物、微生物などのすべての生命体をこれらの核酸のソースとして用いることができ、これらの遺伝子は人工的に合成することもできる。また、これらの核酸は、生化学ライブラリから入手することもできる。

# [0005]

#### (関連する先行技術)

従来技術において、固形培地 (sold medium)を用いて、血液 DNA または一般には核 酸サンプルを保管し、搬送することが知られている(例えば、米国特許第5,496, 6 2 号を参照されたい)。この乾燥した培地は、基本的に、弱塩基、金属イオンを結合す るためのキレート剤、陰イオン界面活性剤または陰イオン洗浄剤、およびおそらくは尿酸 または尿酸塩または尿素塩とからなる組成物と、セルロースに基づく固形基質からなる。 この培地は、FTAカードという名で知られ、例えばWHATMAN(登録商標)または FTA(登録商標)テクノロジという商標名で、(英国)Kent ME16 OLSにあるワットマ ン株式会社から市販されている。FTAカードに含まれる化学薬品は、血液細胞を溶解さ せ、 DNAを保存する。これらの化学薬品は、生化学的液体が FTAカードに接触したと きに活性化される。この化学的処理による追加的な機能は、バクテリアおよびウィルスを 不活化することにある。こうしてサンプルは、汚染および微生物の繁殖を防ぐことができ る。ただしユーザは、追加的に可能性のある生化学的事故(バイオハザード)から保護さ れる。通常、およそ1.2mmの直径を有するキャリア培地の円盤状部分が、血液サンプ ルを有し、試験管内に搬送されるこれらのFTAカードから手作業にて押し切られる。そ の後、このディスクは、特定の洗浄剤を試験管内に調剤し、試験管を振動させ、そして洗 浄剤を排出することにより段階的に洗浄される。

#### [0006]

F T A カード、フィルタペーパ、セルロース膜、および分離ゲルを、核酸を含むサンプルのためのキャリア培地(あるいは単に「キャリア」または「サンプルキャリア」という。)として用いる。

## [0007]

ただし、血液DNAは犯罪の被疑者から採取されることもある。犯罪科学を専門とする南アフリカ警察庁(SAPS)は、遺伝子同定のための完全に自動化された研究所を確立することに従事している。そのためSAPSは、犯罪科学DNAデータベースを運営している。SAPSからマーシャルカセット(Marshall cassette)が知られており、これはバーコードを含むプラスティック製フレームと、このフレーム内に挿入されたFTAカードを有する3つのウェルにより構成されている。血液採取中、3つのFTAカードのそれぞれに血液の滴が塗布され、数分以内に乾燥する。こうして塗布されたカセットは、その

30

40

50

後研究所に搬送される。上述の標準的な処理とは対照的に、このカセットは、まずロボット操作による液体ハンドラの中で真空濾過を用いて洗浄され、インキュベータ内で乾燥させる。その後になって初めてFTAカードから円盤状サンプルが押し切られ、バーコードを備えた96個のウェルを有するPCR(polymerase chain reaction:ポリメラーゼ連鎖反応)プレートへ搬送される。ロボット操作による第2の液体ハンドラは、PCRマイクロプレートの96個のウェルの中に通常用いられるPCR反応混合物を調剤し、その後ウェルは耐熱性フィルムを用いてカバーされる。サンプル内に含まれるDNAを培養するためのポリメラーゼ連鎖反応が行われる。

[00008]

サンプル管を保管し、搬送するための数多くのラックが従来技術(例えば、ABgene, Ep som, KT19 9AP 英国) に知られている。ロボット工学の研究において、「マイクロチュー ブ・クラスタ・ラック」は、SBS(Society for Biomolecular Screening:生分子スク リーニング学会)規格に基づくマイクロプレートの「フットプリント」に相当するフット プリントを有するので、しばしば「SBSフットプリント」と呼ばれるが、これがとりわ け好適である。なおこの規格は、ANSI(American National Standards Institute:米 国 規 格 協 会 ) に よ り ANS I / SBS 1-2004と し て 標 準 化 さ れ て い る 。 9 6 個 の マ イ ク ロ チ ュ ー ブを有するラックが知られている。現在の用途は、REMP Tube Technology(登録商標)と いう商標名で96個または384個マイクロチューブを有するマイクロチューブ・クラス タ・ラックを頒布している。これらは、原則的に、少なくとも2つのラックの一方を他方 の上方に配置し、マニュピレータを用いて上方ラックから対応して配置された下方ラック の容器キャビティヘサンプル管を押し込むことによりサンプル管が提供される他の先行技 術のラックおよびマイクロチューブとは異なる。逆も同様に、マニュピレータを用いて、 サンプル管を下方ラックから対応する位置に配置された上方ラックの容器キャビティへ押 し込むことにより、こうした搬送処理が行われる(例えば、欧州特許第0904841B 1 または米国特許第6,827,907B2号を参照されたい。)。

[0009]

株式会社GenVault(Carlsbad、California 92008、USA)は、別のアプローチを選択し、共有されたFTAカードにより互いにすべて接続された、例えば384個のウェルを有するマイクロプレートを提案している。同一サンプルの384個のアリクォートを用いると、約4mlの血液サンプルを用いることになる。これとは択一的に、約3.4mmの直径を有するFTAカードの円盤が、マイクロプレートの384個のウェルのそれぞれに配置され、384個の異なるサンプルが1つのマイクロプレート上に収容されることになる。また、40個のアリクォートをそれぞれ有する6つ領域に分割されたマイクロプレートが折衷案として提供される。

【特許文献1】米国特許第5,496,562号公報

【特許文献2】欧州特許第0904841号公報

【特許文献3】米国特許第6,827,907号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

[0010]

先行技術として現在まで知られてきたFTAカードを用いるすべての方法は、個別のDNAサンプルをロボット操作により提供することにおいて適していない。本発明は、FTAカードや他のキャリア上に個別のDNAサンプルをロボット操作により提供すること改善する目的に基づいてなされたものである。

【課題を解決するための手段】

# [0011]

この目的は、核酸を含むサンプルを保管・提供するためのサンプル管が提案される第 1 の態様により実現される。第 1 の態様によるサンプル管は、少なくとも D N A サンプルを含むサンプルキャリアの単一部分を収容するための内側ショルダ部と、これを挟持するためのクランプ本体部とを有し、サンプルキャリアは、 F T A カード、フィルタペーパ、セ

ルロース膜、および分離ゲルからなる群から選択されることを特徴とする。

# [0012]

### [0013]

こ の 目 的 は 、 S B S フ ッ ト プ リ ン ト を 有 す る 複 数 の ラ ッ ク の 個 別 の 容 器 キ ャ ビ テ ィ 内 に 配設され、これらのラックと共にロボット操作により搬送可能であり、核酸を含むサンプ ルを保管・提供するためのサンプル管の使用が提案される第3の態様により実現される。 ラックの容器キャビティおよびサンプル管は、 1 つまたはそれ以上のサンプル管をこれら の容器キャビティからロボット操作により取り出せるように構成され、少なくとも1つの DNAサンプルを含むサンプルキャリアの部分がサンプル管内に保管され、サンプル管が ラックの容器キャビティ内に配置され、その後、核酸を含むサンプルを有するサンプル管 が好適には1~384個の所定数の可変的な数だけ備え、サンプルキャリアは、FTAカ ード、フィルタペーパ、セルロース膜、および分離ゲルからなる群から選択される。これ ら の サ ン プ ル 管 が 下 側 終 端 部 を 有 す る 場 合 、 個 別 の サ ン プ ル に 好 適 に も 含 ま れ る 特 定 の 部 分は、サンプル管内に固定・挟持されるか、単に管内に配置される。本発明に係る使用は 、容器キャビティの少なくとも一部が別の容器キャビティの下方に位置合わせして配置さ れるように、少なくとも2つのラックの一方を他方の上方に配置され、少なくとも1つの マニュピレータを用いて、サンプル管が上方ラックから対応して配置された下方ラックの 容 器 キャ ビティ へ 押 し込 ま れ 、 そ し て / ま た は サ ン プ ル 管 が 下 方 ラ ッ ク か ら 対 応 し て 配 置 された上方ラックの容器キャビティへ押し込まれることを特徴とする。

