



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 28 390 T2** 2006.08.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 075 328 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 28 390.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/09343**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 920 156.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/057561**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.08.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **B01L 7/00** (2006.01)  
**G01N 35/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**83927 P**                      **01.05.1998**                      **US**

(73) Patentinhaber:

**Gen-Probe Inc., San Diego, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Viering, Jentschura & Partner, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**AMMANN, G., Kelly, Longmont, US; BURNS, E.,  
Ralph, Boulder, US; HANSBERRY, V., Ernest,  
Evergreen, US; HORNER, A., Glenn, Boulder, US;  
JAKUB, A., Cheryl, Golden, US; KLING, E., John,  
Boulder, US; NIEGLOS, J., Donald, Superior, US;  
SCHNEIDER, E., Robert, Louisville, US; SMITH, J.,  
Robert, Louisville, US**

(54) Bezeichnung: **AUTOMATISIERTES DIAGNOSTISCHES ANALYSEVERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### 1. Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen automatisierten Analysator zur gleichzeitigen Durchführung einer Vielzahl von diagnostischen Assays.

### 2. Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Diagnostische Assays werden in der klinischen Diagnose und in der Forschung der Gesundheitswissenschaften häufig benutzt, um das Vorliegen oder die Menge von biologischen Antigenen, Zellabnormitäten, Krankheitszuständen und mit einer Krankheit verbundenen Pathogenen, einschließlich Parasiten, Pilzen, Bakterien und Viren, die in einem Wirtsorganismus oder einer Probe vorliegen können, nachzuweisen oder zu quantifizieren. Wo ein diagnostischer Assay die Quantifizierung ermöglicht, sind die Anwender besser in der Lage das Ausmaß der Infektion oder Krankheit einzuschätzen und den zeitlichen Verlauf des Krankheitszustandes zu bestimmen. Im Allgemeinen basieren diagnostische Assays entweder auf dem Nachweis von Antigenen (Immunoassays) oder Nukleinsäuren (Assays auf Nukleinsäurebasis), die zu einem entsprechenden Organismus oder Virus von Interesse gehören.

**[0003]** Assays auf Nukleinsäurebasis beinhalten im Allgemeinen mehrere Schritte, die zum Nachweis oder der Quantifizierung von einer oder mehreren Ziel-Nukleinsäuresequenzen, die spezifisch für den entsprechenden Organismus oder Virus sind, in einer Probe führen. Die Ziel-Nukleinsäuresequenz kann ebenfalls für eine zu bestimmende Gruppe von Organismen oder Viren spezifisch sein, wobei die Gruppe durch wenigstens eine gemeinsame Nukleinsäuresequenz, die allen Mitgliedern der Gruppe gemein ist, definiert wird und die spezifisch für die Gruppe in der getesteten Probe ist. Der Nachweis von einzelnen oder Gruppen von Organismen und Viren unter Verwendung von Verfahren auf Nukleinsäurebasis ist vollständig von Kohne, US-Patent Nr. 4,851,330 und Hogan, US-Patent Nr. 5,541,551 beschrieben worden.

**[0004]** Der erste Schritt in einem Assay auf Nukleinsäurebasis ist es, eine Sonde zu entwerfen, die unter stringenten Hybridisierungsbedingungen Spezifität für eine Nukleinsäuresequenz, die zu einem entsprechenden Organismus oder Virus gehört, zeigt. Während Assays auf Nukleinsäurebasis ausgelegt werden können, um entweder Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA) nachzuweisen, ist ribosomale RNA (rRNA) oder das rRNA kodierende Gen (rDNA) üblicherweise die bevorzugte Nukleinsäure für den Nachweis eines prokaryotischen oder eukaryotischen Organismus in einer Probe. Ribosomale RNA-Zielsequenzen werden aufgrund ihrer re-

lativen Häufigkeit in Zellen und weil rRNA Bereiche mit Sequenzvariabilitäten enthält, die genutzt werden können, um Sonden zu entwickeln, die in der Lage sind sogar zwischen eng verwandten Organismen zu unterscheiden, bevorzugt. (Ribosomale RNA ist die Hauptstrukturkomponente des Ribosoms, das der Ort der Proteinsynthese in einer Zelle ist). Viren, die keine rRNA enthalten, und zelluläre Veränderungen werden oft am besten durch das Targeting einer DNA, RNA oder Boten-RNA (mRNA)-Sequenz, die ein Nukleinsäurezwischenprodukt ist, das verwendet wird, um ein Protein zu synthetisieren, nachgewiesen. Wenn das Ziel des nukleinsäurebasierten Assays der Nachweis einer genetischen Abnormität ist, werden die Sonden in der Regel entworfen, um identifizierbare Veränderungen im genetischen Code, wie z.B. das abnorme Philadelphia-Chromosom, das mit chronischer myelozytischer Leukämie, siehe z.B. Stephenson et al., US-Patent Nr. 4,681,840, verbunden ist, zu detektieren.

**[0005]** Wenn man einen nukleinsäurebasierten Assay durchführt, ist eine Präparation der Probe notwendig, um die Ziel-Nukleinsäure, die in der Probe vorliegen kann, freizusetzen und zu stabilisieren. Die Probenpräparation kann ebenfalls dazu dienen, eine Nuklease-Aktivität zu eliminieren und potentielle Inhibitoren der Nukleinsäureamplifikation (siehe unten) oder des Nachweises von Ziel-Nukleinsäuren zu entfernen oder inaktivieren. Siehe z.B. Ryder et al., US-Patent Nr. 5,639,599, das Verfahren zur Herstellung von Nukleinsäuren für die Amplifikation, einschließlich der Verwendung von komplexierenden Mitteln, die in der Lage sind Eisenionen zu komplexieren, die durch lysierte rote Blutzellen eingebracht werden, offenbart. Das Verfahren zur Probenpräparation kann variieren und hängt teilweise von der Art der Probe die untersucht wird ab (z.B. Blut, Urin, Stuhlgang, Eiter oder Sputum). Wenn Ziel-Nukleinsäuren aus einer Population weißer Blutzellen, die in einer verdünnten oder unverdünnten Gesamtblutprobe vorliegen, extrahiert werden, folgt im allgemeinen ein differenzielles Lyseverfahren. Siehe z.B. Ryder et al., Europäische Patentanmeldung Nr. 93304542.9 und Europäische Patentveröffentlichung Nr. 0547267. Differenzielle Lyseverfahren sind im Stand der Technik gut bekannt und sind entworfen worden, um spezifisch Nukleinsäuren aus weißen Blutkörperchen zu isolieren, während sie das Auftreten oder die Aktivität von Produkten roter Blutkörperchen, wie z.B. Häm, das die Amplifikation oder den Nachweis von Nukleinsäuren stören kann, begrenzen oder ausschließen.

**[0006]** Bevor oder nachdem die extrahierte Nukleinsäure einer Sonde ausgesetzt wird, kann die Ziel-Nukleinsäure durch Ziel-Einfang Mittel entweder direkt oder indirekt durch Verwendung einer „Einfangsonde“, die an einen Träger, wie z.B. ein magnetisches Kügelchen, gebunden ist, immobilisiert werden. Bei-

spiele für Verfahren zum Einfangen eines Ziels werden von Ranki et al., US-Patent Nr. 4,486,539 und Stabinsky, US-Patent Nr. 4,751,177 beschrieben. Ziel-Einfangsonden sind im allgemeinen kurze Sequenzen von Nukleinsäuren (d.h. Oligonukleotide), die unter stringenten Hybridisierungsbedingungen in der Lage sind, an eine Nukleinsäuresequenz, die auch die Zielsequenz beinhaltet, zu hybridisieren. Magnete in unmittelbarer Nähe des Reaktionsgefäßes werden verwendet, um das magnetische Kügelchen an die Seite des Gefäßes zu ziehen und dort zu halten. Wenn die Ziel-Nukleinsäure somit einmal immobilisiert ist, kann die hybridisierte Nukleinsäure von nicht-hybridisierter Nukleinsäure durch das Absaugen der Flüssigkeit aus dem Reaktionsgefäß und die optionale Durchführung eines oder mehrerer Waschschriffe getrennt werden.

**[0007]** In den meisten Fällen ist es wünschenswert, die Zielsequenz durch Verwendung eines von mehreren Verfahren zur Nukleinsäureamplifikation, die im Stand der Technik gut bekannt sind, zu amplifizieren. Die Nukleinsäureamplifikation ist insbesondere die enzymatische Synthese von Nukleinsäureamplikons (Kopien), die eine Sequenz enthalten, die komplementär zu der Nukleinsäuresequenz ist, die amplifiziert wird. Beispiele von Verfahren zur Nukleinsäureamplifikation, die im Stand der Technik durchgeführt werden, beinhalten die Polymerasekettenreaktion (PCR), die Strangverdrängungs-Amplifikation (SDA), die Ligasekettenreaktion (LCR) und die Transkriptions-verbundene Amplifikation (TAA). Die Nukleinsäureamplifikation ist besonders vorteilhaft, wenn die Menge der Zielsequenz, die in einer Probe vorliegt, sehr niedrig ist. Durch Amplifizieren der Zielsequenzen und Nachweis des synthetisierten Amplikons kann die Empfindlichkeit eines Assays extrem verbessert werden, da zu Beginn des Assays weniger Zielsequenzen benötigt werden, um den Nachweis der Nukleinsäure in der Probe, die zu dem Organismus oder Virus von Interesse gehört, besser sicherzustellen.

**[0008]** Verfahren der Nukleinsäureamplifikation sind vollständig in der Literatur beschrieben. PCR Amplifikation zum Beispiel wird von Mullis et al. in den US-Patenten Nr. 4,683,195, 4,683,202 und 4,800,159 und in *Methods in Enzymology*, 155: 335–350 (1987) beschrieben. Beispiele für SDA können bei Walker, *PCR Methods and Applications*, 3: 25–30 (1993), Walker et al. in *Nucleic Acids Res.*, 20: 1691–1996 (1992) und *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89: 392–396 (1991) gefunden werden. LCR wird in den US-Patenten Nr. 5,427,930 und 5,686,272 beschrieben. Und verschiedene TAA-Formate werden in Publikationen wie z.B. Burg et al. in US-Patent Nr. 5,437,990; Kacian et al. in den US-Patenten Nr. 5,399,491 und 5,554,516; und Gingeras et al. in der internationalen Anmeldung Nr. PCT/US87/01966, der internationalen Veröffentlichung Nr. WO

88/01302, der internationalen Anmeldung Nr. PCT/US88/02108 und der internationalen Veröffentlichung Nr. WO 88/10315 bereitgestellt.

**[0009]** Der Nachweis einer Ziel-Nukleinsäuresequenz erfordert die Verwendung einer Sonde mit einer Nukleotidbasensequenz, die im wesentlichen zu der Zielsequenz oder alternativ ihrem Amplikon komplementär ist. Unter selektiven Assay-Bedingungen wird die Sonde in einer Weise an die Zielsequenz oder ihr Amplikon hybridisiert, die es dem Anwender ermöglicht, das Vorhandensein der Zielsequenz in der Probe nachzuweisen. Wirkungsvolle Sonden werden entworfen, um eine unspezifische Hybridisierung mit einer Nukleinsäuresequenz, die den Nachweis des Vorhandenseins der Zielsequenz stören würde, zu verhindern. Die Sonden können einen für den Nachweis geeigneten Marker beinhalten, wobei der Marker zum Beispiel ein radioaktiver Marker, ein fluoreszierender Farbstoff, Biotin, ein Enzym oder eine chemilumineszierende Verbindung ist. Chemilumineszierende Verbindungen beinhalten Acridiniumester, die in einem Hybridisierungsschutz-Assay (HPA) verwendet und dann mit einem Luminometer nachgewiesen werden können. Beispiele für chemilumineszierende Verbindungen und Verfahren zur Markierung von Sonden mit chemilumineszierenden Verbindungen können in Arnold et al., US-Patent Nr. 4,950,613, 5,185,439 und 5,585,481; und in Campbell et al., US-Patent Nr. 4,946,958, gefunden werden.

**[0010]** HPA ist ein Nachweisverfahren, das auf einer differentiellen Hydrolyse basiert, die den speziellen Nachweis der Acridiniumester-markierten Sonde, die an die Zielsequenz oder ein Amplikon davon hybridisiert ist, erlaubt. HPA wird im Detail von Arnold et al. in den US-Patenten Nr. 5,283,174 und 5,639,599 beschrieben. Diese Form des Nachweises erlaubt es, hybridisierte Sonden von nicht-hybridisierten Sonden in Lösung zu unterscheiden und beinhaltet sowohl einen Hybridisierungsschritt als auch einen Selektionsschritt. Im Hybridisierungsschritt wird ein Überschuss der Acridiniumester-markierten Sonde in das Reaktionsgefäß gegeben, so dass sie an die Zielsequenz oder ihr Amplikon binden kann. Im Anschluss an den Hybridisierungsschritt wird der Marker, der mit einer nicht-hybridisierten Sonde assoziiert ist, im Selektionsschritt durch Zugabe eines Alkalireagenzes nicht-chemilumineszierend gemacht. Das Alkalireagenz hydrolysiert spezifisch nur den Acridiniumester-Marker, der mit der unhybridisierten Sonde assoziiert ist, wobei der Acridiniumester der Sonde:Ziel-Hybrids intakt und nachweisbar bleibt. Die Chemilumineszenz des Acridiniumesters der hybridisierten Sonde kann dann unter Verwendung eines Luminometers gemessen und das Signal in relativen Lichteinheiten (RLU) ausgedrückt werden.

**[0011]** Nachdem der Assay auf Nukleinsäurebasis

durchgeführt wurde und um die mögliche Kontamination von folgenden Amplifikationsreaktionen zu vermeiden, kann die Reaktionsmischung mit einem deaktivierenden Reagenz, welches Nukleinsäuren und verwandte Amplifikationsprodukte im Reaktionsgefäß zerstört, behandelt werden. Solche Reagenzien können Oxidationsmittel, Reduktionsmittel und reaktive Chemikalien, welche die primäre chemische Struktur der Nukleinsäure modifizieren, beinhalten. Diese Reagenzien arbeiten, indem sie Nukleinsäuren gegenüber einer Amplifikationsreaktion inert machen, ungeachtet dessen ob die Nukleinsäure RNA oder DNA ist. Beispiele solcher chemischer Mittel beinhalten Lösungen von Natriumhypochlorit (Bleiche), Lösungen von Kaliumpermanganat, Ameisensäure, Hydrazin, Dimethylsulfat und ähnliche Verbindungen. Weitere Details des Deaktivierungsprotokolls können in Dattagupta et al., US-Patent Nr. 5,612,200, gefunden werden.

**[0012]** Die Komplexität und Anzahl der Verfahrensschritte, die mit einem auf Nukleinsäure basierenden Assay verbunden sind, führen, wenn sie manuell ausgeführt werden, zu möglichen Anwendungsfehlern, der Pathogen-Aussetzung und zur Kreuzkontamination zwischen Assays. Der Anwender muss, wenn er eine manuelle Arbeitsweise verwendet, die Testproben, Reagenzien, Abfallbehälter, Assaybehälter, Pipettenspitzen, Saugvorrichtung, Abgabevorrichtung und magnetische Gestelle zum Ausführen des Ziel-Einfangens sicher und in geeigneter Weise nebeneinander stellen, wobei er besonders vorsichtig sein muss, die Gestelle, Testproben, Assaybehälter und damit verbundenen Spitzen nicht zu verwechseln oder irgendwelche Röhrchen, Spitzen, Behälter oder Instrumente umzustoßen. Zusätzlich muss der Anwender die Absaug- und Zugabeschritte sorgfältig mit in der Hand gehaltenen, nicht fixierten Instrumenten in einer Weise ausführen, die präzise Ausführung erfordert, um unerwünschten Kontakt zwischen den Assaybehältern, Aerosolbildung oder Absaugen von magnetischen Teilchen oder anderen Substraten, die im Ziel-Einfang-Assay verwendet werden, zu vermeiden. Als weitere Vorsichtsmaßnahme wird das magnetische Feld in einem manuell durchgeführten Ziel-Einfang-Assay oft nur auf einer Seite der Assaybehälter verwendet, so dass Flüssigkeiten durch die Pipettenspitze, die entlang der gegenüberliegenden Seite der Assaybehälter eingeführt wurde, abgesaugt werden können. Obwohl die Verwendung eines magnetischen Feldes auf nur einer Seite der Assaybehälter ein weniger wirksames Mittel zur Durchführung des Ziel-Einfang-Assay ist, ist es ausgelegt zu verhindern, dass magnetische Teilchen aufgrund von Ungenauigkeiten des Anwenders unnötigerweise eingesaugt werden.

**[0013]** Es besteht ein Bedarf für einen automatisierten diagnostischen Analysator, der viele der Probleme berücksichtigt, die mit manuellen Ansätzen zum

Durchführen von Assays auf Nukleinsäurebasis verbunden sind. Insbesondere können durch die Automatisierung der verschiedenen Verfahrensschritte eines nukleinsäurebasierten Assays wesentliche Vorteile, die die Verringerung des Risikos von Anwenderfehlern, Pathogen-Aussetzung, Kontamination und Verschütten und gleichzeitig die deutliche Steigerung der Durchsatzleistung einschließen, realisiert werden. Das Automatisieren von Arbeitsschritten eines nukleinsäurebasierten Assays wird auch die Menge an Schulungen, die für Anwender nötig sind, verringern und die Verletzungsquellen, die manuellen Anwendungen mit großem Durchsatz zuzuschreiben sind, praktisch beseitigen.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0014]** Den oben beschriebenen Bedürfnissen wird durch einen automatisierten klinischen Analysator Rechnung getragen, der in Übereinstimmung mit Aspekten der vorliegenden Erfindung konstruiert ist und betrieben wird. Allgemein fasst der automatisierte klinische Analysator den Betrieb von verschiedenen automatisierten Stationen oder Modulen, die an der Durchführung eines oder mehrerer Assays mit einer Vielzahl von in Reaktionsgefäßen enthaltenen Reaktionsmischungen beteiligt sind, zusammen und koordiniert diese.

**[0015]** Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zum Isolieren und Amplifizieren einer Ziel-Nukleinsäuresequenz, die in einer flüssigen Probe vorliegen kann, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

- a) Kombinieren eines festen Trägermaterials und einer flüssigen Probe in einem Reaktionsgefäß eines Reaktionsbehälters über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um eine Ziel-Nukleinsäure, welche die Zielsequenz enthält, auf dem festen Trägermaterial immobilisieren zu lassen;
- b) Isolieren des festen Trägermaterials von anderem Material, das in der Probe vorhanden ist in einer Trennstation;
- c) Reinigen der Ziel-Nukleinsäure in der Trennstation durch das Trennen der flüssigen Probe von dem festen Trägermaterial und einmaliges oder mehrmaliges Waschen des festen Trägermaterials mit einem Waschpuffer;
- d) Transportieren des Reaktionsbehälters von der Trennstation zu einer Amplifizierungsinkubationsstation unter Verwendung eines rotierbar befestigten Transportmechanismus, der ausgebildet und angeordnet ist, um den Reaktionsbehälter aus der Trennstation zu holen und in die Amplifizierungsinkubationsstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt, wobei

die Amplifizierungsin­kubationsstation einen oder mehrere temperaturgeregelte Inkubatoren um­fasst;

e) Inkubieren der Inhalte der Reaktionsgefäße, in die ein oder mehrere Amplifikationsreagenzien gegeben worden sind, in der Amplifizierungsin­kubationsstation über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um die Zielsequenz amplifizieren zu lassen, wobei die Trenn- und Amplifizierungsin­kubationsstationen in einem Gehäuse enthalten sind, und wobei jeder der Kombinations-, Isolations-, Reinigungs-, Trans­port- und Inkubationsschritte automatisiert ist.

**[0016]** In einer bevorzugten Ausführungsform um­fasst das oben beschriebene Verfahren ferner den Schritt des Zugebens einer Sonde zu dem Reaktions­gefäß über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um die Probe an die Zielsequenz oder ein Amplikon davon hybridisieren zu las­sen.

**[0017]** In einer bevorzugteren Ausführungsform, schließt die Sonde einen nachweisbaren Marker, vor­zugsweise einen fluoreszierenden Farbstoff oder eine chemolumineszente Verbindung, ein.

**[0018]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das oben beschriebene Verfahren ferner den Schritt des Nachweises der An- oder Abwesenheit der an die Zielsequenz oder ein Amplikon davon hybridisier­ten Sonde, als Hinweis auf die An- oder Abwesenheit von Mitgliedern der Zielgruppe von Organismen oder Viren in der flüssigen Probe, wobei die Zielgruppe aus mindestens einem Organismus oder Virus be­steht.

**[0019]** In einer bevorzugten Ausführungsform um­fasst der oben beschriebene Nachweisschritt das Be­stimmen der Menge an Licht, die von dem Reaktions­gefäß emittiert wird, als Hinweis auf die An- oder Abwesenheit von Mitgliedern der Zielgruppe von Orga­nismen oder Viren in der flüssigen Probe und das an­schließende Bestimmen der Menge an Mitgliedern der Zielgruppe von Organismen oder Viren in der flüssigen Probe.

**[0020]** In einer bevorzugteren Ausführungsform um­fasst das oben beschriebene Verfahren ferner den Schritt des Transportierens des Reaktionsgefäßes von der Amplifizierungsin­kubationsstation zu einer Hybridisierungsin­kubationsstation innerhalb des Ge­häuses vor dem Zugeben der Sonde zu dem Reakti­onsgefäß, wobei die Hybridisierungsin­kubationssta­tion einen oder mehrerer temperaturgeregelte Inkuba­toren umfasst, und wobei der Schritt des Transportie­rens des Reaktionsbehälters von der Amplifizie­rungsin­kubationsstation zu der Hybridisierungsin­kubationsstation automatisiert ist und durch Verwen­dung eines drehbar befestigten Transportmechani­

smus durchgeführt wird, der ausgebildet und angeord­net ist, um den Reaktionsbehälter aus der Trennsta­tion zu holen und in die Amplifizierungsin­kubationsstation zu transportieren, wobei der Transportmecha­nismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Be­hälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahr­baren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt.

**[0021]** In besagter Ausführungsform, wird die Son­de vorzugsweise nach dem Transportieren des Re­aktionsbehälters von der Amplifizierungsin­kubationsstation zu der Hybridisierungsin­kubationsstation zu dem Reaktionsgefäß zugegeben.

**[0022]** Des Weiteren bezieht sich die Erfindung auf das oben beschriebene Verfahren, das ferner vor dem Nachweisschritt das Transportieren des Reakti­onsbehälters von der Hybridisierungsin­kubationsstation zu einer Nachweisstation innerhalb des Gehäuses umfasst, wobei die Anwesenheit oder Menge an hybridisierter Sonde in der Nachweisstation bestimmt wird, und wobei der Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Hybridisierungsin­kubationsstation zu der Nachweisstation automatisiert ist und durch Verwendung eines drehbar befestigten Transportmechanismus durchgeführt wird, der aus­gebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehäl­ter aus der Hybridisierungsin­kubationsstation zu ho­len und in die Nachweisstation zu transportieren, wo­bei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe defi­niert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt. In einer Aus­führungsform schließt die Nachweisstation ein Lumi­nometer für das Bestimmen der Lichtmenge, die von den Inhalten des Reaktionsgefäßes emittiert wird, ein.