### [0014]

本発明に係るさらなる好適な特徴は、従属クレームから得られる。

#### [ 0 0 1 5 ]

本発明に係るサンプル管の使用および / またはこうした管を用いたシステムにより得られる利点は、以下の通りである。

- 1)複数のラックにある個別のサンプル管内に保管された、あるいは管内に未使用の状態で挿入されていた個別の単一サンプルに対して選択的にアクセスできる。
- 2 )これらの単一サンプルの複数の組を任意にアセンブリできる。
- 3)こうした複数の組を任意に組み合わせられる。
- 4) これらの組の中で特定のサンプルを任意にグループ分けできる。
- 5)サンプル管を他のラックへ搬送することにより、これらの組を任意に再グループ分け できる。

【発明を実施するための最良の形態】

# [0016]

本発明に係るサンプル管、本発明に係るシステム、および本発明に係る使用について、本発明の範囲を限定しない例示的な実施形態の概略図面に基づいて、以下詳細に説明する

20

30

40

30

40

50

, 【 0 0 1 7 】

図1は、本発明に係る第1の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。このサンプル管2は、核酸を含むサンプルを保管し、提供するように構成されている。このためサンプルきは、保持するための内側ショルダ部4と、好適には個別のDNAサンプルキャリアの単一部分を挟持するためのクランプ本体部5とを有する。このサンプルキャリアは、FTAカード、フィルタペーパ、セルロース膜、または分離ゲルあってもよい。サンプルキャリアの押し切られた(stamped-out)円盤状部分6は、好適には、内側ショルダ部4とクランプ本体部5のそれぞれの端部の間で挟持される。円盤状に部分6が内側ショルダ部4とクランプ本体部5の端部全体で挟持されるかて重要でない。また、この部分6は、円形の円盤状とは異なる形状を有していてもよく、三角形、残りのキャリア培地から分離されてもよい。ただし、この部分の端部の少なくともり、残りのキャリア培地から分離されてもよい。ただし、この部分の端部の少なるととが、残りのキャリア培地から分離されてもよい。ただし、この部分の端部の少なるくともつが、

[0018]

クランプ本体部5は、サンプル管2内に配置されるように構成される。ここではリング状に構成されている。こうした構成以外にも、クランプ本体部5を星状または箱状に構成してもよい。あるいは、これらの形状の組み合わせまたは格子構造に配設してもよい。このクランプ本体部5を管2の内部で摩擦により固定して、確実にサンプルキャリアのクランプ部分を保持し、クランプ本体部とショルダ部4の間に挟持することが重要である。サンプルキャリアの追加的部分がクランプ本体部と管の原則的に垂直な内壁との間で挟持される場合、サンプルキャリア管の内部に追加的に固定することになるので、極めて好適である。

[0019]

第1の実施形態によるサンプル管は、サンプル管2の下側部分を閉口する終端部10を有する。さらに、この管は、ストッパ13′または「キャップ」を用いて上端部が閉口されている。この場合、本願出願人からREMP CAPMAT96または単体キャップとして提供されているキャップがとりわけ好ましい。このサンプル管2は、フィルム13を用いて(例えば、図3または図4を参照)上端部を閉口してもよい。この場合、商標名REMP THERMO-SE AL(登録商標)として頒布されている加熱可能なフィルムを用いて閉口することが特に好ましい。

[0020]

図2は、本発明に係る第2の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。図1に示すサンプル管2と同様、この管は、原則的に円筒形状として構成され、ほぼ同じ機能を有する。しかし、上述の第1の管とは異なり、収容されるサンプルキャリアの一部6を押し切ることができるブレード7が上端部に設けられている。サンプル管2の最上表面がブレード7により原則的に縮小された円形ラインを形成しているので、温度フィルム13を用いるより、ストッパ13′を用いて閉口することがここではより好適である(例えば、図5を参照されたい)。

[0021]

図3は、本発明に係る第3の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。図1に示すサンプル管2と同様、この管は、原則的に円筒形状として構成され、ほぼ同じ機能を有する。しかし、上述の第1の管とは異なり、この管は、原則的に円筒形状のサンプル管2のトップ部であるクランプ本体部5を有する。このサンプル管2は、さらに、封止するためにトップ部5と一体に嵌合されるように構成されたボトム部8を有する。サンプル管2のボトム部8の上部に、収容すべきサンプルキャリアの一部を押し切るためブレード7が設けられている。図1と同様、このサンプル管2は、同様に上部で閉口される。その管とは異なり、このサンプル管2は、フィルム13を用いて閉口されている。この場合、

20

30

40

50

商標名REMP THERMO-SEAL(登録商標)として本願出願人より頒布されている加熱可能なフィルムを用いて閉口することが特に好ましい。サンプル部分を押し切る前にすでにサンプル管 2 を閉口してもよい。例えば、血液 D N A サンプルの場合、押し切り処理の最中、血液の滴を視認することができるので、クリアで透明なフィルムであるREMP CLEAR THERMO-SEAL(登録商標)が特に好ましい。サンプルキャリアを押し切り、挟持した後に初めてサンプル管を閉口する場合には、サンプル処理中、フィルムをピペットの針で穿孔するか否か、あるいはこの処理のためにフィルムを取り除く必要があるか否かに依存して、REMP P LERCABLE THERMO-SEAL(登録商標)などの他のフィルムを用いてもよい。

#### [0022]

図4は、本発明に係る第4の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。図1に示すサンプル管2と同様、この管は、原則的に円筒形状として構成され、ほぼ同じ機能を有する。しかし、上述の第1の管とは異なり、この管は、底部に終端部10を有しておらず、底部において開口している。この実施形態は、洗浄溶液を簡単に洗い流せるという点において利点がある。ただし、隣接するサンプルが汚染されないように配慮されなければならない。フィルム13が、この第4の実施形態において針により穿孔され、再度自己封止するものとして構成された場合、フィルム13が下側終端部を構成するように、洗浄後または洗浄中、この管を反転してもよい。さらに、反転させた管を、その際には上端部においてフィルム13またはストッパ13'を用いて閉口してもよい。この実施形態において、サンプル部分6がサンプル管2内に確実に固定される、すなわち挟持され、保持されることが最も重要である。

## [0023]

図5は、本発明に係る第5の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。図2に示すサンプル管2と同様、この管は、原則的に円筒形状として構成され、ほぼ同じ機能を有する。この管も同様に、収容すべきサンプルキャリアの部分6を押し切ることが可能なプレード7をその上側部に有する。サンプル管2の最上表面がブレード7により原則的に縮小された円形ラインを形成しているので、温度フィルム13を用いるより、スなりに縮小された円形ラインを形成しているので、温度フィルム13を用いるよりにはより好適である。しかした下側終端11の管は、中央部に出口キャピラリ11を有する、底部に設けた下側終端11のを開入の管は、中央部に出口キャピラリ11を有するか、あるいはボトム部にののでは、管に遠心力を与えるか、トップ部に過剰な圧力を加えるか、あるいはボトム部にののでは、管に遠心力を与えるければ、液体は自発的にはキャピラリから出ないようにとができる。ただし、液体をキャピラリから取り出す必要ができる。ただし、液体をキャピラリができる。隣接するために、この管は、周辺滴バリア12を追加的に有する

#### [0024]

図6は、本発明に係る第6の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。図3に示すサンプル管2と同様、この管は、原則的に円筒形状として構成され、ほぼ同じ機能を有する。この管もまた、原則的に円筒形状のサンプル管2のトップ部であるクランプ本体部5を有する。このサンプル管2は、さらに、封止するためにトップ部5と一体に嵌合されるように構成されたボトム部8を有する。封止するためにサンプル管2の特定の他の部分に挿入するようなスリーブ9を底部に設けたトップ部がとりわけ好適である。トップ部5は、受容すべきサンプルキャリアの部分を押し切るためのブレード7をその底部に有する。サンプル管2のボトム部8は、この部分6を収容するためのショルダ部4をその上側部に有する。図3に示す管と同様、このサンプル管2は、同様にフィルム13を用いてその上部を閉口している。

# [0025]

図 7 は、サンプル部分を押し切るためのサンプル管の 2 つの部品の構造の垂直断面図を示す。図示されたサンプル管 2 は、第 6 の実施形態(図 6 )に対応し、トップ部 5 は、RE

20

30

40

50

MP CLEAR THERMO-SEAL(登録商標)というクリアで透明なフィルム13を用いて閉口することが好ましい。サンプルの囲い込みに関する3つの必須のステップを図示する。

[0026]

図7Aにおいて、DNAサンプルがサンプル管の軸上に事実上配置されるように、サンプルキャリアがホルダ19により支持されたサンプル管2のボトム部8の上に載置される。これに対応するトップ5は、その軸がボトム部8の軸と一致するように配置される。この処理を簡便に追跡し、モニタするために、トップ部5を案内するために用いられるツール20が透明なものとして構成されるか、少なくともサンプル管2の領域において透明部分(図示せず)を有する。

[0027]

図7Bにおいて、サンプル管2のトップ部5は、ツール20を用いて下降する。このツールは、手作業またはロボット操作により移動させてもよい。トップ部5の下端部にあるプレード7は、サンプルキャリアの余分な部分を切り落とし、サンプル部分がサンプルキャリアから押し切られる。

[0028]

図7Cにおいて、切り落とされたサンプル部分は、トップ部がさらに下降することによりボトム部8のショルダ部4の上に挟持される。さらにサンプル管の2つの部分が一体に接合されて、封止が実現される。これが未だ生じない場合、フィルム13またはストッパ13~を用いて、各サンプル管を個々に閉口してもよい。その後、この管をラック1内に挿入してもよい(図8を参照されたい)。

[0029]

トップ部を下降させる代わりに、あるいはこれに組み合わせて、サンプル管2のボトム部8を上昇させてもよい。ボトム部8を移動させることにより、サンプル管2の2つの部分5,8の向きを実現してもよい(共に図示せず)。

[0030]

図8は、先行技術(米国特許第6,827,907号の図1を参照されたい)によるラックおよびサンプル管の再構成した3次元の図である。SPSフットプリントを有するこれが米国特許第6,827,907号で知らなった複数のラック1は、標準的なマイクロプレートに基づき、数多くの、例えば990、384個、または1536個の独立した容器キャビティ3を有し、そのそれぞれらサンプル管2が個別に配置される。こうして、数多くのサンプル管2をこれらのラックには、大変を含むでは、大変を含むでは、大変を含むでは、大変を含むででは、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにして、大変を含むにした。カリ搬送することができる。米国特許第6,827,907号で知られた任意のサンプルにより搬送することができる。米国特許第6,827,907号で知られた任意のサンプルにより搬送することができる。米国特許第6,827,907号で知られた任意のサンプルによりでなく、本発明に係るサンプル管2のそれぞれをこうしたラック1に挿入して、一方のラックにしず、大変を含むしたり、これを挟持するクランプ本体部5とを備える。

[ 0 0 3 1 ]

こうしたシステム内でラック1と共に使用するために、各サンプル管2は、好適には、 間仕切り壁16の突起部15上にサンプル管2を配置するために用いられる、2つの平行 リブ14を外側周辺部に有し、この間仕切り壁は、スナップ嵌合することにより、ラック 1 の容器キャビティ3と他のものを区分けするものである。簡便なシステムは、ただ1つ のラックを収容するが、好適なシステムは、一方を他方の上方に配置した少なくとも2つ のラック1と、上方ラック1から複数のサンプル管2を対応して配置された下方ラックの 容器キャビティ3内へ押し込むための少なくとも1つのマニュピレータ17とを有する。 択一的には、こうした好適なシステムは、一方を他方の上方に配置した少なくとも2つの ラック1と、下方ラック1から複数のサンプル管2を対応して配置された上方ラック1の

30

40

50

容器キャビティ3内へ押し上げるための少なくとも1つのマニュピレータ17とを有する

# [0032]

先行技術による管および本発明に係るサンプル管 2 は、同一または異なるステーションで、一方を他方の上方に配置した 3 平面にあるラックを用いたこれらのシステムの中で用いることができる。このとき、サンプル管 2 は、最上ラック 1 から中間ラック 1 に押し込まれ、これと同時またはその後引き続いて、サンプル管 2 は、最下ラック 1 から中間ラック 1 に押し込まれる。

#### [ 0 0 3 3 ]

これらのすべてのシステムは、2つまたはそれ以上のサンプル管2を同時に押し込むように構成されたマニュピレータ17を備えている。すなわち、例えば一行または一列のサンプル管全体を一方のラックから他方のラックへ同時に搬送することができる。択一的なマニュピレータは、ラック1からサンプル管を引き出すように構成してもよい。

### [0034]

ラック1は、SPSフットプリントを有し、ラック1を常に特定することができるように識別表示18を有することが好ましい。こうした識別表示18は、バーコード、無線IDタグ、すなわち赤外線タグ、またはその両方を有することが好ましい。記録された情報量がバーコードに比してはるかに大きいので、特に無線IDタグがとりわけ好ましい。さらに、バーコードとは異なり、無線IDタグから情報を読み取るために、直接的に視覚的に接触させる必要がない。すでに処理されたサンプルの処理内容を無線IDタグに追加することができる。

#### [0035]

図9は、本発明に係るサンプル管を用いて、一方のラックから他方のラックに搬送するためのシステムに係る少なくとも2つのラックの構造の垂直断面図である。本発明に係るとおり、間仕切り壁16の突起部15上にサンプル管2を配置するために用いられる、2つの平行リブ14を外側周辺部に有し、この間仕切り壁は、スである。ことにより、ラック1の容器キャビティ3と他のものを区分けするものでプルででである。ことにより、同様に図1~図示されている。択一的には、各サンプあるでは、水平方向に延びる凹部を有し、ラック1の容器キャビティ3を互いに区分けであるには、水平方向に延びる凹部を有し、ラック1の容器キャビティ3を互いに区分けできる。と切り壁16の対応する突起部15がスナップ嵌合することにより係合することができる・コルダ部との間に図示された第6の実施形態で得られる(図6および図7を参照された明らによらず(図3、図6、図1、図2、図4、図5)、2つの部品で構成されるかによらず(図3、図6、図7)、こうした水平方向の凹部は、本発明に係るサンプル管2のほとんどの任意の部位に設けることができる。

#### [0036]

ラック 1 のキャビティ 3 に所定の高さにスナップ嵌合することによりサンプル管 2 を配置するためのさらなる択一例によれば、サンプル管 2 の突起部が間仕切り壁(図示せず)の凹部に係合してもよい。