**[0023]** In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das oben erwähnte Verfahren fer­ner den Schritt des Erhörens oder Erniedrigens der Temperatur der Inhalte des Reaktionsgefäßes vor dem Transportieren des Reaktionsbehälters zu der Amplifizierungsin­kubationsstation oder zu mindes­ten einer der Amplifizierungs- und Hybridisierungsin­kubationsstationen.

**[0024]** In einer weiteren Ausführungsform schließt die vorliegenden Erfindung das oben beschriebene Verfahren ein, das ferner den Schritt des Zugebens eines deaktivierenden Reagenzes zum Zerstören der Nukleinsäuren, die in dem Reaktionsgefäß vorhan­den sind, zu dem Reaktionsgefäß, umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das deakti­vierende Reagenz ein chemisches Agens, das aus der Gruppe, die aus Lösungen von Kaliumpermanga­nat, Ameisensäure, Lösungen von Natriumhypochlo­rit, Hydrazin und Dimethylsulfat besteht, ausgewählt wird.

**[0025]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Verfahren gemäß der Erfindung ferner den Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Nachweisstation zu einer Deaktivierungsstation innerhalb des Gehäuses vor dem Zugeben des deaktivierenden Reagenz zu dem Reaktionsbehälter, wobei der Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Nachweisstation zu der Deaktivierungsstation automatisiert ist und durch Verwendung eines drehbar befestigten Transportmechanismus durchgeführt wird, der ausgebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehälter aus der Nachweisstation zu holen und in die Deaktivierungsstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das feste Trägermaterial ein magnetisch ansprechendes Partikel, an das ein Polynukleotid gebunden ist. Vorzugsweise wird die Ziel-Nukleinsäure vor der Immobilisierung der Ziel-Nukleinsäure auf dem festen Träger an eine Einfangssonde hybridisiert. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die flüssige Probe während des Trennschritts einem magnetischen Feld ausgesetzt.

**[0026]** In einer anderen Ausführungsform der Erfindung umfasst der Reaktionsbehälter eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen, die als fest eingebaute Anordnung ausgestaltet sind, wobei jedes der Reaktionsgefäße die gleiche oder eine unterschiedliche flüssige Probe für die gleichzeitige Trennung und Amplifizierung der gleichen oder unterschiedlichen Zielsequenzen, die in den flüssigen Proben der Reaktionsgefäße vorhanden sein können, enthält.

**[0027]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf das oben beschriebene Verfahren, wobei das Gehäuse eine geschlossene, frei stehende Analysatoreinheit bestimmt.

**[0028]** Weitere Ziele, Merkmale und Eigenschaften der vorliegenden Erfindung, einschließlich der Verfahren zum Betrieb und der Funktion und der Wechselbeziehung der Strukturelemente, werden bei Berücksichtigung der folgenden Beschreibung und der angehängten Ansprüche unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen, die alle einen Teil dieser Offenbarung bilden, deutlich, wobei gleiche Bezugszeichen korrespondierende Teile in den verschiedenen Figuren bezeichnen.

#### Beschreibung der Zeichnungen

**[0029]** [Fig. 1](#) ist eine perspektivische Darstellung eines automatisierten nukleinsäurebasierten diagnostischen Analysators gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

**[0030]** [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Darstellung des strukturellen Rahmens des Analysators;

**[0031]** [Fig. 3](#) ist ein Grundriss eines Teils einer Assay-Verarbeitungsplattform des Analysators;

**[0032]** [Fig. 4](#) ist eine Explosionsdarstellung der Assay-Verarbeitungsplattform;

**[0033]** [Fig. 5](#) ist ein Grundriss eines Probenringes und eines Rades für Pipettenspitzen der Assay-Verarbeitungsplattform des Analysators;

**[0034]** [Fig. 6](#) ist eine perspektivische Darstellung, die den Probenring und das Rad für die Pipettenspitzen zeigt;

**[0035]** [Fig. 6A](#) ist eine Darstellung eines Teilquerschnitts entlang der Linie 6A-6A in [Fig. 5](#);

**[0036]** [Fig. 7](#) ist eine perspektivische Darstellung eines mehrachsigen Mischers der Verarbeitungsplattform des Analysators;

**[0037]** [Fig. 8](#) ist ein Grundriss des mehrachsigen Mischers;

**[0038]** [Fig. 9](#) ist eine Seitenansicht des mehrachsigen Mischers;

**[0039]** [Fig. 10](#) ist ein Grundriss des mehrachsigen Mischers mit Behälterhaltern und einer davon entfernten Drehtellerabdeckung;

**[0040]** [Fig. 11](#) ist eine Querschnittsdarstellung des mehrachsigen Mischers, die in Richtung 11-11 in [Fig. 10](#) aufgenommen worden ist;

**[0041]** [Fig. 12](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Antriebsbaugruppe des mehrachsigen Mischers;

**[0042]** [Fig. 13](#) ist eine perspektivische Darstellung eines Transportmechanismus der Verarbeitungsplattform des Analysators;

**[0043]** [Fig. 14](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Stellhakenbefestigungsplatte und eines Stellhakenantriebs des Transportmechanismus, mit dem Stellhakenelement mit einem Reaktionsgefäß in Eingriff und in einer zurückgezogenen Position;

**[0044]** [Fig. 15](#) ist die gleiche Darstellung wie in [Fig. 14](#), mit der Ausnahme, dass das Stellhakenelement in der ausgefahrenen Position vorliegt;

**[0045]** [Fig. 16](#) ist eine Explosionsdarstellung des Transportmechanismus;

**[0046]** [Fig. 17](#) ist eine Seitenansicht einer Tempera-

turanstiegsstation der Verarbeitungsplattform des Analysators;

[0047] [Fig. 18](#) ist eine Vorderansicht der Temperaturanstiegsstation;

[0048] [Fig. 19](#) ist eine perspektivische Darstellung eines drehbaren Inkubators der Verarbeitungsplattform des Analysators;

[0049] [Fig. 20](#) ist eine Explosionsdarstellung eines Teils eines Gehäuses und von Schließmechanismen für Zugangsöffnungen entsprechend einer ersten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0050] [Fig. 21](#) ist eine Teilansicht eines Schrägscheiben-Linearmischers des drehbaren Inkubators, dargestellt im Eingriff mit dem Reaktionsgefäß, das in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators verwendet wird;

[0051] [Fig. 22](#) ist eine Explosionsdarstellung der ersten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0052] [Fig. 23](#) ist eine perspektivische Darstellung des drehbaren Inkubators entsprechend einer zweiten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0053] [Fig. 23A](#) ist eine Explosionsdarstellung der zweiten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0054] [Fig. 23B](#) ist eine Teilexplosionsdarstellung eines Schließmechanismus einer Zugangsöffnung der zweiten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0055] [Fig. 23C](#) ist eine Explosionsdarstellung eines Gefäß-Träger-Karussells der zweiten Ausführungsform des drehbaren Inkubators;

[0056] [Fig. 24](#) ist eine perspektivische Darstellung einer magnetischen Trenn-Waschstation der Verarbeitungsplattform des Analysators mit einer davon entfernten Seitenplatte;

[0057] [Fig. 25](#) ist ein transversaler Teilquerschnitt der magnetischen Trenn-Waschstation;

[0058] [Fig. 25A](#) ist ein transversaler Teilquerschnitt der Spitze eines Ansaugröhrchens der magnetischen Trenn-Waschstation mit einer kontaminations-limitierenden kleinen Spitze, die an ihrem Ende getragen wird;

[0059] [Fig. 26](#) ist eine Explosionsdarstellung einer Gefäß-Trägereinheit, einer Orbitalmischerbaugruppe und einer Trennplatte der magnetischen Trenn-Waschstation;

[0060] [Fig. 27](#) ist eine Darstellung eines Teilquer-

schnitts einer Waschpuffer-Dispensionsdüse, eines Ansaugröhrchens mit einer Kontaminations-limitierenden kleinen Spitze im Eingriff mit einem Ende davon und einer Gefäß-Trägereinheit der magnetischen Trenn-Waschstation, wobei ein in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators verwendetes Reaktionsgefäß der Mehrfachröhrcheneinheit, das von der Gefäß-Trägereinheit getragen wird und das Ansaugröhrchen und die Kontaminations-limitierende kleine Spitze, die in ein Reaktionsgefäß der Mehrfachröhrcheneinheit eingebracht ist, dargestellt wird;

[0061] [Fig. 28](#) ist eine Darstellung eines Teilquerschnitts der Waschpuffer-Dispensionsdüse, des Ansaugröhrchens und der Gefäß-Trägereinheit der magnetischen Trenn-Waschstation, wobei die Mehrfachröhrcheneinheit, die von der Gefäß-Trägereinheit getragen wird, und das Ansaugröhrchen im Eingriff mit der Kontaminations-limitierenden kleinen Spitze stehend, die in einer Kontaminations-limitierenden Element-Haltestruktur der Mehrfachröhrcheneinheit gehalten wird, dargestellt wird;

[0062] [Fig. 29A–Fig. 29D](#) zeigen einen Querschnitt einer ersten Ausführungsform einer Ablöseöffnung für kleine Spitzen einer kleinen Spitzen-Abstreifplatte der magnetischen Trenn-Waschstation und einen Ablösevorgang einer kleinen Spitzen mittels der Ablöseöffnung für kleine Spitzen;

[0063] [Fig. 30A–Fig. 30D](#) zeigen einen Querschnitt einer zweiten Ausführungsform einer Ablöseöffnung für kleine Spitzen und einen Ablösevorgang einer kleinen Spitze mittels der Ablöseöffnung für kleine Spitzen;

[0064] [Fig. 31A](#) zeigt einen Grundriss einer dritten Ausführungsform einer Ablöseöffnung für kleine Spitzen einer Abstreifplatte für kleine Spitzen der magnetischen Trenn-Waschstation;

[0065] [Fig. 31B–Fig. 31C](#) zeigen einen Querschnitt der dritten Ausführungsform der Ablöseöffnung für kleine Spitzen und einen Ablösevorgang einer kleinen Spitzen mittels der Ablöseöffnung für kleine Spitzen;

[0066] [Fig. 32](#) ist eine perspektivische Darstellung eines Orbitalmischers, von dem eine Frontplatte entfernt worden ist;

[0067] [Fig. 33](#) ist eine Explosionsdarstellung des Orbitalmischers der Verarbeitungsplattform des Analysators;

[0068] [Fig. 34](#) ist eine Grundrissaufsicht des Orbitalmischers;

[0069] [Fig. 35](#) ist eine perspektivische Aufsicht auf eine Reagenz-Kühlkassette der Verarbeitungsplat-

form des Analysators;

[0070] [Fig. 36](#) ist eine perspektivische Aufsicht auf eine Reagenz-Kühlkassette mit dem davon entfernten Behälterträger;

[0071] [Fig. 37](#) ist eine Grundrissunteransicht der Reagenz-Kühlkassette;

[0072] [Fig. 38](#) ist eine Explosionsdarstellung der Reagenz-Kühlkassette;

[0073] [Fig. 39](#) ist eine perspektivische Aufsicht auf den modularen Behälterträger der Reagenz-Kühlkassette;

[0074] [Fig. 40](#) ist eine perspektivische Darstellung einer ersten Ausführungsform eines Luminometers der Verarbeitungsplattform des Analysators;

[0075] [Fig. 41](#) ist eine teilweise Explosionsdarstellung des Luminometers der ersten Ausführungsform;

[0076] [Fig. 42A](#) ist eine perspektivische Teilansicht eines Transportmechanismus für Gefäße der ersten Ausführungsform des Luminometers;

[0077] [Fig. 42B](#) ist eine Seitenansicht des Transportmechanismus für Gefäße der ersten Ausführungsform des Luminometers;

[0078] [Fig. 42C](#) ist eine Draufsicht auf den Transportmechanismus für Gefäße der ersten Ausführungsform des Luminometers;

[0079] [Fig. 43](#) ist eine Abrissdarstellung der zweiten Ausführungsform des Luminometers;

[0080] [Fig. 44](#) ist eine Explosionsdarstellung einer Türbaugruppe für eine Mehrfachröhrcheneinheit des Luminometers der zweiten Ausführungsform;

[0081] [Fig. 45](#) ist eine Explosionsdarstellung einer Schließbaugruppe für eine Photosensorblende des Luminometers der zweiten Ausführungsform;

[0082] [Fig. 45A](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Lochblende der Schließbaugruppe des Luminometers der zweiten Ausführungsform;

[0083] [Fig. 46](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Aufnahmebehälter-Positionierbaugruppe des Luminometers der zweiten Ausführungsform, die einen Aufnahmebehälter-Positionierer, der innerhalb eines Rahmen des Aufnahmebehälter-Positionierers angeordnet ist, beinhaltet;

[0084] [Fig. 47](#) ist eine perspektivische Darstellung des Aufnahmebehälter-Positionierers;

[0085] [Fig. 48](#) ist eine Seitenansicht der Aufnahmebehälter-Positionierbaugruppe;

[0086] [Fig. 49](#) ist eine perspektivische Darstellung, welche den Aufnahmebehälter-Positionierer der Aufnahmebehälter-Positionierbaugruppe im Betrieb darstellt, wie er eine Mehrfachröhrcheneinheit, die in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators verwendet wird, ergriffen hat;

[0087] [Fig. 50](#) ist eine perspektivische Darstellung eines Transportmechanismus einer Mehrfachröhrcheneinheit des Luminometers der zweiten Ausführungsform;

[0088] [Fig. 51](#) ist eine perspektivische Teildarstellung, welche den Transporter einer Mehrfachröhrcheneinheit und die Antriebswelle des Transporters der Mehrfachröhrcheneinheit des Luminometers darstellt;

[0089] [Fig. 52](#) ist eine perspektivische Darstellung eines unteren Chassis des Analysators der vorliegenden Erfindung;

[0090] [Fig. 53](#) ist eine perspektivische Darstellung der rechten Schublade des unteren Chassis;

[0091] [Fig. 54](#) ist eine perspektivische Darstellung der linken Schublade des unteren Chassis;

[0092] [Fig. 55](#) ist eine perspektivische Darstellung eines Probenröhrchenkorbes, wie es in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators verwendet wird;

[0093] [Fig. 56](#) ist eine Grundrissdraufsicht des Probenröhrchenkorbes;

[0094] [Fig. 57](#) ist ein Teilquerschnitt des Probenröhrchenkorbes durch die Linie „57-57“ in [Fig. 55](#);

[0095] [Fig. 58](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Mehrfachröhrcheneinheit, wie sie in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators verwendet wird;

[0096] [Fig. 59](#) ist eine Seitenansicht einer Kontaktbegrenzenden kleinen Pipettenspitze, wie sie in einer bevorzugten Betriebsart des Analysators der vorliegenden Erfindung verwendet wird und von der in [Fig. 58](#) dargestellten Mehrfachröhrcheneinheit getragen wird; und

[0097] [Fig. 60](#) ist eine vergrößerte Unteransicht der Mehrfachröhrcheneinheit, gesehen in Richtung des Pfeils „60“ in [Fig. 58](#).

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform

### Übersicht über den Analysator

**[0098]** Ein automatisierter diagnostischer Analysator gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird allgemein mit der Referenznummer **50** in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) bezeichnet. Der Analysator **50** hat ein Gehäuse **60**, das über eine interne Rahmenstruktur **62**, die vorzugsweise aus Stahl hergestellt ist, gebaut wird. Der Analysator **50** wird bevorzugt durch Laufräder **64** gestützt, die strukturell derart an der Rahmenstruktur **62** befestigt sind, dass sie den Analysator beweglich machen.

**[0099]** Die verschiedenen, bei der Durchführung eines automatisierten Assays involvierten Stationen und die Assayproben sind innerhalb des Gehäuses **60** untergebracht. Zusätzlich sind die verschiedenen Lösungen, Reagenzien und anderen Materialien, die bei der Durchführung des Assays verwendet werden, bevorzugt innerhalb des Gehäuses **60** untergebracht, so wie die Abfallprodukte, die gebildet werden, wenn Assays mit dem Analysator **50** durchgeführt werden.

**[0100]** Das Gehäuse **60** hat eine Ladeöffnung für ein Testgefäß **68**, das in [Fig. 1](#) dargestellt wird, zum Anordnen in einer nach vorne gewandten Platte des Gehäuses **60**, die jedoch ebenso in anderen Platten des Gehäuses **60** angebracht werden könnte. Eine Pipettentür **70** mit einem Sichtfenster **72** und eine Karusselltür **74** mit einem Sichtfenster **76** sind über einer üblicherweise horizontalen Arbeitsoberfläche **66** angeordnet. Eine nach vorne herausragende, gebogene Platte **78** nimmt ein Probenkarussell auf, das weiter unten beschrieben wird. Eine aufklappbare bogenförmige Probenentür **80** ist derart mit dem Gehäuse zentral verbunden, dass sie im Bezug auf die bogenförmige Platte **78** derart vertikal drehbar gelagert ist, um den Zugang zu einem vorderen Teil des Probenkarussells hinter der Platte **78** zu ermöglichen. Sensoren zeigen an, wann die Türen geschlossen sind, und die Probenentür **80**, die Karusselltür **74** und die Pipettentür **70** sind während des Betriebs des Analysators verschlossen. Der Schließmechanismus für jede Tür besteht bevorzugt aus einem Haken, der mit einem DC-Drehmagneten (ausgelegt für den Dauerbetrieb) mit einer Federrückstellung verbunden ist. Bevorzugte Drehmagneten sind bei Lucas Control Systems aus Vandalia, Ohio, Model-Nummern L-2670-034 und L-1094-034 erhältlich.

**[0101]** Ein Erweiterungsabschnitt **102**, der bevorzugt aus einem transparenten oder durchscheinenden Material hergestellt wird, erstreckt sich über den oberen Teil des Gehäuses **60**, um einen vertikalen Leerraum für bewegliche Komponenten innerhalb des Gehäuses **60** bereitzustellen.

**[0102]** Die Assays werden primär auf einer Verarbeitungsplattform **200** durchgeführt, welches der übliche Standort der verschiedenen Assaystationen des unten beschriebenen Analysators **50** ist. Zur Vereinfachung der Darstellung wird die Verarbeitungsplattform **200** in [Fig. 2](#) ohne jegliche darauf befestigte Assaystationen dargestellt. Die Verarbeitungsplattform **200** umfasst eine Bezugsplatte **82**, an welcher die verschiedenen Stationen direkt oder indirekt befestigt sind. Die Bezugsplatte **82** umfasst bevorzugt eine maschinell hergestellte Aluminiumplatte. Die Verarbeitungsplattform **200**, die auch als Chemieplattform bekannt ist, teilt das Innere des Gehäuses in den Chemiebereich, oder obere Chassis, über der Bezugsplatte **82** und den Aufbewahrungsbereich, oder untere Chassis **1100**, der unter der Bezugsplatte **82** angeordnet ist.

**[0103]** Zahlreiche Gebläse und Lüftungsöffnungen werden bevorzugt im oberen Chassiabschnitt des Gehäuses **60** bereitgestellt, um eine Luftzirkulation durch das obere Chassis zu erzeugen, um dadurch überhöhte Temperaturen im oberen Chassis zu vermeiden.

**[0104]** Da der Analysator **50** computergesteuert ist, hat der Analysator **50** eine Computersteuerung, die schematisch als Box **1000** in [Fig. 2](#) dargestellt ist, auf der Hochleistungssoftware zur Analysatorsteuerung läuft, die als „Assay-Manager-Programm“ bekannt ist. Das Assay-Manager-Programm hat eine Steuerungsroutine, welche die Bewegungen der Testproben über die Chemieplattform **200** überwacht und steuert.

**[0105]** Das Computersystem **1000**, das den Analysator **50** steuert, kann ein autonomes Computersystem beinhalten, das einen CPU, eine Tastatur und einen Monitor hat und wahlweise eine Druckvorrichtung enthalten kann. Ein transportierbarer Wagen kann ebenso zum Aufbewahren und Tragen der verschiedenen Computerkomponenten bereitgestellt werden. Wechselweise kann die Computerhardware zum Betrieb der Software zur Analysatorsteuerung integral innerhalb des Gehäuses **60** des Analysators **50** untergebracht sein.

**[0106]** Die Analysatorsteuerung für die einfachen Einheiten, wie z.B. die Steuerung der Elektromotoren und Heizkörper, die im ganzen Analysator **50** verwendet werden, und die Überwachung der Flüssigkeitsstände innerhalb der Vorratsflüssigkeits- und Abwasserbehälter wird durch eine eingebaute Steuerung durchgeführt, die bevorzugt einen Motorola 68332 Mikroprozessor umfasst. Schrittmotoren, die im ganzen Analysator verwendet werden, werden ebenfalls bevorzugt durch vorprogrammierte, serienmäßig produzierte Mikroprozessorchips gesteuert, die bei E-M Technologies, Bala Cynwyd, Pennsylvania erhältlich sind.

**[0107]** Die Verarbeitungsplattform **200** wird schematisch in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) dargestellt. [Fig. 3](#) stellt einen schematischen Grundriss eines Teils der Verarbeitungsplattform **200** dar, und [Fig. 4](#) stellt eine schematische perspektivische Ansicht des Verarbeitungsdecks dar. Die Bezugsplatte **82** bildet die Basis der Verarbeitungsplattform **200**, auf der alle Stationen direkt oder indirekt angebracht sind.

**[0108]** Die Verarbeitungsplattform **200** hat eine Reaktionsgefäß-Eingabewarteschlange **150**, die von der Öffnung **68** vor dem Gehäuse **60** ausgeht. Eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen werden in gestapelter Form in die Eingabewarteschlange **150** geladen. Der Zweck der Eingabewarteschlange ist es, eine festgesetzte Zahl von Reaktionsgefäßen zu halten und sie der Reihe nach in einer Aufnahme-Position zum Aufnehmen durch einen Transportmechanismus (untenstehend beschrieben) bereitzustellen. Ein Reflektionssensor in der Aufnahme-Position bestätigt die Anwesenheit eines Gefäßes in dieser Position. Die Eingabewarteschlange hat ebenso eine Vorrichtung zum Zählen der darin befindlichen Gefäße zu einem jeweils festgelegten Zeitpunkt.

**[0109]** Eine Reaktionsgefäß-Transporterbaugruppe (nicht dargestellt) innerhalb der Warteschlange bewegt die Gefäße entlang eines Gefäß-Transportweges in Richtung auf die Aufnahme-Position zu. Optische Sensoren zeigen an, wann die Transporterbaugruppe in ihrer Ausgangsposition und in der vollständig ausgefahrenen Position ist. Die Warteschlange hat eine Schublade, die zum Laden der Gefäße darin herausgezogen werden kann. Bevor die Schublade geöffnet wird, muss sie jedoch entriegelt werden und der Transporter muss den Gefäß-Transportweg freimachen. Wenn die Schublade wieder hereingeschoben wird, wird sie verschlossen und der Transporter ergreift die Gefäße und bewegt diese in die Aufnahme-Position. Optische Sensoren zeigen an, wenn die Schublade geschlossen ist und wenn der Transporter ein Gefäß ergriffen hat. Da jedes Gefäß aus der Aufnahme-Position durch den Transportmechanismus entfernt wird, befördert der Gefäßtransporter die Gefäße eine Gefäßbreite weit, so dass das nächste Gefäß sich in der Aufnahme-Position befindet.

**[0110]** Die Reaktionsgefäße sind bevorzugt integral ausgebildete lineare Anordnungen von Teströhrchen und bekannt als Mehrfachröhrcheneinheit oder MTUs. Die bevorzugten Reaktionsgefäße (MTUs) werden weiter unten im Detail beschrieben.