### [0037]

原則的に垂直方向に移動可能なマニュピレータ17は、図9に示すように、サンプル管2を3つのラック1の内の最も上方にあるラックから中間にあるラックへ押し込む。これと同時に、原則的に垂直方向に移動可能なマニュピレータ17は、サンプル管2を3つのラック1の内の最も下方にあるラックから中間にあるラックへ押し込む。これは以下の理由により可能である。すなわち、好適にも同一に構成された3つすべての区画には、上および下から同様に出し入れ可能であり、SPSフットプリントを有するラック1の個々の容器キャビティ内に配置された複数のサンプル管を有するシステムの中で、一方のラック1を他方ラックの上方に配置することができるためである。また、これらのラック1を他方ラックの上方に配置することができるためである。また、これらのラック1は、複数のキャビティ3の1つが他方の上方に位置合わせされるように、核酸を含む複数のサンプルを個別に保管し、提供するために、同時にロボット操作により搬送できる。例えば

、ステージ上で起こり得るが、サンプル管 2 の搬送中に、複数のラック 1 の内の 1 つ ( 例 えば中間ラック ) が移動した場合、各サンプル管は、最上ラック 1 または最下ラック 1 から、中間ラック 1 の任意のキャビティ位置に(占有されていない場合)押し込むことができる。

[0038]

一方を他方の上に配置した2つのみのラック1を備えたシステムにおいて、当然に、マニュピレータ17は、上方または下方から、あるいは上下方から用いることができる(図示せず)。さらに、識別表示18の取り付け位置は、図示される位置とは異なっていてもよい。すなわち無線タグは、例えば、マイクロプレート操作ロボットにより破損されない位置であるラック1の内部に固定してもよい。

[0039]

本発明に係るサンプル管 2 に関して図示および / または説明された特徴の組み合わせの中で当業者にとって自明であるものは、それぞれの特徴の組み合わせが各事例で明示的に開示されなくても、本発明の範疇に入るものである。

【図面の簡単な説明】

[0040]

- 【図1】本発明に係る第1の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図2】本発明に係る第2の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図3】本発明に係る第3の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図4】本発明に係る第4の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図5】本発明に係る第5の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図6】本発明に係る第6の実施形態によるサンプル管の長手方向断面図である。
- 【図7A】サンプル部分を押し切る(stamp out)ためのサンプル管の2つの部品の構造の垂直断面図であって、ホルダにより支持されたサンプル管のボトム部の上にサンプルキャリアを配置する様子を示す。
- 【図7B】サンプル部分を押し切るためのサンプル管の2つの部品の構造の垂直断面図であって、サンプル管のアッパ部のブレード(刃)を用いて、サンプル部分を押し切る様子を示す。
- 【図7C】サンプル部分を押し切るためのサンプル管の2つの部品の構造の垂直断面図であって、封止するために、サンプル部分を挟み込み、サンプル管の2つの部分をアセンブリする様子を示す。
- 【図8】先行技術(米国特許第6,827,907号の図1を参照されたい)によるラックおよびサンプル管の再構成した3次元の図である。
- 【図9】本発明に係るサンプル管を用いて、一方のラックから他方のラックに搬送するためのシステムに係る少なくとも2つのラックの構造の垂直断面図である。

【符号の説明】

[0041]

- 1 ラック
- 2 サンプル管
- 3 容器キャビティ
- 4 内側ショルダ部
- 5 クランプ本体部、トップ部
- 6 DNAサンプルを含む部分
- 7 ブレード
- 8 ボトム部
- 9 スリーブ
- 10 下側終端部
- 11 出口キャピラリ
- 12 周辺滴バリア
- 13 フィルム

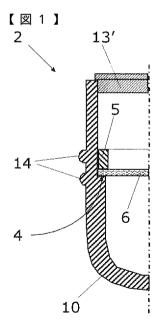
20

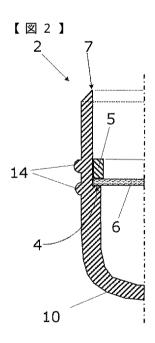
10

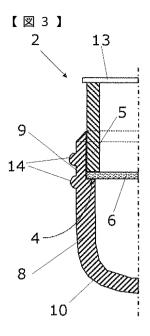
30

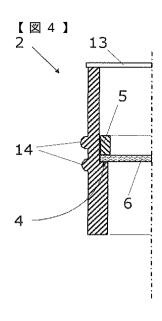
40

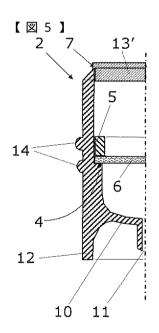
- 13' ストッパ
- 1 4 平行リブ
- 1 5 突起部
- 16 間仕切り壁
- 17 マニュピレータ
- 1 8 識別表示
- 19 ホルダ
- 20 ツール

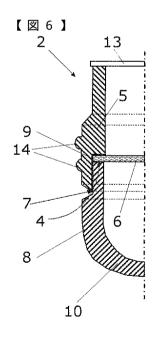


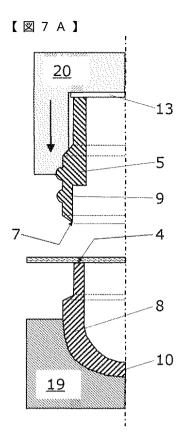


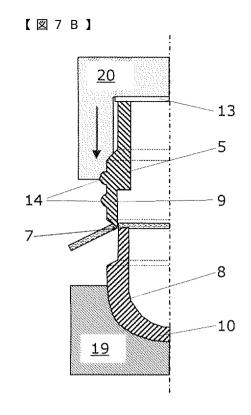


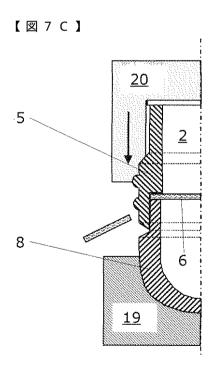


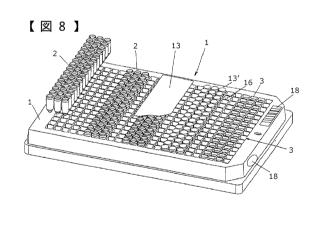


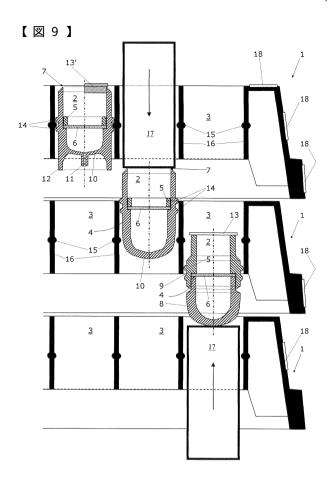












# フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード (参考)

G 0 1 N 33/48 (2006.01) C 1 2 M 1/24

G 0 1 N 35/04 G

G 0 1 N 33/48 E

Fターム(参考) 2G058 CA02 CA04 CA05 CB15

4B029 AA08 AA23 BB20 CC02 CC03 CC10 GA02 GA06 GB01 GB02

GB09 GB10

4G057 AB01 AB38

### 【外国語明細書】

# TECAN Trading AG, Seestrasse 103, CH-8708 Männedorf

5

TC-0323P-JP

Japan

10

15

SAMPLE TUBE AND SYSTEM FOR STORING AND PROVIDING NUCLEIC ACID
SAMPLES

# Related patent applications

This patent application claims priority of the Swiss Patent Application No. CH 01873/05 as well as of the US Provisional Application No. 60/739,113, both filed on November 23, 2006. The entire disclosure of these two priority applications is enclosed herein by explicit reference for all purposes.

25

30

# Related field of technology

The present invention relates to a sample tube according to the preamble of independent Claim 1 for storing and providing samples containing nucleic acid. The present invention relates to a system according to the preamble of independent Claim 13 having multiple sample tubes situated in individual receptacle cavities of racks and robotically transportable together with these racks. For this purpose, the racks preferably have an SBS footprint. These sample tubes are implemented to store and provide multiple samples containing nucleic acid. In addition, the

preferably 96 or 384 receptacle cavities of the racks and the sample tubes are implemented for robotic removal of the sample tubes from these receptacle cavities. Furthermore, the present invention relates to the use of sample tubes situated in individual receptacle cavities of racks having SBS footprints and robotically transportable together therewith. The receptacle cavities of these racks and the sample tubes are additionally implemented for robotic removal of one or more of these sample tubes from these receptacle cavities. Moreover, the present invention relates to the use of sample carriers for storing and providing samples containing nucleic acid.