**[0111]** Eine erste Ringbaugruppe, die in der bevorzugten Ausführungsform einen Probenring **250** umfasst, ist auf einer schwenkbaren Montageplatte **130** im Abstand über der Bezugsplatte **82** befestigt. Der Probenring **250** ist für gewöhnlich kreisförmig und enthält bevorzugt bis zu 9 Probenkörbe **300** in einem

dazugehörigen ringförmigen Flüssigkeitsbehälter-Trägerabschnitt, und jeder der Probenkörbe enthält bevorzugt 20 Proben-enthaltende Behälter oder Teströhrchen **320**. Der Probenring **250** ist ausgebildet und angeordnet, um über eine erste üblicherweise vertikale Drehachse drehbar zu sein, und liefert die Probenröhrchen **320** zu einer Proben-Pipettierbaugruppe **450**, bevorzugt einem automatisierten Roboter-Pipettier-System. Der vordere Abschnitt des Probenrings **250** ist durch die im Gehäuse **60** vorgesehene aufklappbare Karusselltür **80** zugänglich, so dass Körbe **300** mit Teströhrchen **320** einfach auf den Probenring **250** geladen und vom Probenring heruntergeladen werden können. Der Probenring **250** wird durch einen Motor betrieben, wie weiter unten noch detaillierter beschrieben wird.

**[0112]** Eine zweite Ringbaugruppe, die in der bevorzugten Ausführungsform ein Rad für Pipettenspitzen **350** umfasst, ist in einem inneren Abschnitt des Probenrings **250** angeordnet, so dass zumindest ein Teil des äußeren Umfangs des Rades für Pipettenspitzen **350** radial im Inneren der inneren Peripherie des Rings **250** angeordnet ist. Das Rad für Pipettenspitzen **350** trägt eine Vielzahl von handelsüblichen Packungen mit Pipettenspitzen. Das Rad für Pipettenspitzen **350** ist motorbetrieben, um sich unabhängig vom Probenring **250** über eine zweite Drehachse, die im Allgemeinen parallel zur ersten Drehachse des Probenrings **250** liegt, zu drehen.

**[0113]** Eine innere drehbare Baugruppe, die ausgebildet und angeordnet ist, um eine Vielzahl von Flüssigkeitsbehältern zu tragen, wird auf einem inneren Abschnitt des Rades für Pipettenspitzen **350** bereitgestellt. In der bevorzugten Ausführungsform umfasst die innere drehbare Baugruppe einen mehrachsigen Mischer **400**, der radial im Innern des Rads für Pipettenspitzen **350** (d.h., der zweiten Ringbaugruppe) und des Probenrings **250** (d.h., die erste Ringbaugruppe) angeordnet ist. Der mehrachsige Mischer **400** hat einen drehbaren Drehteller **414**, der um eine dritte Drehachse drehbar ist, die im Allgemeinen parallel zur ersten und zweiten Drehachse liegt und auf der vier unabhängig und exzentrisch drehbare Behälterhalter **406** befestigt sind. Jeder der Behälterhalter **406** nimmt einen Behälter auf, bevorzugt in Form einer Kunststoffflasche, die eine flüssige Suspension aus magnetischen Partikeln mit immobilisierten Polynukleotiden und Polynukleotidsonden zum Einfangen enthält. Jeder Behälterhalter **406** hat für gewöhnlich eine zylindrische Form und hat eine Symmetrieachse oder Drehachse. Der mehrachsige Mischer **400** dreht in Bezug auf das Zentrum des Halters **406** jeden der Behälter exzentrisch, während zur gleichen Zeit der Drehteller **414** derart um sein Zentrum rotiert, um ein im Wesentlichen regelmäßiges Schütteln der Behälter zu ermöglichen, damit die magnetischen Partikel innerhalb der Flüssigkeit in Suspension bleiben.

**[0114]** Die Proben-Pipettierbaugruppe oder Roboter **450** ist an der Rahmenstruktur **62** (siehe [Fig. 2](#)) in einer Position über dem Probenring **250** und dem Rad für Pipettenspitzen **350** befestigt. Die Proben-Pipettierbaugruppe **450** hat eine Pipettiereinheit **456** mit einer röhrenförmigen Sonde **457**, die an einer Gerüstbaugruppe befestigt ist, um eine X,Y,Z-Bewegung zu ermöglichen. Besonders die Pipettiereinheit **456** ist in der Y-Richtung entlang einer in einer lateralen Schiene **454** ausgebildeten Bahn **458** geradlinig bewegbar, und die laterale Schiene **454** ist in der X-Richtung entlang der längslaufenden Bahn **452** der Länge nach bewegbar. Die Pipettiereinheit **456** ermöglicht eine vertikale oder eine Bewegung entlang der Z-Achse der Sonde **457**. Antriebsmechanismen innerhalb der Proben-Pipettierbaugruppe **450** bringen die Pipettiereinheit **456** zu den richtigen X,Y,Z-Koordinaten innerhalb des Analysators **50**, um Flüssigkeiten zu pipettieren, die Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** zu spülen, um eine Schutzspitze von einem Ende der Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** abzustreifen oder um die Pipettiereinheit **456** bei Nichtgebrauch zu verstauen, z.B. in einer „Ausgangs“-Position. Jede Achse der Proben-Pipettierbaugruppe **450** wird auf bekannte und konventionelle Weise durch einen Schrittmotor betrieben.

**[0115]** Die Pipettierbaugruppe ist bevorzugt ein serienmäßig hergestelltes Produkt. Zur Zeit wird der Robotic Sample Processor, Modellnummer RSP9000, erhältlich bei Cavro Inc. in Sunnyvale, Kalifornien, bevorzugt. Dieses Modell hat einen einzelnen Gerüstarm.

**[0116]** Die Proben-Pipettierbaugruppe **450** ist bevorzugt mit einer Spritzenpumpe (nicht dargestellt) (Cavro XP 3000 ist verwendet worden) und einer DC-betriebenen Diaphragmasystem-Flüssigkeitspumpenpumpe (nicht dargestellt) verbunden. Die Spritzenpumpe der Proben-Pipettierbaugruppe **450** ist bevorzugt mit der internen Rahmenstruktur **62** innerhalb des Gehäuses **60** des Analysators **50** in einer Position über der linken Seite der Chemieplattform **200** befestigt, und ist mit der Pipettiereinheit **456** über geeignete Leitungen (nicht dargestellt) oder andere Verbindungsstrukturen verbunden.

**[0117]** Eine Öffnung zur Probenbereitstellung **252** wird in der Montageplatte **130** bereitgestellt, so dass die Proben-Pipettierbaugruppe **450** Zugang zu einem Reaktionsgefäß **160** in der Eingangswarteschlange **150** erhält, die unter der Montageplatte **130** angeordnet ist.

**[0118]** Die Proben-Pipettierbaugruppe **450** des Analysators **50** greift vom Probenring **250** getragene Probenröhrchen **320** durch die Öffnungen **140**, **142** einer erhöhten Deckplatte **138** und greift sich Pipettenspitzen, die vom Rad für Pipettenspitzen **350** nahe der hinteren Abschnitte des Probenrings **250** bzw.

des Rades für Pipettenspitzen **350** getragen werden. Dementsprechend erhält ein Praktiker durch das Öffnen der Karusselltür **80** während des Betriebs des Analysators Zugang zu den vorderen Abschnitten des Probenrings **250** und der Rades für Pipettenspitzen **350**, ohne die Pipettiervorgänge zu beeinträchtigen.

**[0119]** Eine Station zum Spülen/Beseitigen von Spitzen **340** ist neben dem Probenring **250** auf der Montageplatte **130** angrenzend angeordnet. Die Station **340** hat eine Röhre zum Beseitigen der Spitzen **342** und ein Waschbecken **346**. Während der Probenvorbereitung kann sich die Pipettiereinheit **456** der Proben-Pipettierbaugruppe **450** in Position über das Waschbecken **346** bringen, wo die röhrenförmige Sonde **457** durch Pumpen von destilliertem Wasser durch die Sonde **457** gespült werden kann, wobei das Waschbecken **346** bevorzugt durch einen flexiblen Schlauch (nicht dargestellt) mit einem Behälter für Flüssigkeitsabfälle im unteren Chassis **1100** verbunden ist.

**[0120]** Die Röhre zum Beseitigen der Spitzen **342** umfasst ein aufrechtes röhrenförmiges Element. Während der Übertragung einer Probe von einem Probenröhrchen **320** in ein Reaktionsgefäß **160** wird eine verlängerte Pipettenspitze am Ende der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** kraftschlüssig befestigt, so dass das Probenmaterial nicht mit der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** in Kontakt kommt, wenn Material aus einem Probenröhrchen **320** in die verlängerte Pipettenspitze aufgezogen wird. Nachdem eine Probe von einem Probenröhrchen **320** übertragen worden ist, ist es wichtig, die zum Übertragen der Probe verwendete Pipettenspitze nicht noch einmal für eine andere nicht verwendete Probe zu verwenden. Daher bewegt sich nach dem Übertragen der Probe die Pipettiereinheit **456** in eine Position über der Röhre zum Beseitigen der Spitzen **342** und wirft die verwendete Einweg-Pipettenspitze in die Röhre zum Beseitigen der Spitzen **342**, die mit einem der im unteren Chassis **1100** getragenen Behälter für Feststoffabfälle verbunden ist, ab.

**[0121]** Eine verlängerte Pipettenspitze ist ebenfalls bevorzugt kraftschlüssig mit der Sonde **457** zum Übertragen des Reagenzes zum Einfangen von Targets aus vom mehrachsigen Mischer **400** getragenen Behältern in ein Reaktionsgefäß **160** verbunden. Nach der Übertragung des Reagenzes wird die Pipettenspitze beseitigt.

**[0122]** Wie bereits festgestellt, sind der Probenring **250**, das Rad für die Pipettenspitzen **350** und der mehrachsige Mischer **400** bevorzugt auf einer klappbaren Montageplatte **130** (siehe [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)), die über der Bezugsplatte **82** getragen wird, befestigt. Die Montageplatte **130** ist an ihrem hinteren Ende

**132** klappbar (siehe [Fig. 6](#)), so dass die darauf befestigte Platte und der Ring **250**, das Rad **350** und der Mischer **400** aufwärts geschwenkt werden können, um den Zugang zum Bereich der Chemieplattform unter der Montageplatte zu ermöglichen.

**[0123]** Ein erster oder rechter Transportmechanismus **500** ist auf der Bezugsplatte **82** unter der Montageplatte **130** und dem Probenring **250** im Allgemeinen auf der gleichen Ebene wie die Eingangswarteschlange **150** befestigt. Der Transportmechanismus **500** hat einen sich drehenden Hauptabschnitt **504**, der eine Gefäß-Trägerbaugruppe und einen ausfahrbaren Stellhaken **506**, der innerhalb des Hauptabschnitts **504** und in Bezug darauf mit Hilfe einer angetriebenen Hakenelement-Antriebsbaugruppe ausfahrbar und einziehbar ist, definiert. Jedes der Reaktionsgefäße **160** hat bevorzugt handhabbare Strukturen, die in den ausfahrbaren Stellhaken **506** eingreifen können, so dass der Transportmechanismus **500** ein Reaktionsgefäß **160** ergreifen und handhaben kann und es von einem Ort auf der Verarbeitungsplattform **200** zu einem anderen bewegen kann, da das Reaktionsgefäß während der Durchführung eines Assays innerhalb des Reaktionsgefäßes **160** der Reihe nach von einer Station zur anderen bewegt wird.

**[0124]** Ein zweiter oder linker Transportmechanismus **502** mit einer im Wesentlichen identischer Konstruktion wie der erste Verteilerarm **500** ist ebenso auf der Verarbeitungsplattform **200** enthalten.

**[0125]** Eine Vielzahl von Parkstationen für Gefäße **210** sind ebenfalls unter der Montageplatte **130** angeordnet. Die Parkstationen **210**, wie ihr Name bereits impliziert, sind Strukturen zum Halten von Proben-enthaltenden Reaktionsgefäßen, bis die Assay-durchführenden Stationen auf der Verarbeitungsplattform **200** des Analysators **50** bereit sind, die Reaktionsgefäße aufzunehmen. Die Reaktionsgefäße werden durch den Transportmechanismus **500** je nach Erfordernis in die Stationen zum Abstellen **210** eingeführt und zurückgeholt.

**[0126]** Ein rechter Orbitalmischer **550** ist an der Bezugsplatte **82** befestigt und nimmt darin eingesetzte Reaktionsgefäße **160** durch den rechten Transportmechanismus **500** auf. Der Orbitalmischer wird bereitgestellt, um die Inhalte des Reaktionsgefäßes **160** zu vermengen. Nachdem das Vermengen beendet ist, entfernt der rechte Transportmechanismus **500** das Reaktionsgefäß vom rechten Orbitalmischer **550** und bewegt es zu einem anderen Ort auf der Verarbeitungsplattform.

**[0127]** Viele Inkubatoren **600**, **602**, **604**, **606** mit im Wesentlichen identischen Aufbau werden bereitgestellt. Inkubatoren **600**, **602**, **604**, und **606** sind bevorzugt drehbare Inkubatoren. Obgleich das jeweils

durchzuführende Assay und die gewünschte Durchsatzleistung die gewünschte Anzahl der erforderlichen Inkubatoren bestimmen wird, werden bevorzugt vier Inkubatoren im Analysator **50** bereitgestellt.

**[0128]** Wie im Detail weiter unten beschrieben wird, hat jeder Inkubator (**600**, **602**, **604**, **606**) eine erste und kann auch eine zweite Gefäßzugangsöffnung haben, durch die ein Transportmechanismus **500** oder **502** ein Reaktionsgefäß **160** in den Inkubator einführen kann oder ein Reaktionsgefäß **160** aus dem Inkubator herausholen kann. Innerhalb jedes Inkubators (**600**, **602**, **604**, **606**) befindet sich ein drehbares Gefäß-Trägerkarussell, das eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen **160** innerhalb einzelner Gefäßstationen aufweist, während die Gefäße inkubiert werden. Für das diagnostische Assay auf Nukleinsäurebasis, das bevorzugt mit dem Analysator **50** der vorliegenden Erfindung durchgeführt wird, ist ein erster drehbarer Inkubator **600** ein Inkubator zum Ziel-Einfangen und Annealing, ein zweiter drehbarer Inkubator **602** ist ein temperatureregelter Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen (auch bekannt als ein „AT-Inkubator“), ein dritter drehbarer Inkubator **604** ist ein Amplifikationsinkubator und ein vierter drehbarer Inkubator **606** ist ein Hybridisations-Schutzassayinkubator. Der Aufbau, die Funktion und die Rolle der Inkubatoren bei der allgemeinen Durchführung des Assays werden im Detail weiter unten beschrieben.

**[0129]** Die Verarbeitungsplattform **200** hat bevorzugt ebenfalls eine Vielzahl von Temperaturanstiegsstationen **700**. Zwei dieser Stationen **700** werden an der Bezugsplatte **82** befestigt zwischen den Inkubatoren **602** und **604** in [Fig. 3](#) dargestellt. Zusätzliche Anstiegsstationen können an anderen Stellen auf der Verarbeitungsplattform **200** angeordnet sein, wo sie für einen der Transportmechanismen **500**, **502** zugänglich sind.

**[0130]** Ein Reaktionsgefäß **160** kann entweder durch einen Transportmechanismus **500** oder **502** in einer Temperaturanstiegsstation **700** angeordnet werden oder aus ihr entfernt werden. Jede Anstiegsstation **700** erhöht entweder oder erniedrigt die Temperatur des Reaktionsgefäßes und seines Inhaltes bis auf eine gewünschte Temperatur, bevor das Gefäß in einem anderen Inkubator oder einer anderen Temperatur empfindlichen Station angeordnet wird. Durch das Einstellen des Reaktionsgefäßes und seines Inhaltes auf eine gewünschte Temperatur vor dem Einsetzen in einen der Inkubatoren (**600**, **602**, **604**, **606**), werden Temperaturveränderungen innerhalb des Inkubators minimiert.

**[0131]** Die Verarbeitungsplattform **200** hat ebenfalls magnetische Trenn-Waschstationen **800** zur Durchführung eines magnetischen Trenn-Waschvorganges. Jede magnetische Trenn-Waschstation **800** kann jeweils einen Waschvorgang an einem Reakti-

onsgefäß **160** aufnehmen und durchführen. Um daher die gewünschte Durchsatzleistung zu erzielen, werden fünf parallel arbeitende magnetische Trenn-Waschstationen **800** bevorzugt. Die Gefäße **160** werden durch den linken Transportmechanismus **502** in die magnetischen Trenn-Waschstationen **800** eingesetzt und aus der magnetischen Trenn-Waschstationen **800** entfernt.

[0132] Ein Reagenz-Kühlkassette **900** ist an der Bezugsplatte **82** in etwa zwischen den Inkubatoren **604** und **606** befestigt. Die Reagenz-Kühlkassette **900** umfasst eine Karussell-Struktur mit einer Vielzahl von Behältergefäßen zum Halten der Flaschen mit Temperatur empfindlichen Reagenzien. Das Karussell befindet sich innerhalb einer gekühlten Gehäusestruktur, die eine Abdeckung mit darin ausgebildeten Löchern für den Pipettenzugang aufweist.

[0133] Ein zweiter oder linker Orbitalmischer **552**, der im Wesentlichen mit dem rechten Orbitalmischer **550** identisch ist, ist zwischen den Inkubatoren **606** und **604** angeordnet. Der linke Orbitalmischer **552** hat Düsen zum Dispensieren und Leitungen zum Dispensieren von Flüssigkeiten in das Reaktionsgefäß, das sich innerhalb des linken Orbitalmischers **552** befindet.

[0134] Eine Reagenz-Pipettierbaugruppe oder Roboter **470** hat eine doppelte Gerüststruktur, die mit der Rahmenstruktur **62** (siehe [Fig. 2](#)) verbunden ist und für gewöhnlich über den Inkubatoren **604** und **606** auf der linken Seite der Verarbeitungsplattform **200** angeordnet ist. Insbesondere hat die Reagenz-Pipettierbaugruppe **470** die Pipettiereinheiten **480** und **482**. Die Pipettiereinheit **480** hat eine röhrenförmige Sonde **481** und ist für lineare Bewegungen ausgerichtet, für gewöhnlich in X-Richtung entlang der Bahn **474** der seitlichen Schiene **476**, und die Pipettiereinheit **482**, die eine röhrenförmige Sonde **483** hat, ist ebenso für eine lineare Bewegung ausgerichtet, für gewöhnlich in X-Richtung entlang der Bahn **484** der seitlichen Schiene **478**. Die seitlichen Schienen **476** und **478** können für gewöhnlich in Y-Richtung entlang der senkrechten Bahn **472** versetzt werden. Jede Pipettiereinheit **480**, **482** ermöglicht eigenständig eine vertikale oder Z-Achsenbewegung der entsprechenden Sonde **481**, **483**. Antriebsmechanismen innerhalb der Baugruppe **470** bringen die Pipettiereinheiten **480**, **482** an die richtigen X,Y,Z-Koordinaten innerhalb des Analysators **50**, um Flüssigkeiten zu pipettieren, um die röhrenförmigen Sonden **481**, **483** der entsprechenden Pipettiereinheiten **480**, **482** zu spülen oder um die Pipettiereinheiten **480**, **482** bei Nichtgebrauch zu verstauen, z.B. in „Ausgangs“-Positionen. Jede Achse der Pipettierbaugruppe **470** wird durch einen Schrittmotor angetrieben.

[0135] Die Reagenz-Pipettierbaugruppe **470** ist be-

vorzugt ein serienmäßig hergestelltes Produkt. Die derzeit bevorzugte Einheit ist der Cavo Robotics Sample Processor, Modell RSP9000 mit zwei Gerüstarmen.

[0136] Die Pipettiereinheiten **480**, **482** der Reagenz-Pipettierbaugruppe **470** sind bevorzugt jeweils mit einer entsprechenden Spritzenpumpe (nicht dargestellt) (die Cavo XP 3000 ist verwendet worden) und einer DC-betriebenen Diaphragmasystem-Flüssigkeitsspülpumpe verbunden. Die Spritzenpumpen der Reagenz-Pipettierbaugruppe **470** sind bevorzugt an der inneren Rahmenstruktur **62** innerhalb des Gehäuses **60** des Analysators **50** in einer Position über der linken Seite der Chemieplattform **200** befestigt und sind mit den entsprechenden Pipettiereinheiten **480**, **482** über geeignete Röhren (nicht dargestellt) oder andere Verbindungsstrukturen verbunden.

[0137] Jede Pipettiereinheit **480**, **482** hat bevorzugt die Fähigkeit zur Bestimmung kapazitiver Niveaus. Das Bestimmen kapazitiver Niveaus, die für gewöhnlich in der medizinischen Instrumentationstechnik bekannt ist, macht sich Veränderungen der Kapazität zu nutze, wenn das Dielektrikum eines kapazitiven Widerstandes, der durch die Pipettiereinheit als eine Platte des kapazitiven Widerstandes und die Struktur und Hardware, welche den durch die Pipettiereinheit ergriffenen Behälter umgibt, als gegenüberliegende Platte gebildet wird, von Luft in Flüssigkeit überwechselt, um zu bestimmen, wann die Sonde der Pipettiereinheit in die Flüssigkeit innerhalb eines Behälters eingedrungen ist. Durch Bestimmen der vertikalen Position der Sonde der Pipettiereinheit, die durch das Überwachen des Schrittmotors, der die vertikale Bewegung der Pipettiereinheit steuert, bekannt sein dürfte, kann der Flüssigkeitsstand innerhalb des durch die Pipettiereinheit festgehaltenen Behälters bestimmt werden.

[0138] Die Pipettiereinheit **480** überträgt Reagenzien aus der Reagenz-Kühlkassette **900** in Reaktionsgefäße, die innerhalb des Inkubators **606** oder des Orbitalmischers **552** angeordnet sind, und die Pipettiereinheit **482** überträgt Reagenzmaterialien aus der Reagenz-Kühlkassette **900** in Reaktionsgefäße, die innerhalb des Amplifikationsinkubators **604** oder des Orbitalmischers **552** angeordnet sind.

[0139] Die Pipettiereinheiten **480**, **482** nutzen die Bestimmung der kapazitiven Niveaus, um den Flüssigkeitsstand innerhalb eines Behälters zu bestimmen und tauchen nur einen kleinen Teil des Endes der Sonde der Pipettiereinheit ein, um Flüssigkeit aus dem Behälter zu pipettieren. Die Pipettiereinheiten **480**, **482** senken sich bevorzugt, wenn Flüssigkeit in die entsprechenden röhrenförmigen Sonden **481**, **483** pipettiert wird, um das Ende der Sonden in gleichbleibender Tiefe eingetaucht zu lassen. Nach dem Aufziehen von Reagenz in die röhrenförmige

Sonde der Pipettiereinheit **480** oder **482** bilden die Pipettiereinheiten für den Transport einen minimalen Luftspalt von 10 µl am Ende der entsprechenden Sonde **481** oder **483**, um sicherzustellen, dass keine Tropfen vom Ende der Sonde herunterfallen, wenn die Pipettiereinheit über die Chemieplattform **200** zu einer anderen Stelle bewegt wird.