10

15

Deoxyribonucleic acid (DNA) in blood samples, referred to in the following in short as "blood DNA", is used for diagnosing genetically caused diseases, for diagnosing and monitoring parasitic illnesses in the blood, such as malaria, for determining paternity, and for monitoring other unusual cell populations in the blood, as may occur in the event of neoplasias. In connection with the present invention, the expression "blood DNA" is used here, all DNA sources which may normally occur in the blood also being meant thereby. Therefore, this term also comprises the DNA of the patient from whom the blood was taken, but also all DNA in any organisms circulating in the blood of this patient.

20

25

The term "DNA sample" comprises, in addition to the above-mentioned "blood DNA", all samples which contain nucleic acid, whether this is deoxyribonucleic acid (DNA) and/or ribonucleic acid (RNA). All living beings, such as humans, animals, plants, and microorganisms, but also viruses, may be used as sources for these nucleic acids, which may additionally also be produced synthetically. The nucleic acids may also originate from biochemical libraries.

# Related prior art

30

A solid medium, using which blood DNA, or nucleic acid samples in general, may be stored and transported, is known from the prior art (cf., for example, US 5,496,562). This dry medium consists of a solid matrix based on cellulose and a compound which essentially consists of a weak base, a chelating agent for bind-

- 3 -

ing metallic ions, an anionic surfactant agent or an anionic detergent, and possibly uric acid or a urea salt. This medium is known under the name FTA paper and is distributed, for example, by Whatman plc, Kent ME16 OLS (England) under the names WHATMAN® or FTA® TECHNOLOGY, for example. The chemicals contained in the FTA paper lyse the blood cells and conserve the DNA. These chemicals are activated when a biological liquid contacts the surface of the FTA paper. An additional property of this chemical treatment is the inactivation of bacteria and viruses. The samples are thus protected from contamination and growth of microorganisms. In addition, however, the user is protected from a possible biological accident (biohazard). Normally, disk-shaped portions of this carrier medium having a diameter of approximately 1.2 mm are stamped by hand from these FTA papers provided with a blood sample and transferred into test tubes. The disks are then washed step-by-step by dispensing a special cleaning agent into these test tubes, shaking these test tubes, and then suctioning out the cleaning agent again.

In addition to the FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels may also be used as carrier media (or simply "carriers" or "sample carriers") for samples containing nucleic acid.

20

25

30

5

10

15

The blood DNA may also originate from a person suspected of a crime, however. The laboratory of the South African Police Service (SAPS) specializing in forensic science has occupied itself with establishing a completely automated laboratory for genetic identification. For this reason, the SAPS maintains a forensic DNA database. A Marshall cassette is known from the SAPS, which is formed by a plastic frame having a bar code and three wells inserted into this frame, each having an FTA paper. The three FTA papers are each provided with a drop of blood during the blood sampling, which dries within a few minutes. These charged cassettes are then transported into the laboratory. In contrast to the standard procedure described above, the cassettes are first washed using vacuum filtration in a robotic liquid handler and then dried in an incubator. Only then are disk-shaped samples stamped out of the FTA papers and transferred into a PCR plate (PCR = polymerase chain reaction) having 96 wells, which is provided with a bar code. A second robotic liquid handler dispenses the normally used PCR reaction mixture

30

- 4 -

into the 96 wells of the PCR microplate, which is then covered by a heat resistant film. The polymerase chain reaction for enriching the DNA contained in the samples is then performed.

A large number of racks for storing and transporting sample tubes is known from the prior art (e.g., from ABgene, Epsom, KT19 9AP, United Kingdom). In robotic laboratories, "microtube cluster racks" are especially preferred, because these have a footprint which corresponds to the "footprint" of a microplate according to the SBS standard (SBS = Society for Biomolecular Screening) and is therefore 10 often referred to as the "SBS footprint". In the meantime, this standard has been normalized by the ANSI (American National Standards Institute) as ANSI/SBS 1-2004. Racks having 96 microtubes are known. The current application also distributes microtube cluster racks having 96 or 384 microtubes under the trade name REMP Tube Technology<sup>™</sup>. These differ from the racks and microtubes from 15 the other prior art essentially in that the sample tubes are provided by situating at least two racks one over another and pushing sample tubes using a manipulator from the upper racks into correspondingly positioned receptacle cavities of the lower rack. Vice versa, this transfer process may also be performed by pushing sample tubes using a manipulator from the bottom rack into correspondingly 20 positioned receptacle cavities of the upper racks (cf., for example, EP 0 904 841 B1 or US 6,827,907 B2).

The company GenVault (Carlsbad, California 92008, USA) has selected another approach, in that it offers microplate having 384 wells, for example, which are all connected to one another by a shared FTA paper. 384 aliquots of the same sample thus result using approximately 4 ml of a blood sample. Alternatively to this, a disk of an FTA paper having a diameter of approximately 3.4 mm is laid in each of the 384 wells of a microplate, so that 384 different samples may be housed on one microplate. Microplates, which are subdivided into six regions each having 40 aliquots are also offered as a compromise.

# Objects, summary, and advantages of the invention

All methods up to this point known from the prior art, which use FTA paper are not suitable for the robotic provision of individual DNA samples. The present in-

vention is thus based on the object of improving the robotic provision of individual DNA samples on FTA papers or other carriers.

This object is achieved according to a first aspect in that a sample tube for storing and providing samples containing nucleic acid is suggested, which is characterized in that it has an inner shoulder for receiving and a clamping body for clamping a single portion of a sample carrier containing at least one DNA sample, the sample carrier being selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels.

10

15

20

25

30

5

This object is achieved according to a second aspect in that a system having multiple sample tubes, which are situated in individual receptacle cavities of racks and are transportable robotically together with these racks, is suggested for the individual storage and provision of multiple samples containing nucleic acid. The preferably 96 or 384 receptacle cavities of the rack, which is preferably provided with an SBS footprint, and the sample tubes are additionally implemented for robotic removal of one or more of the sample tubes from these receptacle cavities. Each sample tube has an inner shoulder for receiving and a clamping body for clamping a single portion containing at least one, preferably individual DNA sample, of a sample carrier, the sample carrier being selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels. The system according to the present invention is characterized in that it comprises least two racks which may be situated one above another and at least one manipulator, whereby the racks may be positioned one above another in the system in such a way that at least a part of their cavities stand one below another in the register, and whereby a manipulator is implemented to push sample tubes from an upper rack into correspondingly positioned receptacle cavities of a lower rack and/or a manipulator is implemented to push sample tubes from a lower rack into correspondingly positioned receptacle cavities of an upper rack.

This object is achieved according to a third aspect in that the use of sample tubes situated in individual receptacle cavities of racks having an SBS footprint and transportable together therewith and of sample carriers for storing and providing samples containing nucleic acid is suggested. The receptacle cavities of the

racks and the sample tubes are additionally implemented for the robotic removal of one or more of these sample tubes from these receptacle cavities; whereby a portion of the sample carrier containing at least one DNA sample is stored in a sample tube in each case and this sample tube is positioned in a receptacle cavity of a rack, after which the sample tubes having the sample containing nucleic acid are provided in a predetermined and variable number, preferably 1 through 384 sample tubes, and whereby the sample carriers are selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels. The particular portion preferably contained in an individual sample may be attached clamped in the sample tube or simply laid in this tube, if these sample tubes have a lower terminus. The use according to the present invention is characterized in that at least two racks are situated one above another in such a way that at least a part of their receptacle cavities stand one below another in the register, and wherein sample tubes from an upper rack are pushed into correspondingly positioned receptacle cavities of a lower rack and/or sample tubes are pushed from a lower rack into correspondingly positioned receptacle cavities of an upper rack, using at least one manipulator.