**[0140]** Die Ergebnisse der bevorzugt im Analysator **50** der vorliegenden Erfindung durchgeführten Assays werden durch die Menge an Chemilumineszenz oder Licht, das von einem Aufnahmebehälter **162** emittiert wird, am Ende der entsprechenden Präparationsschritte ermittelt. Insbesondere werden die Ergebnisse des Assays durch die Menge an Licht, das durch einen mit hybridisierten Polynukleotidsonden assoziierten Marker am Ende des Assays emittiert wird, bestimmt. Infolgedessen hat die Bearbeitungsplattform **200** ein Luminometer **950** zum Detektieren und/oder Quantifizieren der Menge an Licht, das durch die Inhalte des Reaktionsgefäßes emittiert wird. Kurz gesagt, umfasst das Luminometer **950** ein Gehäuse durch das sich das Reaktionsgefäß unter dem Einfluss eines Transportmechanismus, eines Photomultipliers und assoziierter Elektronik bewegt. Verschiedene Ausführungsformen des Luminometers werden weiter unten im Detail beschrieben.

**[0141]** Die Verarbeitungsplattform **200** hat bevorzugt ebenfalls eine Deaktivierungswarteschlange **750**. Das im Analysator **50** durchgeführte Assay schließt die Isolation und Amplifikation von Nukleinsäuren mit ein, die zumindest zu einem entsprechenden Organismus oder Zelle gehören. Daher ist es wünschenswert, die Inhalte des Reaktionsgefäßes **160** zu deaktivieren, üblicherweise durch Dispensieren eines Reagenzes auf Bleichebasis in das Reaktionsgefäß **160** am Ende des Assays. Diese Deaktivierung findet innerhalb der Deaktivierungswarteschlange **750** statt.

**[0142]** Nach der Deaktivierung werden die deaktivierten Inhalte des Reaktionsgefäßes **160** in einem der Behälter für Flüssigabfälle des unteren Chassis **1100** gelagert und das verwendete Reaktionsgefäß wird in einen dafür bestimmten Behälter für Feststoffabfälle innerhalb des unteren Chassis **1100** geworfen. Das Reaktionsgefäß wird bevorzugt nicht wiederverwendet.

#### Analysatorbetrieb

**[0143]** Der Betrieb des Analysators **50** und der Aufbau, das Zusammenwirken und das Wechselwirken der oben beschriebenen Stationen, Komponenten und Module wird durch Beschreiben des Betriebs des Analysators **50** bei Durchführung einer Assayform, die mit dem Analysator **50** durchgeführt werden kann, anhand einer einzelnen Testprobe erläutert. Andere diagnostische Assays, welche die Verwendung einer

oder mehrerer der hier beschriebenen Stationen, Komponenten und Module erforderlich macht, können ebenso mit dem Analysator **50** durchgeführt werden.

**[0144]** Der Analysator **50** wird anfänglich durch das Laden von Vorratsflüssigkeiten in das Gehäuse zum Lagern von Flüssigkeiten des unteren Chassis **1100** und Verbinden der Vorratsflüssigkeitsbehälter zu den geeigneten Schläuchen (nicht dargestellt) für einen Assaydurchlauf konfiguriert.

**[0145]** Der Analysator wird bevorzugt in einem sequentiellen Prozess hochgefahren, wobei am Anfang Stationen oder Module hochgefahren werden, die im Verfahren früh benötigt werden und danach Stationen, die erst später im Verfahren benötigt werden. Das dient zum Sparen von Energie und vermeidet auch starke Stromüberspannungen, die ein Einschalten des gesamten Analysators begleiten und die Abschaltungen auslösen würden. Der Analysator benutzt bei Nichtgebrauch auch einen „Schlaf“-Modus. Während des „Schlaf“-Modus wird dem Analysator eine minimale Menge an Energie zugeführt, um große Stromstöße zu vermeiden, die wiederum notwendig wären, um einen vollständig abgeschalteten Analysator hochzufahren.

**[0146]** Viele Reaktionsgefäße **160**, bevorzugt in Form von Kunststoff, zusammengefasst ausgebildete Mehrfachröhrcheneinheiten (MTUs), die im Detail weiter unten beschrieben werden, werden durch die Öffnung **68** in die Eingabewarteschlange **150** geladen. Im weiteren werden die Reaktionsgefäße **160** in Übereinstimmung mit der bevorzugten Art der Verwendung des Analysators **50** als MTUs bezeichnet.

**[0147]** Die Reaktionsgefäß-Transporterbaugruppe (nicht dargestellt) innerhalb der Eingabewarteschlange **150** bewegt die MTUs von der Ladeöffnung **68** in die Aufnahme-Position am Ende der Warteschlange **150**. Der rechte Transportmechanismus **500** nimmt eine MTU **160** vom Ende der Warteschlange **150** auf und bewegt sie zu einem Strichcode-Leser **253**, um das einzigartige Strichcode-Etikett auf dieser MTU zu lesen, das diese MTU identifiziert. Vom Strichcode-Leser **253** wird die MTU zu einer verfügbaren Proben-Transportstation **255** unter der Öffnung **252** bewegt.

#### Mehrfachröhrcheneinheiten

**[0148]** Wie in [Fig. 58](#) dargestellt, umfasst eine MTU **160** eine Vielzahl von einzelnen Aufnahmebehältern **162**, bevorzugt fünf. Die Aufnahmebehälter **162**, bevorzugt in Form von zylindrischen Röhrchen mit geöffneten Köpfenden und geschlossenen Böden, sind miteinander über eine Verbindungsrippenstruktur **164** verbunden, die eine abwärts gerichtete Schulter definiert, die sich senkrecht entlang beider Seiten der

MTU **160** erstreckt.

[0149] Die MTU **160** wird bevorzugt aus spritzgegossenem Polypropylen gebildet. Das am meiste bevorzugte Polypropylen wird von Montell Polyolefins, in Wilmington, Delaware, Produkt Nummer PD701NW verkauft. Das Montell-Material wird verwendet, da es einfach formbar ist, chemisch kompatibel mit der bevorzugten Betriebsart des Analysators **50** ist und eine begrenzte Anzahl von statischen Entladungsereignissen aufweist, die bei dem genauen Nachweis oder der Quantifizierung der Chemilumineszenz stören könnten.

[0150] Eine gebogene Abschirmstruktur **169** wird an einem Ende der MTU **160** bereitgestellt. Eine Struktur zum Manipulieren der MTU **166**, um sie durch einen der Transportmechanismen **500**, **502** zu ergreifen, erstreckt sich von der Abschirmstruktur **169**. Die Struktur zum Manipulieren der MTU **166** umfasst eine sich seitlich ausstreckende Platte **168**, die sich von der Abschirmstruktur **160** durch einen sich vertikal ausstreckendes Stück **167** am gegenüberliegenden Ende der Platte **168** erstreckt. Eine Verstärkungswand **165** erstreckt sich von der seitlichen Platte **168** aus nach unten zwischen der Abschirmstruktur **169** und das vertikale Stück **167**.

[0151] Wie in [Fig. 60](#) dargestellt, haben die Abschirmstruktur **169** und das vertikale Stück **167** sich einander zuwendende konvexe Oberflächen. Die MTU **160** wird durch die Transportmechanismen **500**, **502** und andere Komponenten, wie im Folgenden beschrieben wird, durch seitliches Bewegen eines Elementes zum Ergreifen (in Richtung „A“) in die Lücke zwischen der Abschirmstruktur **169** und dem vertikalen Stück **167**, ergriffen. Die konvexen Oberflächen der Abschirmstruktur **169** und des vertikalen Stücks **167** gewährleisten weitere Erfassungspunkte für ein Element zum Ergreifen, das eine seitliche relative Bewegung in die Lücke durchführt. Die konvexe Oberfläche des vertikalen Stücks **167** und der Abschirmstruktur **169** haben erhöhte Abschnitte **171** bzw. **172**, die dort an zentralen Abschnitten ausgebildet werden. Der Zweck der Abschnitte **171**, **172** wird weiter unten beschrieben.

[0152] Eine Struktur zum Aufnehmen von Etiketten **174** mit einer flachen Oberfläche zum Aufnehmen von Etiketten **175** wird an einem Ende des MTU **160** gegenüber der Abschirmstruktur **169** und der Struktur zum Manipulieren der MTU **166** bereitgestellt. Etiketten, wie z.B. auslesbare Strichcodes, können auf der Oberfläche **175** angebracht werden, um Informationen zur Identifikation und zur Anweisung auf der MTU **160** zur Verfügung zu stellen.

[0153] Die MTU **160** hat neben der geöffneten Mündung des entsprechenden Aufnahmebehälters **162** bevorzugt Strukturen zum Halten von kleinen Spitzen

**176**. Jede Struktur zum Halten von kleinen Spitzen **176** stellt eine zylindrische Öffnung, innerhalb der sie eine Kontakt-begrenzende kleine Spitze **170** aufnimmt, bereit. Der Aufbau und die Funktion der kleinen Spitze **170** wird weiter unten beschrieben. Jede Haltestruktur **176** ist ausgebildet und angeordnet, um eine kleine Spitze **170** in einer Weise kraftschlüssig aufzunehmen, damit das Herausfallen der kleinen Spitze **170** aus der Haltestruktur **176** verhindert wird, wenn die MTU **160** in die Gegenrichtung umkehrt, ermöglicht es der kleinen Spitze **170** jedoch, aus der Haltestruktur **176** entfernt zu werden, wenn sie durch eine Pipette ergriffen wird.

[0154] Wie in [Fig. 59](#) dargestellt, umfasst die kleine Spitze **170** eine im Allgemeinen zylindrische Struktur mit einem peripheren Kragenflansch **177** und einem oberen Kragen **178** mit einem im Allgemeinen größeren Durchmesser als der untere Abschnitt **169** der kleinen Spitze **170**. Die kleine Spitze **170** wird bevorzugt aus leitfähigem Polypropylen gebildet. Wenn die kleine Spitze in eine Öffnung einer Haltestruktur **176** eingesetzt wird, berührt der Flansch **177** die Oberseite der Struktur **176** und der Kragen **178** ermöglicht eine geschützte jedoch lösbare Presspassung zwischen der kleinen Spitze **170** und der Haltestruktur **176**. Eine sich axial erstreckende durchgehende Bohrung **180** geht durch die kleine Spitze. Die Bohrung **180** enthält ein nach außen gerichtetes konisch erweitertes Ende **181** an der Oberseite der kleinen Spitze **170**, die das Einführen einer röhrenförmigen Sonde für Pipetten (nicht dargestellt) in die kleine Spitze **170** erleichtert. Zwei ringförmige Kanten **183** kleiden die innere Wand der Bohrung **180** aus. Die Kanten **183** ermöglichen eine kraftschlüssige Presspassung zwischen der kleinen Spitze **170** und einer in die kleine Spitze **170** eingeführten röhrenförmigen Sonde.

[0155] Das untere Ende der kleinen Spitze **170** hat bevorzugt einen abgeschrägten Teil **182**. Wenn die kleine Spitze **170** am Ende eines Ansaugers verwendet wird, der am Boden eines Reaktionsgefäßes, wie z.B. eines Aufnahmebehälters **162** einer MTU **160**, eingebracht wird, verhindert der abgeschrägte Abschnitt **182** die Ausbildung eines Vakuums zwischen dem Ende der kleinen Spitze **170** und dem Boden des Reaktionsaufnahmebehälters.

#### Unteres Chassis

[0156] Eine Ausführungsform des unteren Chassis wird in den [Fig. 52–Fig. 54](#) dargestellt. Das untere Chassis **1100** hat einen Stahlrahmen **1101** mit einer schwarzen Polyurethan-Pulverbeschichtung, einem zwischen den Behältern angeordneten herausziehbaren Tropfbehälter **1102**, eine rechte Schublade **1104** und eine linke Schublade **1106**. Die linke Schublade **1106** ist gegenwärtig innerhalb des unteren Chassis **1100** zentral angeordnet. Die äußere lin-

ke Seite des unteren Chassis **1100** beherbergt verschiedene Systemkomponenten zur Stromversorgung und andere Mechanismen des Analysators, wie z.B. sieben auf einer Befestigungsplattform **1154** befestigten Spritzenpumpen **1152**, einer Vakuumpumpe **1162**, die bevorzugt auf dem Boden des unteren Chassis **1100** auf Schwingungsabsorbern (nicht dargestellt) befestigt ist, eine Stromversorgungseinheit **1156**, Netzfilter **1158** und Gebläse **1160**.

[0157] Für jede der fünf magnetischen Trenn-Waschstationen **800** ist eine andere Spritzenpumpe **1152** bestimmt, eine ist für den linken Orbitalmischer **552** bestimmt und eine ist für die Deaktivierungswarteschlange **750** bestimmt. Obwohl Spritzenpumpen bevorzugt werden, können alternative dazu peristaltische Pumpen verwendet werden.

[0158] Die Vakuumpumpe **1162** bedient jede der magnetischen Trenn-Waschstationen **800** und die Deaktivierungswarteschlange **750**. Die bevorzugte Auslegung der Vakuumpumpe liegt bei 0.15–0.18 m<sup>3</sup>/min (5.3–6.5 cfm) bei 0"Hg und 0.12–0.147 m<sup>3</sup>/min (4.2–5.2 cfm) bei 5"Hg. Eine bevorzugte Vakuumpumpe ist erhältlich bei Thomas Industries, Inc. in Sheboygan, Wisconsin mit der Modellnummer 2750CGHI60. Ein Kondensator **1172** wird in Verbindung mit der Pumpe **1162** verkauft. Die Stromversorgungseinheit **1156** ist bevorzugt ein ASTEC, Modellnummer VS1-B5-B7-03, erhältlich bei ASTEC America, Inc., in Carlsbad, Kalifornien. Die Stromversorgungseinheit **1156** arbeitet mit 220 Volt, im Bereich von 50–60 Hz, d.h. Strom aus einer üblichen 220-Volt-Steckdose. Der Netzfilter **1158** ist bevorzugt ein Corcom Modell 20MV1-Filter, der bei Corcom, Inc. in Libertyville, Illinois erhältlich ist. Die Gebläse **1160** sind bevorzugt Whisper XLDC-Ventilatoren, die bei Comair Rotron, in San Ysidro, Kalifornien erhältlich sind. Jedes Gebläse wird über einen 24VDC-Motor mit Strom versorgt und hat eine 2.12 m<sup>3</sup>/min (75 cfm) Ausstoßleistung. Wie in [Fig. 52](#) dargestellt, sind die Gebläse **1160** bevorzugt nahe einer linken äußeren Wand des unteren Chassis **1100** liegend angeordnet. Die Gebläse **1160** sind bevorzugt nach außen gerichtet, um Luft durch das untere Chassis von dessen rechten Seite zu dessen linken Seite zu ziehen und dadurch übermäßige Hitze aus dem unteren Chassis abzusaugen.

[0159] Andere Systemkomponenten zur Stromversorgung sind in der hinteren linken Seite des unteren Chassis **1100** untergebracht, einschließlich eines Netzschalters **1174**, bevorzugt ein zweipoliger Eaton-Hauptschalter, Serie JA/S, der bei der Cutler-Hammer Abteilung der Eaton Corporation in Cleveland, Ohio erhältlich ist, und ein Modul für die Stromzufuhr **1176**, an dem ein Spannungsversorgungskabel (nicht dargestellt) zum Verbinden des Analysators **50** an eine externe Stromquelle angebunden ist. Das Stromversorgungssystem des Analy-

sators **50** hat einen Verteiler (nicht dargestellt) zum Anbringen einer Vielzahl von elektrischen Anschlüssen, ein Festkörperschalter (nicht dargestellt), der bevorzugt ein Crydom Serie 1 ist, Modellnummer D2425 erhältlich bei Cal Switch, Carson City, Kalifornien, zum Umschalten zwischen unterschiedlichen Stromkreisen und ein RS232 9-Pin-Verbindungsport zum Verbinden des Analysators **50** mit der externen Computersteuerung **1000**.

[0160] Das rechte Schubladen- und linke Schubladenfach sind bevorzugt hinter ein oder zwei Türen (nicht dargestellt) auf der Vorderseite des Analysators eingeschlossen, die bevorzugt durch das Assay-Manager-Programm während des Betriebs des Analysators gesperrt wird/werden. Es werden bevorzugt Mikroschalter bereitgestellt, um den Tür-Geschlossen-Status zu überprüfen. Der äußere linke Schacht ist durch eine Frontplatte abgedeckt. Endplatten werden an entgegengesetzten Enden des unteren Chassis bereitgestellt, um das Chassis abzuschließen.

[0161] Vier höhenverstellbare Füße **1180** erstrecken sich unterhalb der vier Ecken des Chassis **1100**. Die höhenverstellbaren Füße **1180** haben Schraubwellen mit Druckunterlagen an deren unteren Enden. Wenn der Analysator an seinem gewünschten Platz steht, können die Füße **1180** heruntergefahren werden, bis die Druckflächen auf den Boden kommen, um den Analysator auszurichten und zu stabilisieren. Die Füße können auch angehoben werden, um die Bewegung des Analysators auf seinen Rollen zu ermöglichen.

[0162] Üblicherweise in den Behältern enthaltene Flüssigkeitsvorräte des unteren Chassis **1100** können einen Waschpuffer (zum Waschen von immobilisierten Targets) destilliertes Wasser (zum Spülen von fixierten Pipettenspitzen), diagnostische Testreagenzien, Silikonöl (wird als Gleitflüssigkeit zum Überlagern von Testreagenzien und Proben verwendet) und ein Reagenz auf Bleiche-Basis (wird für die Proben-deaktivierung verwendet) beinhalten.

[0163] Die rechte Schublade **1104** wird im Detail in [Fig. 53](#) dargestellt. Die rechte Schublade **1104** beinhaltet eine kastenähnliche Schubladenstruktur mit einem vorderen Schubladengriff **1105**. Wenngleich der Schubladengriff **1105** auch als ein üblicher zugartiger Schubladengriff dargestellt wird, ist in der bevorzugten Ausführungsform des Analysators **50** der Griff **1105** eine T-Griffklinke, wie z.B. die, die bei Southco, Inc. in Concordville, Pennsylvania erhältlich sind. Die Schublade **1104** wird im unteren Chassis auf seitlichen Auslegern (nicht dargestellt) befestigt, so dass die Schublade **1104** in und aus dem unteren Chassis gezogen werden kann. Ein Sensor (nicht dargestellt) wird bevorzugt bereitgestellt, um zu überprüfen, ob die Schublade **1104** geschlossen ist. Der vordere Teil

der Schublade beinhaltet Flaschengefäße **1122** zum Halten einer Flasche **1128** (dargestellt in [Fig. 52](#)), die eine zur Aufnahme von Pipettenspülabfällen gedachte Flasche ist und eine Flasche **1130** (ebenfalls in [Fig. 52](#) dargestellt), die eine für Abfällen bestimmte Flasche zum Aufnehmen von Abfall aus einem magnetischen Wasch-, Ziel-Einfang-Verfahren ist. Die Flasche **1130** ist bevorzugt entleert.

**[0164]** Der Analysator **50** wird nicht mit der Bearbeitung der Assays beginnen, wenn eine der benötigten Flaschen im unteren Chassis **1100** fehlt. Die Flaschengefäße **1122** haben bevorzugt Flaschen-Anwesenheitssensoren (nicht dargestellt), um das Vorhandensein einer Flasche in jedem Gefäß **1122** zu überprüfen. Die Flaschen-Anwesenheitssensoren sind bevorzugt optische Reflektions-Lichtsensoren, die bei SUNX/Ramco Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa, Modell EX-14A erhältlich sind.

**[0165]** Die rechte Schublade **1104** beinhaltet des Weiteren einen Abfallbehälter **1108** zum Aufnehmen von verbrauchten MTUs und Probenspitzen. Der Abfallbehälter **1108** hat die Struktur einer offenen Kiste mit einer Sensorhaltevorrichtung **1112** in einem oberen Abschnitt für das Befestigen eines Sensors, bevorzugt eines 24VDC Opto-Reflektionsschalters (nicht dargestellt), um festzustellen, ob der Abfallbehälter **1108** voll ist. Ein anderer optischer Reflektions-Lichtsensor (nicht dargestellt) ist innerhalb der rechten Schublade **1104** angeordnet, um zu überprüfen, ob der Abfallbehälter **1108** an seinem Platz ist. Es werden wiederum optische Reflektions-Lichtsensoren bevorzugt, die bei SUNX/Ramco Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa, Modell EX-14A erhältlich sind.

**[0166]** Ein Ablenkblech **1110** erstreckt sich schräg von einer Seite des Abfallbehälters **1108** aus. Das Ablenkblech **1110** ist direkt unter einem Schacht angeordnet, durch den verbrauchte MTUs in den Abfallbehälter **1108** fallengelassen werden und lenkt die fallengelassenen MTUs zur Mitte des Abfallbehälters **1108**, um Aufhäufungen in einer Ecke des Abfallbehälters **1108** zu vermeiden. Das Ablenkblech **1110** ist bevorzugt drehbar gelagert, so dass es aufwärts in eine im Allgemeinen vertikale Position geschwenkt werden kann, so dass, wenn eine Abfalltüte, welche den Abfallbehälter **1108** auskleidet und das Ablenkblech **1110** bedeckt, aus dem Abfallbehälter **1108** entfernt werden soll, sich das Ablenkblech **1110** mit der Tüte aufwärts schwenken lässt wenn sie herausgezogen wird und dadurch die Tüte nicht zerreißt.

**[0167]** Eine Platine (nicht dargestellt) und Abdeckung **1114** können auf der Vorderseite des Abfallbehälters **1108** befestigt werden. Die Sensorhaltevorrichtung **1116** und **1117** werden ebenso auf der Vorderseite des Abfallbehälters **1108** befestigt. Die Sensoren **1118** und **1119** werden an der Sensorhaltevor-

richtung **1116** und die Sensoren **1120** und **1121** werden auf der Sensorhaltevorrichtung **1117** befestigt. Sensoren **1118**, **1119**, **1120** und **1121** sind bevorzugt kapazitive Abstandssensoren. Die oberen Sensoren **1118**, **1119** zeigen an, wann die Flaschen **1128** und **1130** voll sind, und die unteren Sensoren **1120**, **1121** zeigen an, wann die Flaschen leer sind. Die Sensoren **1118** bis **1121** sind bevorzugt die von Stedham Electronics Corporation in Reno, Nevada, Modellnummer C2D45AN1-P erhältlichen, die ausgewählt worden sind, da ihr relativ flaches physikalisches Profil weniger Raum innerhalb der engen Abmessungen des unteren Chassis **1100** benötigt und weil die Stedham-Sensoren den gewünschten Abtastdistanzbereich 3–20 mm zur Verfügung stellen.

**[0168]** Der Analysator **50** wird bevorzugt nicht mit der Durchführung der Assays anfangen, wenn das Assay-Manager-Programm feststellt, dass einer der Behälter für Flüssigkeitsabfälle in der rechten Schublade **1104** anfänglich nicht leer ist.

**[0169]** Die kapazitiven Abstandssensoren **1118** bis **1121** und der Anwesenheitssensor für Flaschen, der Anwesenheitssensor des Abfallbehälters und der optische Füllstandssensor für Abfallbehälter der rechten Schublade **1104** sind mit der Platine (nicht dargestellt) hinter der Abdeckung **1114** verbunden, und die Platine ist mit der eingebauten Steuerung des Analysators **50** verbunden.

**[0170]** Da die rechte Schublade **1104** nicht vollständig aus dem unteren Chassis **1100** herausgezogen werden kann, ist es erforderlich den Abfallbehälter **1108** so nach vorne zu ziehen zu können, um einen Zugang zum Abfallbehälter zum Einsetzen und Entfernen einer eingesetzten Abfalltüte zu ermöglichen. Zu diesem Zweck ist ein Griff **1126** auf der Vorderseite des Abfallbehälters **1108** befestigt und Teflonleisten **1124** sind auf dem unteren Boden der rechten Schublade **1104** angeordnet, um ein Vorwärts- und Rückwärtsgleiten des Abfallbehälters **1108** in der Schublade **1104** zu erleichtern, wenn die Flaschen **1128** und **1130** entfernt werden.

**[0171]** Details der linken Schublade **1106** werden in [Fig. 54](#) dargestellt. Die linke Schublade **1106** beinhaltet eine kistenähnliche Struktur mit einem auf der Vorderseite befestigten Griff **1107** und ist innerhalb des unteren Chassis **1100** auf Gleitauslegern (nicht dargestellt) befestigt. Wenngleich der Griff **1107** als ein üblicher zugartiger Schubladengriff dargestellt wird, ist in der bevorzugten Ausführungsform des Analysators **50** der Griff **1107** eine T-Griffklinke, wie z.B. die, die bei Southco, Inc. in Concordville, Pennsylvania erhältlich sind. Ein Sensor wird zur Überprüfung, ob die linke Schublade **1106** geschlossen ist, bereitgestellt.

**[0172]** Die linke Schublade **1106** beinhaltet einen

Abfallbehälter für Spitzen **1134** mit einer Befestigungsstruktur **1135** zum Befestigen eines Füllstandssensors für den Abfallbehälter für Spitzen (nicht dargestellt). Ein Anwesenheitssensor für den Abfallbehälter für Spitzen wird bevorzugt in der linken Schublade **1106** bereitgestellt, um zu bestätigen, dass der Abfallbehälter für Spitzen **1134** richtig installiert ist. Optische Reflektions-Lichtsensoren, die bei SUNX/Ramo Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa, Modell EX-14A erhältlich sind, werden sowohl für den Füllstandssensor des Abfallbehälters für Spitzen als auch den Anwesenheitssensor für Spitzen verwendet.

**[0173]** Strukturen zum Bündeln **1132** werden zum Sichern und Bündeln zahlreicher Röhren und/oder Leitungen (nicht dargestellt) innerhalb des unteren Chassis **1100** bereitgestellt. Die verwendeten Strukturen zum Bündeln werden bevorzugt von Energy Chain Systems hergestellt und bei Igus, Inc. in East Providence, Rhode Island, verkauft.

**[0174]** Eine Platine **1182** ist hinter einer Platte **1184**, die hinter dem Abfallbehälter für Spitzen **1134** angeordnet ist, befestigt. Eine Magnetventil-Befestigungsplatte **1186** ist unter dem Abfallbehälter für Spitzen **1134** angeordnet.

**[0175]** Die linke Schublade **1106** beinhaltet eine vordere Behälterhalterungsstruktur zum Halten von sechs ähnlich großen Flaschen. Die Behälterstruktur hat Trennwände **1153**, **1155**, **1157** und **1159** und Behälteranschlüsse **1151**, die eine gekrümmte, flaschengerechte Vorderseite haben, die zusammen sechs Behälterbereiche definieren. Untere Sensoren **1148** und obere Sensoren **1150** (sechs von jedem) sind an den Trennwänden **1155**, **1157** und **1159** befestigt. Die oberen und unteren Sensoren **1148** und **1159** sind bevorzugt DC-kapazitive Abstandssensoren (bevorzugt Sensoren, die bei Stedham Electronics Corporation in Reno, Nevada, Modellnummer C2D45AN1-P erhältlich sind und wegen ihres flachen Profils und Abtastbereichs ausgewählt worden sind). Die oberen Sensoren **1150** zeigen an, wann die in der Behälterstruktur gehaltenen Flaschen voll sind und die unteren Sensoren **1148** zeigen an, wann die Flaschen leer sind. In der bevorzugten Anordnung enthalten die zwei linken Flaschen **1146** ein Nachweisagens („Detect I“), die zwei mittleren Flaschen **1168** enthalten Silikonöl, und die zwei rechten Flaschen **1170** enthalten ein anderes Nachweisagens („Detect II“).

**[0176]** Flaschen-Anwesenheitssensoren (nicht dargestellt) werden bevorzugt in jedem der Behälterhalterbereiche, die durch die Behälteranschlüsse **1151** und die Trennwände **1153**, **1155**, **1157** und **1159** definiert werden, bereitgestellt, um die Anwesenheit der Flaschen in jedem Behälterhalterbereich zu überprüfen. Die Flaschen-Anwesenheitssensoren sind bevorzugt optische Reflektions-Lichtsensoren, die bei

SUNX/Ramo Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa, Modell EX-14A erhältlich sind.

**[0177]** Ein großes zentral angeordnetes Behältergefäß **1164** nimmt eine Flasche **1140** (dargestellt in [Fig. 52](#)) auf, die bevorzugt deionisiertes Wasser enthält. Die Behältergefäße **1166** (nur eines ist in [Fig. 54](#) sichtbar) nehmen die Flaschen **1142** und **1144** (ebenfalls in [Fig. 52](#) dargestellt) auf, die bevorzugt eine Spülpufferlösung enthalten. An einer Trennwand **1143** zwischen dem Gefäß **1164** und **1166** sind Sensoren befestigt, wie z.B. Sensor **1141** zur Überwachung des Flüssigkeitsstandes in den Flaschen **1140**, **1142** und **1144**. Die Sensoren, wie z.B. Sensor **1141**, sind bevorzugt DC-kapazitive Abstandssensoren (bevorzugt Sensoren, die bei Stedham Electronics Corporation in Reno, Nevada, Modellnummer C2D45AN1-P erhältlich sind).

**[0178]** Die Behältergefäße **1164** und **1166** haben bevorzugt Flaschen-Anwesenheitssensoren (nicht dargestellt) zum Überprüfen, ob die Flaschen in ihren entsprechenden Gefäßen richtig angeordnet sind. Die Flaschen-Anwesenheitssensoren sind bevorzugt optische Reflektions-Lichtsensoren, die bei SUNX/Ramo Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa, Modell EX-14A erhältlich sind.

**[0179]** Der Analysator **50** wird nicht mit der Bearbeitung von Assays beginnen, wenn das Assay-Manager-Programm feststellt, dass einer der Flüssigkeitsvorratsbehälter in der linken Schublade **1106** anfänglich leer ist.

**[0180]** Die kapazitiven Flüssigkeitsfüllstands-Sensoren, die verschiedenen Flaschen-Anwesenheitssensoren, der Füllstandssensor für den Abfallbehälter für Spitzen und die Anwesenheitssensoren für Spitzenabfallbehälter sind alle mit der Platine **1182** verbunden, und die Platine **1182** ist mit der eingebauten Steuerung des Analysators **50** verbunden.

**[0181]** Vier Magnetventile (nicht dargestellt) sind unter der Magnetventilbefestigungsplatte **1186** befestigt. Die Magnetventile verbinden Flaschen für Vorratsflüssigkeit, in denen Flüssigkeiten in Flaschenpaaren gelagert werden, d.h. die Flaschen **1140**, **1142** enthalten Waschpufferlösung, die zwei Flaschen **1146** enthalten das „Detect I“-Agens, die zwei Flaschen **1168** enthalten Öl und die zwei Flaschen **1178** enthalten das „Detect II“-Agens. Die Magnetventile wechseln als Antwort auf Signale von den entsprechenden kapazitiven Abstandssensoren zwischen den Flaschen, aus denen Flüssigkeit gezogen wird, wenn eine der zwei Flaschen, welche die gleiche Flüssigkeit enthält, leer ist. Zusätzlich können die Magnetventile zwischen den Flaschen wechseln, nachdem eine festgelegte Anzahl von Tests durchgeführt worden ist. Die bevorzugten Magnetventile sind Teflonmagnetventile, die bei Beco Manufacturing

Co., Inc. in Laguna Hills, Kalifornien, Modellnummern S313W2DFRT und M223W2DFRLT erhältlich sind. Die zwei unterschiedlichen Modellnummern gehören zu Magnetventilen, die für die Anwendung mit zwei verschiedenen Röhrengößen angepasst worden sind. Teflonmagnetventile werden bevorzugt, da die Wahrscheinlichkeit geringer ist, dass durch die Ventile fließende Flüssigkeiten kontaminiert werden und die Ventile nicht durch sie hindurchfließende korrosive Flüssigkeiten beschädigt werden.

**[0182]** Die Flasche **1136** (siehe [Fig. 52](#)) ist eine Vakuumfalle, die in einer Vakuumfallenhalterung **1137** gehalten wird, und die Flasche **1138** enthält ein Deaktivierungsgas, wie z.B. ein Bleiche-enthaltendes Reagenz. Auch hier werden Flaschen-Anwesenheitssensoren bevorzugt, um die Anwesenheit der Flaschen **1136** und **1138** zu überprüfen.

**[0183]** Ein tragbarer Strichcode-Leser **1190** kann am unteren Chassis **1100** zum Auslesen von Informationen, die auf lesbaren Behälteretiketten bereitgestellt werden, in dem Assay-Manager-Programm bereitgestellt werden. Der Leser **1190** ist über eine Leitung mit der Platine **1182** der linken Schublade **1106** verbunden und wird bevorzugt auf einem Ausleger (nicht dargestellt) verstaut, der an der Trennwand **1143** befestigt ist. Leser, die bei Symbol Technologies, Inc., in Holtsville, New York, Serie LS2100 erhältlich sind, werden bevorzugt.

#### Probenring und Probenröhrchenbehälter

**[0184]** Proben sind in den Probenröhrchen **320** enthalten, und die Röhrchen **320** werden außerhalb des Analysators **50** in die Röhrchenbehälter **300** geladen. Die Probenröhrchen **320** tragenden Körbe **300** werden auf dem Probenring **250** durch die durch Öffnen der aufklappbaren Karusselltür **80** bereitgestellte Zugangsöffnung eingebracht.

**[0185]** Bezugnehmend auf die [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) wird die erste Ringbaugruppe oder der Probenring **250** aus ungehärtetem Aluminium geformt oder gefräst und hat eine hervortretende Ringstruktur, die eine ringförmige Mulde **251** entlang der äußeren Peripherie des Rings **250** mit einer Vielzahl von erhöhten, sich radial erstreckenden Trennwänden, die sich über die Mulde **251** erstrecken, definiert. Bevorzugt trennen neun Trennwände **254** die Mulde **251** in neun bogenförmige Aufnahmekammern für Probenröhrchenkörbe **256**. Die Mulde **251** und Kammern **256** definieren einen ringförmigen Trägerabschnitt für Flüssigkeitsbehälter ausgebildet und angeordnet, um eine Vielzahl von Behältern zu tragen, die weiter unten beschrieben werden.

**[0186]** Der Probenring **250** wird bevorzugt über drei 120°-beabstandete V-Nutlager **257**, **258**, **260**, die in einen durchgängigen von der inneren Peripherie des

Rings **250** gebildeten V-Keil **262** eingreifen, drehbar gelagert, wie in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) dargestellt, so dass der Ring **250** um eine erste zentrale Drehachse drehbar ist. Die Rollen werden bevorzugt von Bishop-Wisecarver Corp. in Pittsburg, Kalifornien, Modellnummer W1SSX, hergestellt. Die Rollen **257** und **260** sind abwechselnd auf fixierten Wellen befestigt, und die Rolle **258** ist auf einem Ausleger befestigt, der auf einer vertikalen Achse drehbar befestigt ist und durch eine Feder derart gespannt wird, dass die Rolle **258** radial nach außen gegen die innere Peripherie des Rings **250** gezwungen wird. Mit zwei fixierten Rollen und einer radial bewegbaren Rolle wird es den drei Rollen ermöglicht, eine unrunde innere Peripherie des Rings **250** auszugleichen. Zusätzlich kann der Ring **250** durch bloßes Drücken der drehbaren Rolle **258** radial nach Innen einfach eingesetzt und entfernt werden, um es dem Probenring **250** zu ermöglichen, sich seitwärts zu bewegen, so dass der durchgängige V-Keil **262** von den fixierten V-Nutlager **257**, **260** gelöst werden kann.

**[0187]** Der Probenring **250** wird durch einen Schrittmotor **264** (VEXTA Schrittmotoren, die bei Oriental Motor Co., Ltd. in Tokyo, Japan, unter der Modellnummer PK266-01A erhältlich sind, werden bevorzugt) über ein Endlosband **270** (bevorzugt erhältlich bei SDP/SI in New Hyde Park, New York, als Modellnummer A6R3M444080), das sich über die Führungsrollen **266**, **268** und um die äußere Peripherie des Rings **250** herum erstreckt, angetrieben. Ein Ausgangspunkt-Sensor und ein Abschnitts-Sensor (nicht dargestellt), bevorzugt optische Schlitzsensoren, werden benachbart zum Ring **250** in einer drehbaren Ausgangsposition, und in einer Position, die einer der Aufnahmekammern für Probenröhrchenkörbe **256** entspricht, bereitgestellt. Der Ring **250** hat eine Markierung für den Ausgangspunkt (nicht dargestellt), die in einer Ausgangsposition auf dem Rad angeordnet ist und neun gleichmäßige Abschnittsmarkierungen (nicht dargestellt), deren Positionen mit jeder der neun Aufnahmekammern für Probenröhrchenkörbe **256** übereinstimmen. Die Markierung für den Ausgangspunkt und die Abschnittsmarkierungen arbeiten mit dem Ausgangspunkt-Sensor und den Abschnitts-Sensoren zusammen, um Informationen über die Position des Rings für das Assay-Manager-Programm bereitzustellen und um den Ring **250** so zu steuern, dass er an neun einzelnen Positionen stoppt, die den festgelegten Koordinaten zum Aufladen durch den Anwender und für den Zugang durch die Pipettiereinheit **450** entsprechen. Bevorzugte Sensoren für den Ausgangspunkt-Sensor und die Abschnitts-Sensoren sind Optek optische Schlitzsensoren, Modellnummer OPB857, die bei Optek in Carrollton, Texas erhältlich sind.

**[0188]** Eine Probenabdeckung ist über einem Abschnitt des ringförmigen Trägerabschnitts für Flüssigkeiten oder der Mulde **251** angeordnet und umfasst

eine bogenförmige Abdeckungsplatte **138**, die in einer erhöhten Position in Bezug auf das Rad **250** auf drei Befestigungsstützen **136** fixiert ist. Die Platte **138** hat eine gebogene Form, die im Allgemeinen mit der Krümmung der Mulde **251** übereinstimmt. Eine erste Öffnung **142** ist in der Platte **138** ausgebildet, und eine zweite Öffnung **140** ist in einem größeren radialen Abstand von der Drehachse des Rings **250** ausgebildet als die Öffnung **142** und in einer umfangsmäßig beabstandeten Position von der Öffnung **142** in der Platte **138**.

[0189] Bezugnehmend auf die [Fig. 55–Fig. 57](#) umfasst jeder Probenröhrchenkorb **300** eine Rack-Struktur für Teströhrchen, die gekrümmt ist, um mit der Krümmung des Rings **250** übereinzustimmen. Jeder Korb **300** umfasst eine zentrale Wandstruktur **304** mit seitlichen Endwänden **303** und **305**, die an beiden Enden der Wand **304** angeordnet sind. Ein Boden **312** erstreckt sich entlang der Unterseite des Korbes **300**. Der grundsätzliche Zweck des Probenröhrchenkorbes **300** ist es, Probenröhrchen auf dem Probenring **250** für den Zugriff durch die Proben-Pipettierbaugruppe **450** festzuhalten und um das Laden und Ausladen der zahlreichen Probenröhrchen in und aus dem Analysator zu erleichtern.

[0190] Eine Vielzahl von Y-geformten Trennwänden **302** sind äquidistant entlang der gegenüberliegenden Ränder des Korbes **300** angeordnet. Jeweils zwei benachbarte Trennwände **302** definieren einen Aufnahmebereich für Teströhrchen **330**. Die Abschlusswand **303** hat nach innen gebogene Kanten **316** und **318**, und die Abschlusswand **305** hat nach innen gerichtete Kanten **326** und **328**. Die entsprechend nach innen gebogenen Kanten der Endwände **303** und **305** definieren zusammen mit den letzten Trennwänden **302** die letzten Aufnahmebereiche für Röhrchen **332**. Die Aufnahmebereiche **330**, **332** sind bogenförmig entlang zweier gebogener Reihen auf gegenüberliegenden Seiten der zentralen Wandstruktur **304** ausgerichtet.

[0191] Bezugnehmend auf [Fig. 57](#) ist innerhalb jedes Aufnahmebereiches für Röhrchen **330**, **332** ein Blattfederelement **310** mit der zentralen Wand **304** verbunden. Das Blattfederelement **310**, bevorzugt aus rostfreiem Federstahl gefertigt, beugt sich elastisch, wenn ein Teströhrchen **320** in den Aufnahmebereich für Röhrchen **330** oder **332** eingesetzt wird und zwingt das Röhrchen **320** nach außen gegen die Trennwand **302**. Dadurch wird das Röhrchen **320** in einer aufrechten Stellung gesichert. Die Form der Trennwände **302** und die Elastizität des Blattfederelements **310** ermöglicht es dem Korb **300**, Probenröhrchen in unterschiedlichen Formen und Größen, wie z.B. Röhrchen **320** und **324**, aufzunehmen. Jeder Korb **300** hat entlang jeder Kante bevorzugt neun Trennwände **302**, um zusammen mit den Endwänden **303** und **305** zehn Aufnahmebereiche für Röhr-

chen **330**, **332** auf jeder Seite der zentralen Wandstruktur **304** für eine Gesamtzahl von 20 Aufnahmebereichen für Röhrchen pro Behälter auszubilden. Markierungen für bestimmte Aufnahmebereiche für Röhrchen **330** und **332**, wie z.B. die hervorgehobenen Nummerierung **306**, können auf dem Korb, wie z.B. auf der zentralen Wand **304**, bereitgestellt werden.

[0192] Jeder Korb **300** kann auch Hohlstrukturen **308** beinhalten, die in der dargestellten Ausführungsform als integral mit den endständigen Trennwänden **302** ausgebildet werden können. Ein senkrechter, umgedrehter U-förmiger Griff (nicht dargestellt) kann mit dem Behälter über die Hohlstrukturen **308** oder über eine andere geeignete Stelle verbunden sein. Senkrechte Griffe können die Handhabung des Korbes **300** erleichtern, wenn der Korb **300** durch die bogenförmige Karusselltür **80** eingesetzt und herausgenommen wird, sie werden jedoch nicht unbedingt bevorzugt.

[0193] Ein Spalt wird zwischen benachbarten Trennwänden **302** bereitgestellt, so dass auf Strichcode-Etiketten **334** oder andere lesbare oder auslesbare Informationen auf den Röhrchen **320** zugegriffen werden kann, wenn das Röhrchen in den Korb **320** eingesetzt wird. Wenn ein auf dem Rad **250** getragener Korb **300** unter der Platte **138** der Probenabdeckung hindurchgeführt wird, wird ein Röhrchen **320**, in einer kurvenförmigen Reihe in einer radial innenliegenden Position in Bezug auf die Wandstruktur **304**, an der ersten Öffnung **142** ausgerichtet, und ein anderes Röhrchen **320**, in einer kurvenförmigen Reihe in einer radial außenliegenden Position in Bezug auf die Wand **304**, wird an der zweiten Öffnung **140** ausgerichtet. Der Ring **250** ist indiziert, um jedes Röhrchen **320** unterhalb der Öffnungen **140**, **142** der Reihe nach zu verschieben, um so den Zugriff auf die Röhrchen zu ermöglichen.

[0194] Abermals auf [Fig. 5](#) beziehend werden Strichcode-Leser **272** und **274** benachbart zum Ring **250** angeordnet. Opticon, Inc. Leser, Modellnummer LHA2126RR1S-032, die bei Opticon, Inc. in Orangeburg, New York erhältlich sind, sind bevorzugt. Der Leser **272** ist außerhalb des Rings **250** angeordnet, und der Leser **274** ist innerhalb des Rings **250** angeordnet. Die Leser **272** und **274** sind so angeordnet, um Strichcode-Datenetiketten auf jedem Probenröhrchen **320**, das vom Probenröhrchenkorb **300** getragen wird, auszulesen, während der Ring **250** einen Korb **300** mit Probenröhrchen **320** entlang der Leser **272**, **274** bewegt. Zusätzlich lesen die Leser **272**, **274** die Strichcode-Etiketten **337** (siehe [Fig. 55](#)) auf dem außenliegenden Abschnitt der gebogenen Kanten **316** und **318** der Abschlusswand **303** von jedem Behälter **300**, wenn der Korb **300** in den Bereich zur Probenvorbereitung gebracht wird. Zahlreiche Informationen, wie z.B. Proben und Assayidentifikation

können auf den Röhrchen und/oder jedem Korb **300** angebracht werden und diese Information kann durch die Leser **272**, **274** ausgelesen werden und in der zentralen Rechneinheit gespeichert werden. Wenn kein Probenröhrchen vorhanden ist, präsentiert der Korb **300** einen speziellen Code **335** (siehe [Fig. 55](#)), der von den Lesern **272**, **274** ausgelesen wird.

#### Rad für Pipettenspitzen

**[0195]** Wie anfänglich in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) dargestellt, ist eine zweite Ringbaugruppe der bevorzugten Ausführungsform ein Rad für Pipettenspitzen **350** und umfasst einen kreisförmigen Ring **352** in dessen unterem Abschnitt, eine obere Platte **374**, die eine kreisförmige innere Peripherie definiert und fünf peripher beabstandete, radial hervorragende Abschnitte **370** und eine Vielzahl von im Allgemeinen rechteckigen Stufen **354**, welche die obere Platte **374** vom Ring **352** abtrennen und bevorzugt durch mechanische Befestigungen, welche sich durch die obere Platte **374** und den Ring **352** in die Stufe **354** ausstrecken, in Position gehalten wird. Fünf rechteckige Öffnungen **358** sind in der oberen Platte **374** jeweils nahe der Abschnitte **370** liegend ausgebildet und ein rechteckiger Kasten **376** ist unter der Platte **374** angeordnet, eine an jeder Öffnung **358**. Die obere Platte **374**, der Ring **352** und die Stufen **354** sind bevorzugt aus gefrästem Aluminium hergestellt und die Kästen **376** sind bevorzugt aus rostfreiem Stahlblech gefertigt.

**[0196]** Die Öffnung **358** und damit verbunden Kästen **376** sind ausgebildet und angeordnet, um Behälter **372**, die eine Vielzahl von Einweg-Pipettenspitzen halten, aufzunehmen. Die Behälter für Pipettenspitzen **373** sind bevorzugt jene, die durch TECAN (TECAN U.S. Inc., Research Triangle Park, North Carolina) unter dem Markennamen „Disposable Tips for GENESIS Series“ hergestellt und verkauft werden. Jede Spitze hat eine Kapazität von 1000 µl und ist leitfähig. Jeder Behälter hält 96 verlängerte Einwegspitzen.

**[0197]** Seitliche Rillen **387** und Längsrillen **380** sind in der oberen Platte **374** entlang der seitlichen bzw. Längskanten jeder Öffnung **358** ausgebildet. Die Rillen **387**, **380** nehmen sich nach unten ausstreckende Flansche (nicht dargestellt) auf, die entlang der seitlichen und Längskanten der Behälter **372** angeordnet sind. Die Rillen **387**, **380** und die damit verbundenen Flansche der Behälter **372** dienen in Bezug auf die Öffnungen **358** dem genauen Erfassen der Behälter **372** und um die Behälter **372** auf der Platte **374** in Position zu halten.