Additional preferred features according to the present invention result from the dependent claims.

Advantages which result from the use of the sample tube according to the present invention and/or a system using such a tube comprise the following aspects:

25

10

- selective access to individual single samples, which are stored in individual sample tubes in racks or have been inserted fresh into such tubes;
- arbitrary assembly of sets of these single samples;
- arbitrary combination of such sets;
- arbitrary grouping of specific samples within these sets;
  - arbitrary regrouping of these sets by transferring sample tubes to other racks.

10

25

30

- 7 -

# Brief introduction of the drawings

The sample tubes according to the present invention, the system according to the present invention, and the use according to the present invention will be explained in detail on the basis of schematic figures of exemplary embodiments which do not restrict the scope of the present invention. These Figures show in:

- Figure 1 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a first embodiment;
- Figure 2 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a second embodiment;
- Figure 3 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a third embodiment;
  - Figure 4 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a fourth embodiment;
- 20 Figure 5 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a fifth embodiment;
  - Figure 6 a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a sixth embodiment;
  - Figure 7 a vertical section through a configuration of two parts of a sample tube for stamping out a sample portion, wherein:
    - Fig. 7A shows placement of a sample carrier on the bottom part of the sample tube, supported by a holder;
    - Fig. 7B shows stamping out of a sample portion from the sample carrier using the blade of the upper part of the sample tube;
    - Fig. 7C shows clamping of the sample portion and assembly of the two parts of the sample tube to form a seal;

20

25

30

-8-

Figure 8 a reworked, three-dimensional illustration of a rack and of sample tubes from the prior art (cf. Figure 1 in US 6,827,907);

Figure 9 a vertical section through the configuration of at least two racks according to the system, based on the sample tubes according to the present invention, for transferring sample tubes from one rack to another.

# 10 Detailed description of the invention

Figure 1 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a first embodiment. This sample tube 2 is implemented to store and provide samples containing nucleic acid. For this purpose, it has an inner shoulder 4 for receiving and a clamping body 5 for clamping a single portion 6 of a sample carrier, preferably containing in individual DNA sample. This sample carrier may be an FTA paper, a filter paper, a cellulose membrane, or a separating gel. A stamped-out, disk-shaped portion 6 of this sample carrier is preferably clamped at its edge between the inner shoulder 4 and the clamping body. It is not decisive whether or not the disk-shaped portion 6 is clamped around its entire circumference between shoulder 4 and clamping body 5. The portion 6 may also have shapes deviating from a circular disk; a triangular, rectangular, or polygonal shape of the portion 6 is also possible. Moreover, this portion may also be separated from the remaining carrier medium by being cut out. It is important, however, that at least a part of the edge of this portion (whether this is only a few fibers of a filter paper) is clamped between shoulder 4 and clamping body 5, so that this portion may not be flushed out of the tube during washing procedures, for example, or otherwise lost.

The clamping body 5 is implemented to be situated within the sample tube 2. It is implemented as ring-shaped here. Notwithstanding this illustration, the clamping body 5 may also be implemented as star-shaped or box-shaped. It may also have a combination of these shapes or a grid structure. It is important that this clamping body 5 may be situated in a friction lock within the tube 2, so that it assumes a secure seat and clamps parts of the sample carrier between itself and

20

25

30

- 9 -

the shoulder 4. If additional parts of the sample carrier are clamped between the clamping body and the essentially vertical inner wall of the tube, this is entirely desirable, because it additionally serves to fix the sample carrier in the tube.

This sample tube 2 according to the first embodiment has a lower terminus 10, which closes the lower part of the sample tube 2. In addition, this tube is closed at its top using a stopper 13' or a "cap". In this case, the caps which are offered by the current applicant as REMP CAPMAT96 or as single such caps are especially preferred. This sample tube 2 may also be closed at its top using a film 13 (cf., for example, Figure 3 or 4). In this case, closing using a film applicable with heating, which is distributed under the trade name REMP THERMO-SEAL™ by the current applicant, is especially preferred.

Figure 2 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a second embodiment. Like the sample tube 2 in Figure 1, this tube is implemented as essentially cylindrical and has mostly the same features. However, in contrast to the first tube cited, it has a blade 7 on its top, which is capable of stamping out a portion 6 of a sample carrier to be accommodated. Because of the uppermost surface of the sample tube 2, which is essentially reduced to a circular line by the blade 7, closure using a stopper 13' is more suitable here than the use of a thermal film 13 (cf., for example, Figure 5).

Figure 3 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a third embodiment. Like the sample tube 2 in Figure 1, this tube is also implemented as essentially cylindrical and has mostly the same features. However, in contrast to the first tube cited, this tube has a clamping body 5 which is an essentially cylindrical top part of the sample tube 2. This sample tube 2 additionally comprises a bottom part 8 which is implemented so it may be plugged together with this top part 5 to form a seal. The bottom part 8 of the sample tube 2 has a blade 7 on its top end for stamping out a portion 6 of a sample carrier to be accommodated. Like that in Figure 1, this sample tube 2 is also closed at its top. In contrast to that tube, this sample tube 2 is closed using a film 13. In this case, closure using a film applicable with heating, which is distributed under the trade name REMP THERMO-SEAL<sup>TM</sup> by the current applicant, is

especially preferred. The closure of the sample tube 2 may be performed already before the stamping out of the sample portions. The use of a clear, transparent film, REMP CLEAR THERMO-SEAL<sup>TM</sup>, is especially preferred, because, for example, in the case of a blood DNA sample, the blood droplet may be sighted during the stamping out. If the sample tube 2 is to be closed only after the stamping out and clamping of the sample carrier, other films, such as REMP PIERCABLE THERMO-SEAL<sup>TM</sup> or REMP REMOVABLE THERMO-SEAL<sup>TM</sup>, may also be used, depending on whether the film is to be pierced by the needle of a pipette during the processing of the sample or is to be removed for this processing.

10

15

20

5

Figure 4 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a fourth embodiment. Like the sample tube 2 in Figure 1, this tube is implemented as essentially cylindrical and has mostly the same features. However, in contrast to the first tube cited, this tube has no lower terminus 10 on its bottom, so that it is open on the bottom. This embodiment has the advantage that the washing solutions may simply be flushed through. However, it must be ensured that the neighboring samples may not thus be contaminated. If the film 13 is implemented as pierceable by needles and self-sealing again for this fourth embodiment, the tubes may be inverted after the thorough washing, so that the film 13 forms the lower terminus. In addition, the inverted tube may additionally be closed on its now open top using a film 13 or using a stopper 13'. In this embodiment, it is of the greatest importance that the sample portion 6 is attached securely in the sample tube 2, i.e., clamped and retained.

25

30

Figure 5 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a fifth embodiment. Like the sample tube 2 in Figure 2, this tube is implemented as essentially cylindrical and has mostly the same features. This tube also has a blade 7 on its top, which is capable of stamping out a portion 6 of a sample carrier to be accommodated. Because of the uppermost surface of the sample tube 2, which is reduced essentially to a circular line by the blade 7, closure using a stopper 13' is more suitable here than the use of a thermal film 13. However, in contrast to the tube of Figure 2, this tube has a lower

terminus 10 on its bottom which has an outlet capillary 11 in the middle. The diameter and the length of this capillary are dimensioned in such a way that without application of centrifugal forces to the tube, an excess pressure to its top part, or a partial vacuum to its bottom part, no liquid may exit spontaneously from the capillary. Thus, for example, washing liquids may be pipetted from above into the tube and also suctioned out again from above. However, if liquid is to come out of the capillary 11, one of the means just cited may be used to empty the sample tube 2. To reduce the danger of contamination for neighboring samples, this tube additionally has a peripheral droplet barrier 12.