**[0198]** Das Rad für Pipettenspitzen **350** ist bevorzugt durch drei 120°-beabstandete V-Nutlager **357**, **360**, **361**, die in einen durchgängigen V-Keil **362** ein-

greifen, der, wie in den [Fig. 5](#), [Fig. 6](#) und [Fig. 6A](#) dargestellt, an der inneren Peripherie **352** ausgebildet wird, drehbar gelagert, so dass das Rad für Pipettenspitzen **350** über eine zweite zentrale Drehachse, die im Allgemeinen parallel zur ersten Drehachse des Probenrings **250** verläuft, drehbar ist. Die Rollen werden bevorzugt bei der Bishop-Wisecarver Corp. in Pittsburg, Kalifornien, Modellnummer W1SSX hergestellt. Die Rollen **357** und **360** sind auf einer fixierten Welle drehbar befestigt und die Rolle **361** ist auf einem Ausleger befestigt, der auf einer vertikalen Achse drehbar gelagert ist und durch eine Feder derart gespannt wird, dass die Rolle **361** radial nach außen gegen die innere Peripherie des Rings **352** gezwungen wird. Mit zwei fixierten Rollen und einer radial bewegbaren Rolle wird es den drei Rollen ermöglicht, eine unrunde innere Peripherie des Rings **352** auszugleichen. Zusätzlich kann das Rad **350** durch bloßes Drücken der drehbaren Rollen **361** radial nach Innen einfach eingesetzt und entfernt werden, um es dem Ring **352** zu ermöglichen, sich seitlich zu bewegen, so dass der durchgängige V-Keil **362** von den fixierten V-Nutlagern **357**, **360** gelöst werden kann.

**[0199]** Das Rad für die Pipettenspitzen **350** wird durch einen Motor **364** angetrieben, der ein auf einer Welle befestigtes Stirnrad besitzt, das in die Gegenradzähne, die auf einem äußeren Umfang des Rings **352** ausgeprägt sind, eingreift. Der Motor **364** ist bevorzugt ein Getriebekopf-Schrittmotor, Modellnummer PK243-A1-SG7.2, mit einer 7.2:1 Untersetzung und ist erhältlich bei Oriental Motor Co., Ltd. in Tokyo, Japan. Ein Getriebekopfschrittmotor mit einer 7.2:1 Untersetzung wird bevorzugt, da er eine ruhige Bewegung des Rades für Pipettenspitzen **350** ermöglicht, wobei das Stirnrad des Motors **364** direkt in den Ring **352** eingreift.

**[0200]** Ein Ausgangspunkt-Sensor und ein Abschnitts-Sensor (nicht dargestellt), bevorzugt optische Schlitzsensoren, werden neben dem Rad für Pipettenspitzen **350** liegend in einer Ausgangsdrehposition und in der Position einer der Kästen **376** bereitgestellt. Das Rad für Pipettenspitzen **350** hat eine Markierung für den Ausgangspunkt (nicht dargestellt), die in einer Ausgangsposition auf dem Rad angeordnet ist und fünf gleichmäßig beabstandete Abschnittsmarkierungen (nicht dargestellt), deren Positionen mit jeder der fünf Kästen **376** übereinstimmt. Die Markierung für den Ausgangspunkt und die Abschnittsmarkierungen arbeiten zusammen mit dem Sensor für den Ausgangspunkt und den Abschnitts-Sensoren, um dem Assay-Manager-Programm Informationen über die Radposition zur Verfügung zu stellen und um das Rad für Pipettenspitzen **350** so zu steuern, dass es an fünf festgelegten Positionen, die mit feststehenden Koordinaten zum Aufladen durch den Anwender und für den Zugang durch die Pipettiereinheit **450** übereinstimmen, stoppt. Bevorzugte Sensoren für den Ausgangspunkt-Sensor

und den Abschnitts-Sensor sind Optek Technology, Inc. optische Schlitzsensoren, Modellnummer OPB980, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich sind.

#### Mehrachsiges Mischer

[0201] Bezugnehmend auf die [Fig. 7–Fig. 12](#) hat der mehrachsige Mischer **400** eine drehbare Drehtellerstruktur **414** (siehe [Fig. 10](#)), die auf einer in zentralen Kugellagern **430** gestützten zentralen Welle **428** an einer fixierten Basisplatte **402**, die an der Montageplatte **130** über mechanische Befestigungsmittel (nicht dargestellt) befestigt ist, welche sich durch die Öffnungen **419**, die entlang der äußeren Peripherie der fixierten Basisplatte **402** ausgebildet sind, erstrecken, drehbar befestigt ist. Ein Abdeckelement **404** ist verbunden mit und rotiert mit dem Drehteller **414**.

[0202] Der Drehteller **414** liegt bevorzugt in der Form eines rechtwinkligen Kreuzes vor, das 90°-beabstandete rechtwinklige Arme **444** gleicher Länge umfasst, die sich vom Zentrum des Drehtellers **414** radial nach außen ausstrecken und einen vierten Arm **445**, mit einer Erweiterung **417**, der den Arm **445** etwas länger macht als die Arme **444**. Wie in den [Fig. 10–Fig. 12](#) dargestellt, ist der zentrale Abschnitt des Drehtellers **414** mit der zentralen Welle **428** durch eine Schraube **429** verbunden.

[0203] Vier Behälterhalter **406** sind an den Enden der Arme **444** und **445** des Drehtellerrahmens **414** angeordnet. Jeder Behälterhalter **406** ist mit einem der vier vertikalen Achsen **423**, die in Behälterhalterkugellagern **415** drehbar gelagert sind, verbunden. Behälterhalterkugellager **415** sind in die Arme **444**, **445** des Drehtellers **414** gepresst und sind in gleichmäßiger radialer Entfernung von der Achse **428** angeordnet.

[0204] Das Abdeckelement **404** hat vier kreisrunde Öffnungen mit aufwärts gerichteten peripheren Kragen **401**, durch die sich die Wellen **423** hindurch ausstrecken. Die aufsteigenden Kragen **401** können verspritzte Flüssigkeiten vorteilhaft davon abhalten, in die Öffnungen zu fließen.

[0205] Die Behälterhalter **406** umfassen im Allgemeinen zylindrische Elemente, die eine geöffnete Unterseite und eine geöffnete Oberseite zum Aufnehmen und Halten eines Behälters **440**, bevorzugt einer Kunststoffflasche, mit einem Reagenz zum Einfangen der Targets aufweisen.

[0206] Das mit dem bevorzugten Assay verwendete Reagenz zum Einfangen der Targets beinhaltet auf Magnetismus reagierende Partikel mit immobilisierten Polynukleotiden, Sonden zum Einfangen von Polynukleotiden und Reagenzien, die zum Lysieren von Zellen, welche die Ziel-Nukleinsäuren enthalten, ge-

eignet sind. Nach der Zelllyse sind Ziel-Nukleinsäuren für die Hybridisierung unter einem ersten Satz vorgegebener Hybridisierungsbedingungen mit einer oder mehreren Sonden zum Einfangen verfügbar, wobei jede Sonde zum Einfangen einen Nukleotidbasensequenzabschnitt aufweist, der in der Lage ist, mit einem Nukleotidbasensequenzabschnitt, der auf mindestens einer der Ziel-Nukleinsäuren enthalten ist, zu hybridisieren. Unter einem zweiten Satz vorgegebener Hybridisierungsbedingungen ist ein Homopolymerschwanz (z.B. Oligo(dT)) der immobilisierten Polynukleotide in der Lage, mit einem komplementären Homopolymerschwanz (z.B. Oligo(dA)) zu hybridisieren, der in der Sonden zum Einfangen enthalten ist, wodurch die Ziel-Nukleinsäuren immobilisiert werden. Verfahren zum Einfangen der Targets und Lyseverfahren sind im Stand der Technik gut bekannt und werden ausführlicher im Abschnitt zum Stand der Technik weiter oben beschrieben.

[0207] Eine Behälter-Haltesfeder **408** überspannt einen seitlichen Spalt, der in der Wand jedes Behälterhalters **406** ausgebildet ist und die dabei hilft, den Behälter **440** innerhalb des Behälterhalters **406** dadurch zu halten, dass der Behälter **440** an einen Abschnitt der inneren peripheren Wand des Halters **406** gegenüber der Feder **408** gedrückt wird.

[0208] Jeder Behälterhalter **406** ist durch eine Wellen-Blockstruktur **432** an einer zugehörigen vertikalen Welle **423** gesichert. Die Wellen-Blockstruktur **432** hat gekrümmte Endabschnitte, die mit der Innenseite des zylindrischen Behälterhalters **106** zusammenpassen, und der Behälterhalter **406** ist an dem Block **432** mit Hilfe von Befestigungsmittel **434** befestigt. Eine im Allgemeinen kreisförmige Öffnung **449** nimmt die Welle **423** auf. Ein Schlitz **438** erstreckt sich von der Öffnung **449** bis zu einem Ende des Blocks **432** aus, wobei dieser sich nicht den ganzen Weg bis ins Innere des Behälterhalters **406** erstreckt, und ein zweiter Schlitz **436** erstreckt sich von einer Kante des Blocks **432** im Allgemeinen senkrecht zum Schlitz **438** derart aus, dass ein ausladender Arm **435** definiert wird. Eine Metallgewindeschraube **437** erstreckt sich durch eine Durchgangsbohrung **441**, die seitlich durch den Block **432** hindurchläuft, aus und in eine Gewindebohrung **447** hinein, die seitlich im Arm **435** ausgebildet ist. Wenn die Schraube **437** angezogen wird, beugt sich der Arm **435**, wodurch die Öffnung **449** um die Welle **423** herum enger wird.

[0209] Die Wellen-Blockstruktur **432**, die Welle **423** und die Behälterhalterkugellager **415**, die mit jedem Behälterhalter **406** verbunden sind, definieren eine bevorzugte Befestigungsstruktur für Behälterhalter, die mit jedem Behälterhalter **406** verbunden ist, die ausgebildet und angeordnet ist, um den Behälterhalter **406** an dem Drehteller **414** zu befestigen, und es dem Behälterhalter **406** ermöglicht, um eine Drehachse **412** der Welle **423** zu rotieren.

**[0210]** Planetengetriebe für Behälterhalter **422** sind an gegenüberliegenden Enden der Welle **423** befestigt. Die Planetengetriebe **422** greifen operativ in ein stationäres Sonnenrad **416** ein. Ein Zahnriemenrad **418** ist mit der zentralen Welle **428** verbunden und ist über einen Zahnriemen (nicht dargestellt) mit einem Antriebsmotor **420** gekoppelt. Der Antriebsmotor **420** ist bevorzugt derart befestigt, dass er sich durch eine Öffnung (nicht dargestellt) in der Montageplatte **130** unter der Basisplatte **402** erstreckt. Der Antriebsmotor **420** ist bevorzugt ein Schrittmotor und am meisten bevorzugt ein VEXTA Schrittmotor, Modellnummer PK264-01A, erhältlich bei Oriental Motor Co., Ltd. in Tokyo, Japan. Der Antriebsmotor **420** dreht die zentrale Achse **428** und den daran befestigten Drehteller **414** über einen Zahnriemen und ein Zahnriemenrad **418**. Wenn der Drehtellerrahmen **414** sich um die zentrale Linie der zentralen Welle **428** dreht, führt das in das Sonnenrad **416** eingreifende Planetengetriebe **422** dazu, dass sich die Wellen **423** und die daran gebundenen Behälterhalter **406** an den Enden der Arme **444** des Drehtellerrahmens **414** drehen. Jeder Behälterhalter **406** ist bevorzugt so befestigt, dass die Drehachse **410** von der Drehachse **412** der verbundenen Welle **423** versetzt liegt. Daher rotiert jeder Behälterhalter **406** auf einer exzentrischen Bahn um die Achse **412** der dazugehörigen Welle **423**. Dementsprechend erzeugen die Planetengetriebe **422** und das Sonnenrad **416** sich drehend bewegende Verbindungselemente, die ausgebildet und angeordnet sind, damit sich die Behälterhalter **406** um die entsprechende Drehachse der Welle **423** herum drehen, wenn der Drehteller **414** sich um die Drehachse der Welle **428** dreht.

**[0211]** Eine Strichcode-Leser-Vorrichtung **405** ist bevorzugt auf einem Ausleger **403** befestigt und liest Strichcode-Informationen der Behälter **440** durch einen Schlitz zum Auslesen **407**, der in jedem Behälterhalter **406** ausgebildet ist. Der bevorzugte Leser ist ein Leser der Modellnummer NFT1125/002RL, der bei Opticon, Inc. in Orangeburg, New York erhältlich ist.

**[0212]** Der mehrachsige Mischer **400** dreht sich für gewöhnlich während des Betriebs des Analysators **50**, um die Flüssigkeitsinhalte der Behälter **440** zu schütteln, um dadurch das Reagenz zum Einfangen der Targets in Suspension zu halten, und hält nur kurzzeitig, um der Pipettiereinheit **456** zu ermöglichen, eine gewisse Menge der Mischung aus einem Behälter zu entnehmen. Die Pipettiereinheit **456** entnimmt die Mischung aus einer Flasche jedes Mal an der gleichen Stelle. Daher ist es wünschenswert, die Position der Flaschen zu überwachen, so dass die Flasche, aus der die Mischung entnommen wird, jederzeit bestimmt werden kann.

**[0213]** Vier optisch Schlitzsensoren **426**, von denen jeder einen optischen Emitter und Detektor umfasst,

sind um die Peripherie der fixierten Basisplatte **402** herum in 90°-Intervallabständen angeordnet. Optische Sensoren, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas, unter der Modellnummer OPB490P11 erhältlich sind, werden bevorzugt. Ein Sensorschild **424** erstreckt sich unterhalb der Erweiterung **417** am Ende des Arms **445** des Drehtellers **414**. Wenn ein Sensorschild **424** an einem Sensor **426** vorbeiläuft, wird die Kommunikation zwischen dem Emitter und dem Detektor unterbrochen, wodurch ein „Behälter vorhanden“-Signal gegeben wird. Das Schild **424** wird nur an einem Ort bereitgestellt, z.B. dem ersten Behälterstandort. Infolge der Kenntnis über die Position des ersten Behälters sind die Positionen der verbleibenden Behälter, die relativ zum ersten Behälter angebracht sind, ebenfalls bekannt.

**[0214]** Antriebs- und Steuerungssignale werden dem mehrachsigen Mischer **400** über einen Netzanschluss und einen Datenanschluss bereitgestellt. Während der mehrachsige Mischer **400** ein Mischen durch Rotation und einen exzentrischen Umlauf ermöglicht, können andere Mischtechniken, wie z.B. Vibration, Inversion etc., ebenfalls verwendet werden.

#### Probenvorbereitungsverfahren

**[0215]** Um mit der Probenvorbereitung zu beginnen, bewegt sich die Pipettiereinheit **456**, um ein Reagenz zum Einfangen von Targets, bevorzugt ein Mag-Oligo-Reagenz, aus einem Behälter **440**, der von einem mehrachsigen Mischer **400** getragen wird, in jeden der Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** zu transferieren. Das Reagenz zum Einfangen von Targets hat ein Trägermaterial, das in der Lage ist, einen Ziel-Analyten zu binden und zu immobilisieren. Das Trägermaterial umfasst bevorzugt auf Magnetismus reagierende Partikel. Zu Beginn des Probenvorbereitungsverfahrens bewegt sich die Pipettiereinheit **456** der rechten Pipettierbaugruppe **450** seitlich und senkrecht in eine Position, in der die Sonde **457** operativ über einer Pipettenspitze in einem der Behälter **372** angeordnet ist.

**[0216]** Die Spitzenbehälter **372** werden vom Rad für Pipettenspitzen **350** derart getragen, um genau angeordnet zu sein, damit eine genaue Erfassung zwischen der Pipettenspitze und dem röhrenförmigen Röhren **457** der Pipettiereinheit **456** erzielt wird. Die Pipettiereinheit **456** bewegt sich abwärts, um das freie Ende der röhrenförmigen Sonde **457** in das offene Ende der Pipettenspitze einzuführen und kraftschlüssig mit der Pipettenspitze einzurasten. Die bevorzugt für die Pipettiereinheit **456** verwendeten Anlagen von Cavo haben einen Kragen (nicht dargestellt), der für Anlagen von Cavo einzigartig ist. Dieser Kragen wird leicht nach oben bewegt, wenn eine Pipettenspitze mit dem Ende der röhrenförmigen Sonde **457** kraftschlüssig einrastet, und der versetzte

Kragen löst einen elektrischen Schalter auf der Pipettiereinheit **456** aus, um zu bestätigen, dass eine Pipettenspitze anwesend ist. Wenn die Spitzenaufnahme nicht erfolgreich ist, (z.B. infolge fehlender Spitzen in den Behältern **372** oder einem Ausrichtungsfehler), wird ein Signal für eine fehlende Spitze generiert, und die Pipettiereinheit **456** kann sich fortbewegen, um ein erneutes Spitzeneingreifen an einem anderen Spitzenstandort zu versuchen.

[0217] Das Assay-Manager-Programm veranlasst den mehrachsigen Mischer **400**, kurz in der Drehung anzuhalten, so dass die Pipettiereinheit **456** in eine Position mit dem röhrenförmigen Röhrchen **457** und der gebundenen Pipettenspitze der Pipettiereinheit **456**, die über einer der stationären Behälter **440** ausgerichtet ist, bewegt werden kann. Die Pipettiereinheit senkt die an das röhrenförmige Röhrchen **457** gebundene Pipettenspitze in den Behälter **440** und zieht eine bestimmte Menge eines Reagenzes zum Einfangen von Targets in die Pipettenspitze auf. Die Pipettiereinheit **456** bewegt die Sonde **457** dann aus dem Behälter **440** heraus, der mehrachsige Mischer **400** nimmt die Drehung wieder auf, und die Pipettiereinheit **456** bewegt sich in eine Position über der Öffnung **252** und der Probenübertragungsstation **255**. Als nächstes senkt sich die Pipettiereinheit **456**, welche die Pipettenspitze und die röhrenförmige Sonde **457** bewegt, durch die Öffnung **252** ab und dispensiert die benötigte Menge des Reagenzes zum Einfangen von Targets (für gewöhnlich 100–500 µl) in einen oder mehrere der Aufnahmebehälter **162** der MTU **160**. Es ist bevorzugt, dass das Reagenz zum Einfangen von Targets nur in die Pipettenspitze aufgenommen wird und nicht in die Sonde **457** selber. Darüber hinaus wird bevorzugt, dass die Pipettenspitze eine ausreichende volumetrische Kapazität aufweist, um genügend Reagenz für alle fünf Behälter **162** der MTU **160** aufzunehmen.

[0218] Nach der Übertragung des Reagenzes zum Einfangen von Targets bewegt sich die Pipettiereinheit **456** dann in eine „Spitzen-Abwurf“-Position über der Röhre zum Beseitigen der Spitzen **352**, wo die Einweg-Pipettenspitze vom Ende der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** abgeschoben oder abgestoßen wird und durch die Röhre **342** in einen Behälter für Feststoffabfälle fällt. Ein optischer Sensor (nicht dargestellt) ist benachbart zur Röhre **342** angeordnet und bevor die Spitze abgeworfen wird, bewegt die Proben-Pipettierbaugruppe **450** die Pipettiereinheit **456** in eine Messposition des Sensors. Der Sensor stellt fest, ob die Spitze in das Ende der röhrenförmigen Sonde **457** eingerastet ist, um zu überprüfen, ob die Spitze immer noch von der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** gehalten wird und bestätigt dadurch, dass die Spitze sich während der Probenvorbereitung auf der röhrenförmigen Sonde **457** befunden hat. Ein bevorzugter Sensor ist ein optischer Schlitzsensor mit brei-

tem Schlitz, Modell OPB900W, der bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich ist.

[0219] Bevorzugt wird die Pipettenspitze durch den Kragen (nicht dargestellt) an der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** abgestoßen. Der Kragen rastet in eine feste Position ein, wenn die röhrenförmige Sonde **457** angehoben wird, so dass, wenn die Sonde **457** fortfährt hochzufahren, der Kragen fixiert bleibt und gegen das obere Ende der Pipettenspitze stößt und sie dadurch von der röhrenförmigen Sonde **457** herunter zwingt.

[0220] Nach dem Pipettieren der Reagenzes zum Einfangen von Targets und Verwerfen der Pipettenspitze kann die Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** mit destilliertem Wasser, das durch die röhrenförmige Sonde **457** im Waschbecken für Spitzen **346** hindurchgeleitet wird, gespült werden. Das Spitzen-Spülwasser wird gesammelt und läuft in einen Behälter für Flüssigabfälle.

[0221] Nach dem Reagenz-Abgabevorgang bewegt sich die Pipettiereinheit **456** auf der rechten Pipettierbaugruppe **450** seitlich und senkrecht in eine Position, in der die röhrenförmige Sonde **457** der Pipettiereinheit **456** über einer neuen Pipettenspitze in einem der Pipettenbehälter **372** ausgerichtet wird. Nach erfolgreicher Spitzenaufnahme bewegt sich die Pipettiereinheit **456** zurück über den Probenring **250**, benachbart zur Probenvorbereitungsöffnung **252**, und entnimmt eine Testprobe (etwa 25–900 µl) von einem Probenröhrchen **320**, das an einer der Öffnung **140**, **142** der Abdeckplatte **138** ausgerichtet worden ist. Man beachte, dass beide Öffnungen **140**, **142** sich aufwärts ausstreckende periphere Flansche enthalten, um alle auf der Platte **138** verspritzten Flüssigkeiten davon abzuhalten, in die Öffnungen **140**, **142** zu laufen. Die Pipettiereinheit **456** bewegt sich dann über die MTU **160** in die Probenübertragungs-Station **255**, bewegt sich abwärts durch die Öffnung **252** und dispensiert die Testprobe in einen der Aufnahmebehälter **162** der MTU **160**, die ein Reagenz zum Einfangen von Targets enthält. Die Pipettiereinheit **456** bewegt sich dann in die „Spitzen-Abwerfen“-Position über der Röhre zum Beseitigen der Spitzen und die Einweg-Pipettenspitze wird in die Röhre **342** abgestoßen. Die Pipettiereinheit **456** nimmt dann eine neue Einweg-Pipettenspitze aus dem Rad für Pipettenspitzen **350** auf, den der Probenring **250** anzeigt, so dass ein neues Probenröhrchen durch die Pipettiereinheit **456** zugänglich wird, die Einheit **456** bewegt sich zu und entnimmt Probenflüssigkeit aus dem Probenröhrchen in die Einweg-Pipettenspitze, die Pipettiereinheit **456** bewegt sich dann in eine Position über der Übertragungsstation für Proben **255** und dispensiert Probenflüssigkeit in einen anderen Aufnahmebehälter **162**, der ein Reagenz zum Einfangen von Targets enthält. Dieser Vorgang wird bevorzugt wiederholt, bis alle fünf Auf-

nahmebehälter **162** eine Kombination aus flüssiger Probenauswahl und Reagenz zum Einfangen von Targets enthalten.

**[0222]** Alternativ dazu kann abhängig vom Assay-Protokoll oder Protokollen, die vom Analysator **50** durchgeführt werden sollen, die Pipettiereinheit **456** das gleiche Probenauswahlmaterial in zwei oder mehr der Aufnahmebehälter **162** dispensieren und der Analysator kann das gleiche oder unterschiedliche Assays auf jedem dieser Aliquots durchführen.

**[0223]** Wie oben in Bezug auf die Pipettiereinheiten **480**, **482** beschrieben, hat die Pipettiereinheit **456** ebenfalls die Fähigkeit, kapazitive Niveaus zu registrieren. Die auf den Enden der röhrenförmigen Sonden **457** verwendeten Pipettenspitzen sind bevorzugt aus einem leitfähigen Material gefertigt, so dass das Registrieren von kapazitiven Niveaus mit der Pipettiereinheit **456** durchgeführt werden kann, auch wenn eine Spitze am Ende der röhrenförmigen Sonde **457** getragen wird. Nachdem eine Pipettiereinheit ein Verfahren zum Dispensieren einer Testprobe vollständig durchgeführt hat, bewegt die Pipettiereinheit **456** die röhrenförmige Sonde **457** zurück abwärts in den Aufnahmebehälter **162**, bis das obere Ende des Flüssigkeitsstandes durch die Veränderung in der Kapazität detektiert wird. Die vertikale Position der röhrenförmigen Sonde **457** wird festgehalten, um zu bestimmen, ob die richtige Menge an flüssigem Material im Aufnahmebehälter **162** enthalten ist. Ein Mangel an ausreichendem Material in einem Aufnahmebehälter **162** kann durch Verklumpung in der Testprobe, welche die Spitze am Ende der röhrenförmigen Sonde **457** verstopfen kann und damit das genaue Ansaugen von Testprobenmaterial in die Spitze verhindert und/oder geeignetes Dispensieren der Testprobe aus der Spitze verhindert.

**[0224]** Nach der Probenübertragung wird die Pipettenspitze in die Röhre zum Beseitigen von Spitzen **142**, wie oben beschrieben, abgeworfen. Wenn es erwünscht ist, kann die röhrenförmige Sonde **457** der Pipettiereinheit abermals mit destilliertem Wasser gespült werden, jedoch ist das Spülen der Sonde für gewöhnlich nicht notwendig, da in dem bevorzugten Betriebsverfahren das Probenmaterial nur in Kontakt mit der Einweg-Pipettenspitze kommt.

**[0225]** Das Assay-Manager-Programm beinhaltet eine Steuerelektronik für die Pipettiereinheit, welche die Bewegungen der Pipettiereinheiten **456**, **480**, **482** steuert und bevorzugt die Pipettiereinheit **456** veranlasst, sich auf eine Art zu bewegen, dass sie sich niemals über ein Probenröhrchen **320** auf dem Probenring **250** bewegt, ausgenommen, wenn die Pipettiereinheit **456** die röhrenförmige Sonde **457** über einem Probenröhrchen **320** anordnet, um eine Testprobe zu entnehmen oder wenn das Probenröhrchen **320** sich unter der Platte **138** der Probenabdeckung

befindet. Auf diese Weise werden versehentliche Flüssigkeitstropfen von der röhrenförmigen Sonde **457** der Pipettiereinheit **450** in andere Probenröhrchen, die zu einer Kreuzkontamination führen könnten, vermieden.

**[0226]** Nach der Probenvorbereitung wird die MTU **160** durch den rechten Transportmechanismus **500** von der Station zur Übertragung von Proben zum rechten Orbitalmischer **550** bewegt, in dem die Proben/Reagenzmischungen vermenget werden. Die Struktur und der Betrieb der Orbitalmischer **550**, **552** wird im Detail weiter unten beschrieben.

**[0227]** Nach dem die MTU **160** von der Station zum Übertragen von Proben durch den rechten Transportmechanismus **500** zurückgezogen worden ist, befördert die Reaktionsgefäß-Transporterbaugruppe innerhalb der Eingangswarteschlange **150** die nächste MTU in eine Position zur Aufnahme durch den rechten Transportmechanismus **500**, der die nächste MTU zur Probenübertragungs-Station bewegt. Die Verfahren zur Probenvorbereitung werden dann für diese nächste MTU wiederholt.

#### Transportmechanismen

**[0228]** Die rechten und linken Transportmechanismen **500**, **502** werden nun im Detail beschrieben. Bezugnehmend auf die [Fig. 13–Fig. 16](#) besitzt der rechte Transportmechanismus **500** (als auch der linke Transportmechanismus **502**) ein Stellhakenelement, das, in der dargestellten Ausführungsform, einen ausfahrbaren Verteilerhaken **506** hat, der sich von einer Hakenbefestigungsstruktur **508**, die in einer Spalte **510** auf einer Platte **512** radial und schiebend versetzbar ist. Ein Gehäuse **504** auf der Oberseite der Platte **512** hat eine Öffnung **505**, die ausgestaltet ist, um den oberen Abschnitt einer MTU **160** aufzunehmen. Ein auf der Platte **512** befestigter Schrittmotor **514** dreht eine Gewindewelle **516**, die, in Zusammenarbeit mit einem Hauptschraubenmechanismus, den Verteilerhaken **506** von der ausgefahrenen Position, die in den [Fig. 13](#) und [Fig. 15](#) dargestellt ist, in die eingezogene Position, die in [Fig. 14](#) dargestellt ist, bewegt, der Motor **514** und die Gewindewelle **516** bildenden Elemente einer bevorzugten Hakenelement-Antriebsbaugruppe. Der Schrittmotor **514** ist bevorzugt ein modifizierter HSI, Serie 46000. HSI-Schrittmotoren sind erhältlich bei Haydon Switch and Instrument, Inc. in Waterbury, Connecticut. Der HSI-Motor ist durch maschinelle Bearbeitung der Gewinde von einem Ende der Gewindewelle **516** modifiziert worden, so dass die Welle **516** die Hakenbefestigungsstruktur **508** aufnehmen kann.

**[0229]** Das Gehäuse **504**, der Motor **514** und die Platte **512** werden bevorzugt durch ein angepasstes Schutzblech **507** abgedeckt.

**[0230]** Wie in [Fig. 16](#) dargestellt, dreht ein Schrittmotor **518** eine Umlenkscheibe **520** über einen Riemen **519**. (VEXTA Schrittmotoren, Modellnummer PK264-01A, erhältlich bei Oriental Motor Co., Ltd. in Tokyo, Japan und SDP-Zahnriemen, Modellnummer A6R51M200060, erhältlich bei SDP/SI in New Hyde Park, New York werden bevorzugt.) Die Umlenkscheibe **520** ist bevorzugt eine maßgefertigte Umlenkscheibe mit einhundertzweiundsechzig (162) axialen Rillen, die entlang ihres Umfangs angeordnet sind. Eine Hauptwelle **522**, die mit Hilfe eines einzigartig-geformten Halterungsblockes **523** mit der Platte **512** fest verbunden ist, erstreckt sich abwärts durch eine Basis **524** und ist an der Umlenkscheibe **520** befestigt. Die Basis **524** ist mit der Bezugsplatte **82** durch mechanischer Befestigungen, die sich durch die Öffnungen **525**, die entlang der äußeren Peripherie der Basis **524** ausgebildet sind, befestigt. Eine Anschlussleitung **526** liefert Antriebs- und Steuersignale für die Hakenbefestigungsstruktur **508** und den Motor **514**, während es der Platte **512** (und der auf der Platte getragenen Komponenten) ermöglicht wird, sich derart ausreichend zu drehen, dass sie sich in Bezug auf die Basis **524** bis zu 340° dreht. Die Transportmechanismus **500**, **502** – Baugruppe hat bevorzugt feste Haltemarkierungen (nicht dargestellt) an beiden Enden der Strecke, entlang der sich die drehende Einheit bewegt.

**[0231]** Der Stellungsgeber für den Ausleger **531** ist bevorzugt an einem Ende der Hauptwelle **522** befestigt. Der Stellungsgeber für den Ausleger ist bevorzugt ein absoluter Stellungsgeber. Stellungsgeber der Serie A2 von U.S. Digital in Seattle, Washington, Modellnummer A2-S-K-315-H werden bevorzugt.

**[0232]** Das Assay-Manager-Programm stellt Steuerungssignale für die Motoren **518** und **514** und für die Hakenbefestigungsstruktur **508** bereit, um den Verteilerhaken **506** zu befehlen, die MTU-Manipulierungsstruktur **166** auf der MTU **160** zu ergreifen. Wenn der Haken **506** zugegriffen hat, kann der Motor **514** eingeschaltet werden, um die Achse **516** zu drehen und dadurch den Haken **506** zurückzuziehen und die MTU **160** zurück in das Gehäuse **504**. Die MTU **160** wird durch den Transportmechanismus **500**, **502** über einen Gleiteingriff der Verbindungsrippenstruktur **164** der MTU **160** in die gegenüberliegenden Kanten **511** der Platte **512** des anliegenden Spalts **510** sicher festgehalten. Die Platte **512** bildet dadurch ein Element einer bevorzugten Gefäß-Trägerbaugruppe, die ausgebildet und angeordnet ist, um drehbar um eine Drehachse (z.B. die Achse der Welle **522**) angeordnet zu sein und um ein Reaktionsgefäß (z.B. die MTU **160**) aufzunehmen und zu tragen. Der Motor **518** kann die Umlenkscheibe **520** und die Welle **522** über den Riemen **519** rotieren lassen, um dadurch die Platte **512** und das Gehäuse **504** in Bezug auf die Basis **524** zu drehen. Die Drehung des Gehäuses **504** verändert auf diese Weise die Lage der ergriffe-

nen MTU, wodurch die betreffende MTU in Ausrichtung mit einer anderen Station auf der Verarbeitungsplattform gebracht wird.

**[0233]** Die Sensoren **528**, **532** werden auf gegenüberliegenden Seiten des Gehäuses **504** bereitgestellt, um die Position des Verteilerhakens **506** innerhalb des Gehäuses **504** zu bestimmen. Der Sensor **528** ist ein Endpunkt-Sensor und der Sensor **532** ist ein Ausgangspunkt-Sensor. Die Sensoren **528**, **532** sind bevorzugt optische Schlitzsensoren, die bei Optik Technology, Inc. in Carrollton, Texas, Modellnummer OPB980T11 erhältlich sind. Für den Ausgangspunkt-Sensor **532** wird der Sensorstrahl durch eine sich von der Hakenbefestigungsstruktur **508** her ausbildende Markierung für den Ausgangspunkt **536** unterbrochen, wenn der Haken **506** in seiner vollständig zurückgezogenen Position vorliegt. Der Strahl des Endpunkt-Sensors **528** wird durch eine Markierung für das Wegende **534**, das sich von der gegenüberliegenden Seite der Hakenbefestigungsstruktur **508** her ausbildet, unterbrochen, wenn der Haken **506** vollständig ausgefahren ist.

**[0234]** Ein MTU-Vorhanden-Sensor **530**, der im Gehäuse **504** an der Seite befestigt ist, registriert das Vorhandensein einer MTU **160** im Gehäuse **504**. Der Sensor **530** ist bevorzugt ein SUNX, Infrarotsensor, der bei SUNX/Ramco Electric, Inc., in West Des Moines, Iowa erhältlich ist.

#### Temperaturanstiegsstationen

**[0235]** Eine oder mehrere Temperaturanstiegsstationen **700** werden bevorzugt unter der Montageplatte **130** und dem Probenring **250** angeordnet (keine der Temperaturanstiegsstationen, die unter dem Probenring **250** angeordnet ist, ist in den Figuren dargestellt). Nach dem Vermengen der Inhalte der MTU **160** innerhalb der Orbitalmischer **550** kann der rechte Transportmechanismus **500** die MTU **160** von dem rechten Orbitalmischer **550**, abhängig vom Assay-Protokoll, zu einer Temperaturanstiegsstationen **700** bewegen.

**[0236]** Der Zweck jeder Temperaturanstiegsstation **700** ist es, die Temperatur einer MTU **160** und seines Inhaltes, je nach Wunsch, herauf- oder herabzuregulieren. Die Temperatur des MTU und seines Inhaltes kann ungefähr auf die Temperatur in einem Inkubator eingestellt werden, bevor die MTU in den Inkubator eingesetzt wird, um dadurch größere Temperaturschwankungen innerhalb des Inkubators zu vermeiden.

**[0237]** Wie in den [Fig. 17–Fig. 18](#) dargestellt, hat eine Temperaturanstiegsstation **700** ein Gehäuse **702**, in das eine MTU **160** eingesetzt werden kann. Das Gehäuse **702** hat Befestigungsflansche **712**, **714** zum Befestigen der Anstiegsstation **700** an der

Bezugsplatte **82**. Ein thermoelektrisches Modul **704** (auch bekannt als Peltier-Vorrichtung), das in thermischem Kontakt mit einer Kühlkörperstruktur **706** steht, ist mit dem Gehäuse **702**, bevorzugt an der Unterseite **710**, verbunden. Bevorzugte thermoelektrische Module sind solche, die bei Melcor, Inc. in Trenton, New Jersey, Modellnummer CP1.4-127-06L erhältlich sind. Obgleich nur ein thermoelektrisches Modul **704** in [Fig. 17](#) dargestellt ist, hat die Anstiegsstation **700** bevorzugt zwei solcher thermoelektrischen Module. Alternativ dazu könnte die äußere Oberfläche des Gehäuses **702** mit einem Mylarfilm-Heizwiderstand-Folienmaterial (nicht dargestellt) zum Aufheizen der Anstiegsstation bedeckt werden. Geeignete Mylarfilm-Folien zum Aufheizen sind geätzte Folien, die bei Minco Products, Inc. in Minneapolis, Minnesota und bei Heatron, Inc. in Leavenworth, Kansas erhältlich sind. Für Ramp-Up Stationen (d.h. Heizkörper) werden bevorzugt Heizwiderstandselemente bevorzugt und für Ramp-Down-Stationen (d.h. Kühlaggregate), werden bevorzugt thermoelektrische Module **704** verwendet. Das Gehäuse **702** ist bevorzugt mit einer thermisch isolierenden Mantelstruktur (nicht dargestellt), bedeckt.

**[0238]** Die Kühlkörperstruktur, die in Verbindung mit dem thermoelektrischen Modul **704** verwendet wird, umfasst bevorzugt einen Aluminiumblock mit sich davon erstreckenden hitzeabführenden Rippen **708**.

**[0239]** Zwei Wärmesensoren (nicht dargestellt) (bevorzugt Thermistoren mit Nennwiderstand 10 KOhm bei 25°C) werden bevorzugt an einem Standort auf oder innerhalb des Gehäuses **702** bereitgestellt, um die Temperatur zu überwachen. Thermistoren der Serie YSI 44036, erhältlich bei YSI, Inc. in Yellow Springs, Ohio werden bevorzugt. YSI-Thermistoren werden aufgrund ihrer hohen Genauigkeit und der  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  Austauschbarkeit, die durch YSI-Thermistoren von einem Thermistor zum anderen bereitgestellt wird, bevorzugt. Einer der Wärmesensoren ist für die primäre Temperatursteuerung, d.h. er sendet Signale an die eingebaute Steuerung zum Steuern der Temperatur innerhalb der Anstiegsstation, und der andere Wärmesensor ist zum Überwachen der Temperatur der Anstiegsstation als Back-up-Kontrolle für den Wärmesensor zur Steuerung der Primärtemperatur. Die eingebaute Steuerung überwacht die Wärmesensoren und steuert die Folien zum Aufheizen oder das thermoelektrische Modul der Anstiegsstation, um eine im Allgemeinen einheitliche, bestimmte Temperatur innerhalb der Anstiegsstation **700** aufrechtzuerhalten.

**[0240]** Ein MTU **160** kann, gestützt von den MTU-Stützkanten **718**, welche in die Verbindungsrippenstruktur **164** der MTU **160** eingreifen, in das Gehäuse eingesetzt werden. Eine Aussparung **720** ist an der Vorderkante einer Seitenwand des Gehäuses **702** ausgebildet. Die Aussparung **720** ermöglicht ei-

nem Verteilerhaken **506** des Transportmechanismus **500** oder **502** die MTU-Manipulierstruktur **166** einer MTU **160**, die durch seitliche Bewegung in Bezug darauf vollständig in eine Temperaturanstiegsstation **700** eingesetzt worden ist, zu ergreifen oder loszulassen.

#### Drehbare Inkubatoren

**[0241]** Mit der allgemeinen Beschreibung des Assay-Verfahrens fortfahrend, holt der rechte Transportmechanismus **500** nach ausreichendem Temperatur Ramp-Up in einer Anstiegsstation **700**, die MTU aus der Anstiegsstation **700** heraus und stellt die MTU **160** in den Inkubator zum Ziel-Einfangen und Annealing **600**. In einer bevorzugten Betriebsart des Analysators **50** inkubiert der Inkubator zum Ziel-Einfangen und Annealing **600** die Inhalte der MTU **160** bei etwa 60°C. Für bestimmte Tests ist es wichtig, dass die Annealing-Inkubationstemperatur um nicht mehr als  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  variiert und die Inkubationstemperatur zur Amplifikation (unten beschrieben) um nicht mehr als  $\pm 0.1^\circ\text{C}$ . Infolgedessen sind die Inkubatoren so ausgelegt, um eine konsistente gleichbleibende Temperatur bereitzustellen.

**[0242]** Die Details der Struktur und des Betriebs der zwei Ausführungsformen der drehbaren Inkubatoren **600**, **602**, **604** und **606** werden nun beschrieben. Bezugnehmend auf die [Fig. 19-Fig. 23](#), weist jeder der Inkubatoren ein Gehäuse innerhalb eines isolierenden Mantels **612** und einem isolierenden Deckel **611** mit einem im allgemeinen zylindrischen Teil **610** auf, der in geeigneter Weise mit der Bezugsplatte **82** verbunden ist.

**[0243]** Der zylindrische Teil **610** ist bevorzugt aus einem vernickelten Aluminiumguss konstruiert und der Metallanteil des Deckels **611** besteht bevorzugt aus maschinell bearbeitetem Aluminium. Der zylindrische Teil **610** ist mit der Bezugsplatte **82** bevorzugt über drei oder mehr Kunstharz-"Füße" **609** befestigt. Die Füße **609** sind bevorzugt aus UltemÜ-1000 gebildet, das von General Electric Plastics geliefert wird. Das Material ist ein schwacher Wärmeleiter und daher dienen die Füße **609** zur Wärmeisolierung des Inkubators gegenüber der Bezugsplatte. Die Isolierung **612** und die Isolierung des Deckels **611** werden bevorzugt aus 1.27 cm (1/2 inch) starkem Polyethylen bestehen, das von der Boyd Corporation in Pleasanton, Kalifornien geliefert wird.

**[0244]** Die Gefäßzugangsöffnungen **614**, **616** werden im zylindrischen Teil **610** ausgebildet und damit zusammenwirkende Gefäßzugangsöffnungen **618**, **620** werden im Mantel **612** ausgebildet. Für die Inkubatoren **600** und **602** ist eine der Gruppen von Zugangsöffnungen derart angeordnet, damit diese durch den rechten Transportmechanismus **500** zugänglich ist und die andere Gruppe von Zugangsöff-

nungen ist derart angeordnet, damit diese durch den linken Transportmechanismus **502** zugänglich ist. Die Inkubatoren **604** und **606** müssen nur durch den linken Transportmechanismus **502** zugänglich sein und weisen daher nur eine einzelne Gefäßzugangsöffnung auf.

[0245] Schließmechanismen mit Drehtüren **622**, **624** sind innerhalb der Öffnungen **614** und **616** drehbar angeordnet. Jede Drehtür **622**, **624** hat einen MTU-Schacht **626**, der sich durch einen festen zylindrischen Körper erstreckt. Der MTU-Schacht **626** ist so ausgestaltet, damit er mit dem Profil der MTU **160** nahezu übereinstimmt, wobei dieser im Vergleich zum unteren Abschnitt einen breiteren oberen Abschnitt aufweist. Eine Laufrolle für die Tür **628**, **630** ist auf der Oberseite jeder der Türen **622** bzw. **624** angebracht. Die Drehtüren **622**, **624** werden durch Magneten (nicht dargestellt) betätigt, die durch Befehle vom Assay-Manager-Programm gesteuert werden, um die Türen **622**, **624** zum richtigen Zeitpunkt zu öffnen und zu schließen. Eine Tür **622** oder **624** wird durch Drehen der Tür **622**, **624** geöffnet, so dass der **626** an der entsprechenden Gefäßzugangsöffnung **614**, **616** ausgerichtet wird, und wird durch Drehen der Tür **622**, **624** geschlossen, so dass der MTU-Schacht **626** sich quer zur entsprechenden Zugangsöffnung **614**, **616** erstreckt. Der zylindrische Teil **610**, der Deckel **611**, die Türen **622**, **624** und eine Bodenplatte (nicht dargestellt) bilden zusammen ein Gehäuse, welches die Inkubationskammer definiert.

[0246] Die Türen **622**, **624** werden geöffnet, um das Einsetzen oder Zurückholen einer MTU in oder aus einem Inkubator zu ermöglichen und werden zu allen anderen Zeiten geschlossen, um einen Wärmeverlust des Inkubators durch die Zugangsöffnungen **614**, **616** zu minimieren.

[0247] Ein zentral angeordnetes radiales Gebläse **632** wird durch einen internen Gebläsemotor (nicht dargestellt) angetrieben. Ein Papst, Modellnummer RER 100-25/14 Zentrifugalgebläse, erhältlich bei ebm/Papst in Farmington, Connecticut, mit einem 24VDC-Motor und einem Nennwert von 0.906 m<sup>3</sup>/min (32 cfm) wird bevorzugt, da seine Form für die Anwendung innerhalb des Inkubators gut geeignet ist.

[0248] Im folgenden auf [Fig. 22](#) Bezug nehmend, ist eine MTU-Karussellbaugruppe **671** ein bevorzugter Gefäß-Träger, der eine Vielzahl von radial ausgerichteten, peripher angeordneten MTUs **160** innerhalb des Inkubators trägt. Die MTU-Karussellbaugruppe **671** wird durch eine Kopfplatte **642** getragen, die durch den zylindrischen Teil **610** des Gehäuses gestützt wird und bevorzugt durch einen Drehmotor **640**, bevorzugt einen Schrittmotor, der an einer peripheren Kante der Kopfplatte **642** getragen wird, angetrieben wird. Der Drehmotor **640** ist bevorzugt ein VEXTA-Schrittmotor, Modellnummer PK246-01A, der

bei Oriental Motor Co., Ltd. in Tokyo, Japan erhältlich ist.

[0249] Das MTU-Karussell **671** hat eine Nabe **646**, die unter der Kopfplatte **642** angeordnet ist und über eine sich durch die Kopfplatte **642** erstreckende Welle **649** mit einer Umlenkscheibe **644** gekoppelt ist. Die Umlenkscheibe ist bevorzugt eine maßgefertigte Umlenkscheibe mit einhundertzweiundsechzig (162) axialen Rillen, die entlang ihres äußeren Randes angeordnet sind, und die mit dem Motor **640** über einen Riemen gekoppelt ist, so dass der Motor **640** die Nabe **646** drehen kann. Der Riemen **643** ist bevorzugt ein Zahnriemen der GT<sup>®</sup>-Serie, der bei SDP/SI in New Hyde Park, New York erhältlich ist. Bevorzugt wird ein 9:1-Verhältnis zwischen der Umlenkscheibe **644** und dem Motor **640** eingestellt. Die Nabe **646** weist eine Vielzahl von gleichmäßig beabstandeten internen Luftströmungsschächten **645** auf, die wahlweise durch radial orientierte, peripher angeordnete Trennwände **647** beabstandet sind. In der Darstellung werden nur drei Trennwände **647** dargestellt, obwohl klar gestellt werden soll, dass die Trennwände sich über den gesamten Umfang der Nabe **646** verteilen können. In der bevorzugten Ausführungsform werden die Trennwände **647** weggelassen. Eine Stützscheibe **670** ist mit der Nabe **646** verbunden und unter der Kopfplatte **642** in einer im Allgemeinen parallelen Ausrichtung mit ihr angeordnet. Eine Vielzahl von radial sich erstreckenden, peripher angeordneten MTU-Haltelementen **672** sind an der Unterseite der Stützscheibe **670** befestigt (nur drei MTU-Haltelemente **672** sind deutlich dargestellt worden). Die MTU-Haltelemente **672** weisen Stützvorsprünge **674** auf, die sich auf gegenüberliegender Seiten erstrecken. Radial ausgerichtete MTUs werden auf der MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb der Stationen **676**, die durch peripher aneinanderliegenden MTU-Haltelementen **672** definiert werden, getragen, wobei die Stützvorsprünge **674** die Lamellenstrukturen **164** jeder durch die MTU-Karussellbaugruppe **671** getragenen MTU **160** stützen.