10

15

20

5

Figure 6 shows a longitudinal section of a sample tube according to the present invention according to a sixth embodiment. Like the sample tube 2 in Figure 3, this tube is implemented as essentially cylindrical and has mostly the same features. This tube also has a clamping body 5, which is an essentially cylindrical top part of the sample tube 2. This sample tube 2 additionally comprises a bottom part 8, which is implemented so it may be plugged together with this top part 5 to form a seal. A top part 5 which has a sleeve 9 on its bottom end for the insertion, to form a seal, of the particular other part of the sample tube 2 is especially preferred. This sleeve 9 advantageously reinforces a tube which is thinwalled per se. The top part 5 has a blade 7 on its bottom end for stamping out a portion 6 of a sample carrier to be received. The bottom part 8 of the sample tube 2 has a shoulder 4 on its top end for accommodating this portion 6. Like the tube in Figure 3, this sample tube 2 is also closed at its top using a film 13.

25

30

Figure 7 shows a vertical section through a configuration of two parts of a sample tube for stamping out a sample portion. The sample tube 2 shown corresponds to the sixth embodiment (cf. Figure 6) and the top part 5 is preferably closed using a clear, transparent film 13 of the type REMP CLEAR THERMO-SEAL<sup>TM</sup>. Three essential steps of the sample enclosure are shown:

In Figure 7A, a sample carrier is placed on the bottom part 8 of the sample tube 2, supported by a holder 19, in such a way that the DNA sample is situated practically in the axis of the sample tube. The top part 5 assigned thereto is posi-

- 12 -

tioned so that its axis corresponds to that of the bottom part 8. For simpler tracking and/or for visual monitoring of this procedure, the tool 20, using which the top part 5 is guided, is implemented as transparent or has a transparent part (not shown) at least in the area of the sample tube 2.

5

In Figure 7B, the top part 5 of the sample tube 2 is lowered using the tool 20. This tool may be moved by hand or by a robot. The blade 7 at the lower end of the top part 5 cuts off the excess part of the sample carrier – a sample portion is thus stamped out of the sample carrier.

10

15

20

25

30

In Figure 7C, the cut-off sample portion is clamped on the shoulder 4 of the bottom part 8 by the further lowering of the top part 5. In addition, the two parts of the sample tube 2 are joined together to form a seal. If this has not yet occurred, each sample tube 2 may be closed individually using a film 13 or using a stopper 13'. This tube may subsequently be inserted in a rack 1 (cf. Figure 8).

Instead of lowering the top part 5 or combined therewith, the bottom part 8 of the sample tube 2 may also be raised; the orientation of the two parts 5,8 of a sample tube 2 may also be performed by the movement of the bottom part 8 (both not shown).

Figure 8 shows a reworked, three-dimensional illustration of a rack 1 and of sample tubes from the prior art (cf. Figure 1 in US 6,827,907). A system having multiple such racks 1 having an SPS footprint is also known from US 6,827,907.

These racks 1 have – on the basis of standard microplates – a number of, for example, 96, 384, or 1536 individual receptacle cavities 3, in each of which a sample tube 2 is individually situated. Large numbers of sample tubes 2 are thus transportable robotically together with these racks 1. This transport is preferably performed using a microplate handler. The sample tubes 2 may be used for the individual storage and provision of multiple samples containing nucleic acid and are also themselves transportable robotically from one rack 1 to another. Any of the sample tubes 2 known from US 6,827,907, but also each of the sample tubes 2 according to the present invention, may be inserted in such racks 1 and transferred from one rack to another robotically. Each of the sample tubes 2 accord-

25

ing to the present invention used in this system has an inner shoulder 4 for accommodating and a clamping body 5 for clamping a single portion 6 of a sample carrier containing an individual DNA sample.

For use with the racks 1 in such a system, each sample tube 2 preferably has two parallel ribs 14 on its outer circumference, which are used for positioning the sample tubes 2 on protrusions 15 of partition walls 16, which separate the receptacle cavities 3 of a rack 1 from one another (cf. also Figure 9), by being snapped in. While simpler systems may only accommodate one rack 1, preferred systems comprise at least two racks 1 which may be positioned one above another and at least one manipulator 17 for pushing sample tubes 2 from the upper rack 1 into correspondingly positioned receptacle cavities 3 of the lower rack. Alternatively, such preferred systems comprise at least two racks 1, which may be positioned one above another, and at least one manipulator 17 for pushing sample tubes 2 from the lower rack 1 into correspondingly positioned receptacle cavities 3 of the upper rack 1.

The tubes from the prior art and the sample tubes 2 according to the present invention may, however, also be used in those systems which use racks in three planes lying one above another – at the same or different stations – so that sample tubes 2 may be pushed from the uppermost rack 1 into the middle rack 1 and, simultaneously or sequentially, sample tubes 2 may be pushed from the lowermost rack 1 into the middle rack 1.

All of these systems may be equipped with manipulators 17 which are implemented for simultaneously pushing two or more sample tubes 2. Thus, for example, entire columns or rows of sample tubes 2 may be transferred simultaneously from one rack to another. Alternative manipulators may be implemented for pulling sample tubes 2 out of the racks 1 (not shown).

The racks 1 preferably have an SPS footprint and are preferably provided with an identification 18, so that the racks 1 may be identified at any time. Such an identification 18 preferably comprises a bar code, a radio frequency identification tag, i.e., an RFID tag, or both. It is to be noted that RFID tags are especially preferred in particular, because their scope of stored information may be much

- 14 -

greater than in a bar code. In addition, in contrast to the bar code, no direct visual contact is necessary to retrieve the information of an RFID tag. Moreover, further information, such as processing of the samples which has already been performed, may also be added to RFID tags.

5

10

15

20

25

30

Figure 9 shows a vertical section through the configuration of at least two racks according to the system based on the sample tubes 2 according to the present invention for transferring sample tubes from one rack to the other. Each of the sample tubes 2 according to the present invention preferably has two parallel ribs 14 on its outer circumference for positioning the sample tubes 2 on protrusions 15 of partition walls 16, which separate the receptacle cavities 3 of a rack 1 from one another, by being snapped in. These ribs 14 are also visible in Figures 1 through 7. Alternatively, each sample tube 2 may also have a horizontally running depression, in which a corresponding protrusion 15 of partition walls 16, which separate the receptacle cavities 3 of a rack 1 from one another, may engage by being snapped in. Such a depression results, for example, from the sixth embodiment shown between the sleeve 9 of the top part 5 of the sample tube 2 and a shoulder at the circumference of the bottom part 8 thereof (cf. Figures 6 and 7). In addition, such a horizontal depression may be provided at almost any point of the sample tube 2 according to the present invention, independently of whether it is implemented in one piece (cf. Figures 1, 2, 4, and 5) or in two pieces (cf. Figures 3, 6, and 7).

A further alternative for positioning the sample tube 2 by being snapped in at a predefined height in a cavity 3 of a rack 1 results in that protrusions on sample tubes 2 may engage in depressions of partition walls (not shown).

An essentially vertically movable manipulator 17 is just pushing one sample tube 2 from the uppermost of three racks 1 into the middle rack in Figure 9. Simultaneously, a manipulator 17, which is also movable essentially vertically, pushes precisely one sample tube 2 from the lowermost of three racks 1 into the middle rack. This is possible because all three compartments 3 of the preferably identically implemented racks 1 are accessible in the same way from above and from below and because the racks 1 may be positioned one above another in a system having multiple sample tubes 2 situated in individual receptacle cavities of racks

1 having an SPS footprint and robotically transportable together with these racks 1 for individually storing and providing multiple samples containing nucleic acid in such a way that the cavities 3 stand one below another in the register. If one of the racks 1 (e.g., the middle rack) is moved between the transfer of the sample tubes 2, which may occur on a stage, for example, each of the sample tubes 2 from the uppermost or lowermost rack 1 may be pushed to any arbitrary cavity position of the middle rack 1, if this position is not yet occupied.

Of course, in a system which only positions two racks 1 one above the other at a time, manipulators 17 may also be used from above, below, or from both sides (not shown). In addition, the application locations of the information 18 may deviate from those shown. Thus, for example, RFID tags may also be attached to the interior of the racks 1, for example, where they may not be damaged by microplate handling robots.

15

10

A combination of the features shown and/or described of the sample tube 2 according to the present invention which is obvious to those skilled in the art is within the scope of the present invention, even if the individual feature combinations are not expressly described in each case.

20

# List of reference numerals:

- 25 1 rack
  - 2 sample tube
  - 3 receptacle cavity
  - 4 inner shoulder
  - 5 clamping body; top part
- 30 6 portion containing DNA sample
  - 7 blade
  - 8 bottom part
  - 9 sleeve
  - 10 lower terminus

20.11,2006 / TM

- 16 -

- 11 outlet capillary
- 12 peripheral droplet barrier
- 13 film
- 5 13' stopper
  - 14 parallel rib
  - 15 protrusion
  - 16 partition wall
  - 17 manipulator
- 10 18 identification
  - 19 holder
  - 20 tool

# What is claimed is:

- A sample tube for storing and providing samples containing nucleic acid,
   wherein the sample tube has an inner shoulder for accommodating and a
   clamping body for clamping a single portion of a sample carrier containing
   at least one DNA sample, the sample carrier being selected from a group
   which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membrane, and separating gels.
  - The sample tube according to Claim 1,
     wherein the portion of the sample carrier contains a single individual DNA sample.

- The sample tube according to Claim 1 or 2,
   wherein the clamping body is implemented to be situated inside the sample tube.
- 20 4. The sample tube according to Claim 3, wherein the clamping body is implemented as ring-shaped, star-shaped, or box-shaped.
- The sample tube according to Claim 1 or 2,
   wherein the sample tube is implemented as essentially cylindrical and has a blade on its top for stamping out a portion of a sample carrier to be accommodated.
- The sample tube according to Claim 1,
   wherein the clamping body is an essentially cylindrical top part of the sample tube, this sample tube additionally comprising a bottom part, which is implemented so it may be plugged together with this top part to form a seal.
  - 7. The sample tube according to Claim 6,

**wherein** the top part has a blade on its lower end and/or the bottom part has a blade on its upper end for stamping out a portion of a sample carrier to be accommodated.

- 5 8. The sample tube according to Claim 6,

  wherein the top part has a sleeve on its lower end or the bottom part has
  a sleeve on its upper end for inserting the particular other part of the sample tube to form a seal.
- The sample tube according to Claim 1 or 6,
   wherein the sample tube has a lower terminus.
  - The sample tube according to Claim 9,
     wherein the lower terminus of the sample tube has an outlet capillary.
  - 11. The sample tube according to Claim 10, wherein the outlet capillary is situated centrally and the lower terminus of the sample tube additionally has a peripheral droplet barrier.
- 20 12. The sample tube according to Claim 1 or 6, characterized in that each sample tube is closed on its top using a film or a stopper.
- 13. A system having multiple sample tubes, which are situated in individual receptacle cavities of racks and are robotically transportable together with these racks, for individually storing and providing multiple samples containing nucleic acid, the preferably 96 or 384 receptacle cavities of the racks and the sample tubes additionally being implemented for the robotic removal of these sample tubes from these receptacle cavities, each sample tube having an inner shoulder for accommodating and a clamping body for clamping a single portion of a sample carrier containing at least one DNA sample, the sample carrier being selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels,

- 19 -

wherein the system comprises least two racks which may be situated one above another and at least one manipulator, whereby the racks may be positioned one above another in the system in such a way that at least a part of their receptacle cavities stand one below another in the register, and whereby a manipulator is implemented to push sample tubes from an upper rack into correspondingly positioned receptacle cavities of a lower rack and/or a manipulator is implemented to push sample tubes from a lower rack into correspondingly positioned receptacle cavities of an upper rack.

- 10 14. The system according to Claim 13, wherein the portion of the sample carrier has a single individual DNA sample.
- 15. The system according to Claim 13,
   which comprises sample tubes according to Claim 2, the racks having an SBS footprint.
- The system according to Claim 13,
   wherein each sample tube has two parallel ribs on its outer circumference
   for positioning the sample tubes on protrusions of partition walls, which separate the receptacle cavities of a racks from one another, by being snapped in.
- 17. The system according to Claim 13,
   25 wherein the manipulator is implemented for simultaneously pushing two or more sample tubes.
- System according to Claim 13,
   wherein the racks comprise an identification, preferably an RFID tag or
   barcode.
  - 19. A use of sample tubes, which are situated in individual receptacle cavities of racks having an SBS footprint and are robotically transportable together therewith, the receptacle cavities of the racks and the sample tubes addi-

10

15

25

30

tionally being implemented for the robotic removal of one or more of the sample tubes from these receptacle cavities; and of sample carriers for storing and providing samples containing nucleic acid, in each case a portion of a sample carrier containing at least one DNA sample being stored in a sample tube and the sample tube being positioned in a receptacle cavity of a rack, after which the sample tubes having the samples containing nucleic acid being provided in a predefined and variable number of preferably 1 through 384 sample tubes, the sample carriers being selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels,

wherein at least two racks are situated one above another in such a way that at least a part of their receptacle cavities stand one below another in the register, and wherein sample tubes from an upper rack are pushed into correspondingly positioned receptacle cavities of a lower rack and/or sample tubes are pushed from a lower rack into correspondingly positioned receptacle cavities of an upper rack, using at least one manipulator.

- 20. The use according to Claim 19,
- wherein the sample tubes having the samples containing nucleic acid areprovided in a predetermined and variable configuration.
  - 21. The use according to Claim 19,

wherein a portion containing at least one sample is stamped out of a sample carrier using a blade, this blade being situated on the top of a sample tube.

22. The use according to Claim 19,

wherein a portion containing at least one sample is stamped out of a sample carrier using a blade, this blade being situated at the lower end of the top part and/or at the upper end of the bottom part of a sample tube.

23. The use according to Claim 19,

**wherein** a portion containing at least one sample is stamped out of a sample carrier using a blade, this blade being situated on a manipulator of a system for storing and providing multiple samples containing nucleic acid.

- 21 -

24. The use according to Claim 19,wherein each sample tube is closed on its top by a film or a stopper.

### Abstract of the Disclosure

5 The present invention relates to a sample tube for storing and providing samples containing nucleic acid, a system having multiple sample tubes (2), which are situated in individual receptacle cavities of racks (1) and are robotically transportable together with these racks (1), for individually storing and providing multiple samples containing nucleic acid, as well as a corresponding use of racks (1) 10 and sample tubes (2). The preferably 96 or 384 receptacle cavities (3) of the rack (1), which is preferably provided with an SBS footprint, and the sample tubes (2) are additionally implemented for the robotic removal of the sample tubes (2) from these receptacle cavities (3). The sample tubes (2) according to the present invention are characterized in that they have an inner shoulder (4) for accommodating and a clamping body (5) for clamping a single portion (6), 15 containing at least one, preferably individual DNA sample, of a sample carrier, the sample carrier being selected from a group which comprises FTA paper, filter papers, cellulose membranes, and separating gels.

20

(Figure 9)