[0250] Die MTU-Karussellbaugruppe dreht sich auf einer Karussellantriebswelle, an welche die Antriebsumlenkscheibe (**644** in der dargestellten Ausführungsform) gebunden ist. Ein Stellungsgeber für das Karussell wird bevorzugt am äußeren Ende der Karussellantriebswelle befestigt. Der Stellungsgeber für das Karussell umfasst bevorzugt ein Schlitzrad und eine optische Schlitzschalterkombination (nicht dargestellt). Das Schlitzrad kann mit der Karussellbaugruppe **671** verbunden sein, um sich mit ihr zu drehen, und der optische Schlitzschalter kann mit dem zylindrischen Teil **610** des Gehäuses oder der Bezugsplatte **642** derart fixiert sein, damit er stationär ist. Die Schlitzrad/Schlitzschalterkombination kann verwendet werden, um die Drehposition der Karussellbaugruppe **671** zu bestimmen und kann eine „Ausgangs“-Position anzeigen (z.B. eine Position, in

der eine MTU-Station **676**, welche als #1-Station bezeichnet wird, vor der Zugangsöffnung **614** liegt). Stellungsgeber der A2-Serie von U.S. Digital in Seattle, WA, Modellnummer A2-S-K-315-H werden bevorzugt.

**[0251]** Eine Wärmequelle wird in thermischer Verbindung mit der Inkubationskammer, die innerhalb des Inkubatorgehäuses, das den zylindrischen Teil **610** und den Deckel **611** umfasst, definiert wird, bereitgestellt. In der bevorzugten Ausführungsform umgeben mit einem Mylar-Film verkleidete elektrische Heizwiderstandsfolien **660** das Gehäuse **610** und können ebenfalls am Deckel **611** angebracht sein. Bevorzugte Mylar-Film Heizwiderstandsfolien sind geätzte Folien, die bei Minco Products, Inc. in Minneapolis, Minnesota und Heatron, Inc. in Leavenworth, Kansas erhältlich sind. Alternative Wärmequellen können intern befestigte Heizwiderstandselemente, thermisch-elektrische Wärmeplatten (Peltier) oder einen ferngesteuerten Wärme-erzeugenden Mechanismus, der mit dem Gehäuse durch eine Leitung oder ähnliches thermisch verbunden ist, beinhalten.

**[0252]** Wie in den [Fig. 19](#) und [Fig. 22](#) dargestellt, erstreckt sich ein Pipettenschlitz **662** durch den Inkubatordeckel **611**, radial ausgerichtete Pipettenlöcher **663** erstrecken sich durch die Kopfplatte **642**, und Pipettenschlitze **664** werden in der Stützscheibe **670** über jeder MTU-Station **676** ausgebildet, um ein Pipettieren von Reagenzien in die innerhalb des Inkubators angeordneten MTUs zu ermöglichen. In der bevorzugten Ausführungsform des Analysators **50** zur bevorzugten Betriebsart haben nur zwei der Inkubatoren, der Amplifikations-Inkubator **604** und der Hybridisationsschutzassayinkubator **606** die Pipettenlöcher **663** und die Pipettenschlitze **662** und **664**, da es in der bevorzugten Betriebsart nur in diesen zwei Inkubatoren zum Dispensieren von Flüssigkeiten in die MTUs **160** kommt, während sie im Inkubator sind.

**[0253]** Zwei Temperatursensoren **666**, bevorzugt Thermistoren (10 KOhm bei 25°C) werden in der Kopfplatte **642** angeordnet. Thermistoren der YSI 44036 Serie, die bei YSI, Inc. in Yellow Springs, Ohio erhältlich sind, werden bevorzugt. YSI-Thermistoren werden bevorzugt aufgrund ihrer hohen Genauigkeit und der  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  Austauschbarkeit, die bei YSI-Thermistoren von einem Thermistor zum anderen bereitgestellt werden. Einer der Sensoren **666** ist zur Regelung der primären Temperatur, d.h. er sendet Signale zur eingebauten Steuerung zum Regeln der Temperatur innerhalb des Inkubators und der andere Sensor ist zum Überwachen der Temperatur des Inkubators als Back-up-Kontrolle für den Sensor zur Regelung der Primärtemperatur. Die eingebaute Steuerung überwacht die Sensoren **666** und steuert die Wärmefolien **660** und das Gebläse **632**, um eine gleichmäßige, bestimmte Temperatur innerhalb des

Inkubatorgehäuses **610** aufrechtzuerhalten.

**[0254]** Wenn ein Transportmechanismus **500**, **502** das Laden einer MTU **160** in einen Inkubator **600**, **602**, **604** oder **606** vorbereitet, dreht der Motor **640** die Nabe **646**, um eine leere MTU-Station **676** in Ausrichtung mit der Gefäßzugangsöffnung **614** (oder **616**) zu bringen. Wenn dies passiert, dreht der Türbewegende Magnet die Drehtür **623** (oder **624**) entsprechend um eine viertel Drehung, um den MTU-Schacht **626** der Tür an der MTU-Station **676** auszurichten. Die Zugangsöffnung **614** ist derart ausgelegt, um das Einbringen oder Entfernen einer MTU **160** zu ermöglichen. Der Transportmechanismus **500** oder **502** befördert dann den Verteilerhaken **506** aus der zurückgezogenen Position in die ausgefahrene Position, wobei die MTU **160** aus dem Gehäuse **504** heraus durch die Zugangsöffnung **614** in eine MTU-Station **676** im Inkubator hineingeschoben wird. Nachdem der Verteilerhaken **506** zurückgezogen worden ist, dreht der Motor **640** die Nabe **646**, um die zuvor eingesetzte MTU **160** von der Zugangsöffnung **614** wegzubewegen, und die Drehtür **622** schließt sich wieder. Diese Sequenz wird für das aufeinanderfolgende Einsetzen von MTUs in den drehbaren Inkubator wiederholt. Die Inkubation jeder geladenen MTU setzt sich fort, während die MTU im Inkubator auf den Ausgangsschacht **618** zu bewegt wird (im Uhrzeigersinn).

**[0255]** Ein MTU-Sensor (bevorzugt ein optischer Infrarot-Reflektionssensor) in jeder MTU-Station **676** detektiert die Anwesenheit einer MTU **160** innerhalb der Station. Optek Technology, Inc. Sensoren, Modellnummer OPB770T, erhältlich bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas werden bevorzugt, da diese Sensoren den hohen Umgebungstemperaturen der Inkubatoren widerstehen können und da diese Sensoren Strichcode-Daten, die auf der Oberfläche zum Aufnehmen von Etiketten **175** der Strukturen zum Aufnehmen von Etiketten **174** der MTUs **160** fixiert sind, lesen können. Zusätzlich hat jede Türenbaugruppe (Drehtüren **622**, **624** oder Türbaugruppe **650**) bevorzugt optische Schlitzsensoren (nicht dargestellt), um Tür-Geöffnet und Tür-Geschlossen Positionen anzuzeigen. Es werden Sensoren von Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas, Modellnummer OPB980T11 bevorzugt, da sie eine relativ hohe Auflösung bieten, um eine genaue Überwachung der Türposition zu ermöglichen. Ein Schrägscheiben-Linienarmischer (ebenso bekannt als Wobbler-Scheibe) **634** wird innerhalb des Gehäuses **610** benachbart zur MTU-Karussellbaugruppe **671** bereitgestellt und arbeitet als Mechanismus zum Mischen der Gefäße. Der Mischer **634** umfasst eine Scheibe, die auf eine schräge Weise an die Welle eines Motors **636** befestigt ist, die sich durch die Öffnung **635** in das Gehäuse **610** erstreckt. Der Motor ist bevorzugt ein VEXTA Schrittmotor, Modellnummer PK264-01A, erhältlich bei Oriental Motors Ltd. in Tokyo, Japan, welcher der

gleiche Motor ist, der bevorzugt für die MTU-Karussellbaugruppe **671** verwendet wird. Ein viskoser harmonischer Dämpfer **638** ist bevorzugt mit dem Motor **636** verbunden, um harmonische Frequenzen des Motors abzdämpfen, die den Motor zum Stillstand bringen können. Bevorzugte harmonische Dämpfer sind harmonische Dämpfer von Vexta, die bei Oriental Motors Ltd. erhältlich sind. Der Betrieb des Schrägscheiben-Linearmischers **634** wird weiter unten beschrieben werden.

[0256] Nur zwei der Inkubatoren, der Amplifikationsinkubator **604** und der Hybridisationsschutzassayinkubator **606** haben einen Schrägscheiben-Linearmischer **634**, da in der bevorzugten Betriebsart es nur in diesen zwei Inkubatoren zum Dispensieren von Flüssigkeiten in die MTUs **160** kommt, während sie im Inkubator sind. Daher ist es auch nur erforderlich, das lineare Mischen der MTU **160** durch den Schrägscheiben-Linearmischer **634** im Amplifikationsinkubator **604** und dem Hybridisationsschutzassayinkubator **606** zu ermöglichen.

[0257] Um ein lineares Mischen einer MTU **160** im Inkubator durch den Linearmischer **634** zu bewirken, bewegt die MTU-Karussellbaugruppe **671** die MTU **160** in Ausrichtung mit dem Schrägscheiben-Linearmischer **634**, und die schräge Scheibe des Schrägscheiben-Linearmischers **634** greift in die MTU-Manipulierstruktur **166** der MTU **160** ein. Wenn der Motor **636** die schräg verlaufende Scheibe des Schrägscheiben-Linearmischers **634** dreht, bewegt sich der Teil der schräg stehenden Scheibenstruktur, der in die MTU **160** eingreift, in Bezug auf die Wand des Gehäuses **610**, radial hinein und heraus, wodurch in das vertikale Stück **167** der MTU-Manipulierstruktur **166** der Abschirmstruktur **169** alternierend eingegriffen wird. Dementsprechend wird die MTU **160**, die den Schrägscheiben-Linearmischer **634** ergreift, radial hinein und heraus bewegt, bevorzugt bei hoher Frequenz, wodurch ein lineares Mischen der Inhalte der MTU **160** ermöglicht wird. Für den Amplifikationsinkubationsschritt der bevorzugten Betriebsart, der innerhalb des Amplifikationsinkubators **604** stattfindet, wird eine Frequenz zum Mischen von 10 Hz bevorzugt. Für den Probeninkubationsschritt der bevorzugten Betriebsart, der innerhalb des Inkubators für den Hybridisationsschutzassay **606** stattfindet, wird eine Frequenz zum Mischen von 14 Hz bevorzugt. Schließlich wird für den Selektionsinkubationsschritt der bevorzugten Betriebsart, der ebenfalls innerhalb des Inkubators für den Hybridisationsschutzassay **606** stattfindet, eine Frequenz zum Mischen von 13 Hz bevorzugt.

[0258] Die erhöhten gekrümmten Abschnitte **171**, **172** können in der Mitte der konvexen Oberfläche des vertikalen Stücks **167** bzw. der Abschirmstruktur **169** der MTU **160** (siehe [Fig. 47](#)) bereitgestellt werden, um den Oberflächenkontakt zwischen dem Schräg-

scheiben-Linearmischer **634** und der MTU **160** derart zu reduzieren, dass die Reibung zwischen der MTU **160** und dem Schrägscheiben-Linearmischer **634** minimiert wird.

[0259] In der bevorzugten Ausführungsform wird ein Sensor am Schrägscheiben-Linearmischer **634** bereitgestellt, um sicherzustellen, dass der Schrägscheiben-Linearmischer **634** in der „Ausgangs“-Position, dargestellt in [Fig. 21](#), aufhört sich zu drehen, so dass die MTU-Manipulierstruktur **166** den Schrägscheiben-Linearmischer **634** ergreifen und loslassen kann, während die MTU-Karussellbaugruppe **671** sich dreht. Der bevorzugte „Ausgangs“-Sensor ist ein Stift, der sich seitlich von der Struktur des Linearmischers mit schräg verlaufender Scheibe her erstreckt und ein optischer Schlitzschalter, der die Orientierung der Baugruppe des Schrägscheiben-Linearmischers überprüft, wenn der Stift den Strahl des optischen Schalters unterbricht. Auf Magnetismus basierende Hall-Effekt-Sensoren können ebenso verwendet werden.

[0260] Eine alternative MTU-Karussellbaugruppe und ein Karussellantriebsmechanismus sind in den [Fig. 23A](#) und [Fig. 23C](#) dargestellt. Wie in [Fig. 23A](#) dargestellt, hat der alternative Inkubator eine Gehäusebaugruppe **1650**, die im Allgemeinen einen zylindrischen Teil **1610**, der aus einem vernickeltem Aluminiumguss gefertigt ist, eine Abdeckung **1676**, die bevorzugt aus maschinell bearbeitetem Aluminium geformt ist, eine Isolierung **1678** für die Abdeckung **1676** und einen isolierenden Mantel **1651**, der den zylindrischen Teil **1610** umgibt, umfasst. Wie bei der bereits zuvor beschriebenen Inkubator-Ausführungsform, kann der Inkubator einen linearen Misch-Mechanismus haben, der einen linearen Mischmotor **636** mit einem harmonischen Dämpfer **638** hat. Ein Schließmechanismus **1600** (untenstehend beschrieben) arbeitet, um den Zugang durch eine Gefäßzugangsöffnung **1614** abzusperren oder zu ermöglichen. Wie in der bereits zuvor beschriebenen Ausführungsform kann der Inkubator abhängig vom Standort des Inkubators und seiner Funktion innerhalb des Analysators **50** eine oder zwei Zugangsöffnungen **1614** haben.

[0261] Ein Zentrifugalgebläse **632** ist in einem unteren Abschnitt des Gehäuses **1650** befestigt und wird durch einen Motor (nicht dargestellt) angetrieben. Eine Gebläseabdeckung **1652** ist über dem Gebläse angeordnet und hat genügend Öffnungen, um eine Luftströmung zu ermöglichen, die durch das Gebläse **632** erzeugte wird. Die Stützwelle **1654** wird durch die untere Welle **1692** abgestützt, die sich nach unten in die Gebläseabdeckung **1652** erstreckt, wo sie drehbar gestützt und durch Kugellager (nicht dargestellt) befestigt wird.

[0262] Ein MTU-Karussell **1656** hat eine obere

Scheibe **1658** mit einem in der Mitte gelegenen Abschnitt **1696**. Die Oberseite der Stützscheibe **1694** rastet in die und ist verbunden mit der Unterseite des in der Mitte gelegenen Abschnittes **1696** der oberen Scheibe **1658**, so dass das Gewicht des Karussells **1656** von unten abgestützt wird. Wie in [Fig. 23C](#) dargestellt, sind eine Vielzahl von sich radial erstreckenden, peripher beabstandeten Trennstegen **1660** unter der oberen Scheibe **1658** befestigt. Eine untere Scheibe **1662** hat eine Vielzahl von radialen Flanschstücken **1682**, die von einem ringförmigen inneren Abschnitt **1688** ausgehen. Die radialen Flanschstücke **1682** entsprechen in ihrer Anzahl und ihrem Abstand denen der Karusselltrennstege **1660**, und die untere Scheibe **1662** ist mit der Oberseite der Karusselltrennstege **1660** verbunden, wobei jedes Flanschstück **1682** an einem der Stege **1660** befestigt und damit verbunden ist.

[0263] Die radialen Flanschstücke **1682** definieren eine Vielzahl von radialen Schlitzen **1680** zwischen benachbarten Paaren von Flanschstücken **1682**. Wie anhand der [Fig. 23C](#) deutlich wird, ist die Breite in der peripheren Richtung jedes Flanschstückes **1682** an dessen innerem Ende **1686** geringer als die Breite in peripherer Richtung des Flanschstückes **1682** an dessen äußerem Ende **1684**. Die konisch zulaufende Form der Flanschstücke **1682** stellt sicher, dass die gegenüberliegenden Seiten der Schlitze **1680** im Allgemeinen parallel zueinander liegen.

[0264] Wenn die untere Scheibe **1662** unter den Karusselltrennstegen **1660** befestigt ist, ist die Breite der Flanschstücke entlang zumindest eines Teils ihrer entsprechenden Länge größer als die Breite ihrer entsprechenden Stege **1660**, die ebenso von ihrem äußeren Ende zu ihrem inneren Ende hin konisch geformt sein können. Die Flanschstücke **1684** definieren seitliche Kanten entlang der Ränder benachbarter Paare von Stegen **1660** zum Abstützen der Verbindungsrippenstruktur **164** einer MTU **160**, die in jede MTU-Station eingesetzt **1663** ist, die zwischen benachbarten Paaren von Stegen **1660** ausgebildet wird.

[0265] Eine Umlenkscheibe **1664** ist an der Oberseite des in der Mitte gelegenen Abschnittes **1696** der oberen Scheibe **1658** befestigt, und ein Motor **1672** wird von einer Befestigungshalterung **1670** getragen, die sich über den Durchmesser des Gehäuses **1650** hinaus erstreckt und mit dem zylindrischen Abschnitt **1650** des Gehäuses an dessen gegenüberliegenden Enden befestigt ist. Der Motor ist bevorzugt ein VEX-TA PK264-01A Schrittmotor und ist mit der Umlenkscheibe (mit einem 9:1-Verhältnis in Bezug auf den Motor) durch einen Riemen **1666** gekoppelt, bevorzugt einer, der von der Gates Rubber Company geliefert worden ist. Ein Stellungsgeber **1674** ist am oberen zentralen Abschnitt der Befestigungshalterung **1672** befestigt und ist mit der oberen Welle **1690** der Ka-

russellstützwelle **1654** gekoppelt. Der Stellungsgeber **1674** (bevorzugt ein absoluter Stellungsgeber der Serie A2 von U.S. Digital Corporation in Vancouver, Washington) zeigt die Drehposition des Karussells **1656** an.

[0266] Eine Inkubatordeckel wird durch eine Inkubatorplatte **1676**, die bevorzugt aus maschinell bearbeitetem Aluminium gebildet ist, und einem Element zur Isolierung der Abdeckung **1678** definiert. Die Abdeckplatte **1676** und das Element zur Isolierung **1678** enthalten passende Öffnungen zum Aufnehmen des Stellungsgebers **1674** und des Motors **1672** und können auch darin ausgebildete radiale Schlitze zum Dispensieren von Flüssigkeiten in die MTUs, die, wie in Bezug auf die obige Ausführungsform beschrieben worden ist, innerhalb des Inkubators getragen werden, enthalten.

[0267] Ein alternativer und bevorzugter Schließmechanismus **1600** wird in [Fig. 23B](#) dargestellt. Der zylindrische Teil **1610** des Inkubatorgehäuses hat mindestens eine Gefäßzugangsöffnung **1614** mit nach außen vorspringenden Wandteilen **1616**, **1618**, die sich integral vom zylindrischen Teil **1610** entlang der gegenüberliegenden Seiten der Zugangsöffnung **1614** ausstrecken.

[0268] Eine Drehtür **1620** ist in Bezug auf die Zugangsöffnung **1614** durch eine Türbefestigungshalterung **1636**, die mit dem zylindrischen Teil **1610** des Gehäuses über der Zugangsöffnung **1614** verbunden ist, operativ befestigt. Die Tür **1620** hat eine bogenförmige Verschlussplatte **1622** und ein sich quer ausstreckendes Scharnierplattenteil **1628** mit einem Loch **1634** zum Aufnehmen eines Befestigungspfostens (nicht dargestellt) der Türbefestigungshalterung **1636**. Die Tür **1622** ist in Bezug auf die Zugangsöffnung **1614** über der Öffnung **1634** zwischen einer ersten Position, in der die gebogene Verschlussplatte **1622** mit den hervorspringenden Wandteilen **1616**, **1618** zusammenwirken, um die Zugangsöffnung **1614** zu versperren und einer zweiten Position, die in Bezug auf die Zugangsöffnung **1614** nach außen rotiert, um die Bewegung eines Gefäßes durch die Zugangsöffnung **1614** zu ermöglichen, drehbar. Eine innere gebogene Oberfläche der gebogenen Platte **1622** stimmt mit der einer gebogenen Oberfläche **1638** der Türbefestigungshalterung **1636** überein, und eine gebogene Oberfläche **1619** ist unter der Gefäßzugangsöffnung **1614** angeordnet, um die Bewegung der gebogenen Platte **1622** in Bezug auf die Oberfläche **1638** und **1619** zu ermöglichen, während eine minimale Lücke zwischen den entsprechenden Oberflächen derart ausgebildet wird, um den Wärmeverlust zu minimieren.

[0269] Die Tür **1620** wird durch einen Motor **1642**, der an dem Inkubatorgehäuse durch eine Motorbefestigungshalterung **1640** befestigt ist, die mit dem

zylindrischen Teil **1610** des Gehäuses unter der Gefäßzugangsöffnung **1614** befestigt ist, angetrieben. Die Antriebswelle **1644** ist mit einer unteren gebogenen Platte **1626** der Drehtür **1620** gekoppelt, so dass die Rotation der Welle **1644** in eine Drehung der Drehtür **1620** umgesetzt wird. Der Motor **1624** ist am bevorzugtesten ein HSI 7.5° per Schritt Motor, der bei Haydon Switch and Instrument, Inc. in Waterbury, Connecticut erhältlich ist. Der HSI-Motor wird aufgrund seiner relativ geringen Kosten ausgewählt und weil die Verschlussbaugruppe **1600** keinen robusten Motor mit großem Drehmoment benötigt.

**[0270]** Türpositionssensoren **1646** und **1648** (bevorzugt optische Schlitzsensoren) werden operativ auf den gegenüberliegenden Seiten der Türbefestigungshalterung **1636** befestigt. Die Sensoren **1646** und **1648** arbeiten zusammen mit den Sensorschilden **1632** und **1630** auf der Scharnierplatte **1628** der Tür **1620** zum Anzeigen der relativen Position der Drehtür **1620** und können so eingestellt werden, um z.B. einen Tür-Geöffnet- und einen Tür-Geschlossen-Status anzuzeigen.

**[0271]** Ein Türverschlusselement **1612** ist an der Außenseite des zylindrischen Teils **1610** des Gehäuses so befestigt, dass die Türbefestigungshalterung **1636** und ein Teil der Drehtür **1620** abgedeckt werden. Das Abdeckelement **1612** hat eine Zugangsöffnung **1613**, die an der Zugangsöffnung **1614** des Inkubatorgehäuses ausgerichtet ist, und hat des weiteren eine Gefäßbrücke **1615**, die sich seitlich von einer Unterkante der Zugangsöffnung **1613** erstreckt. Die Gefäßbrücke **1615** erleichtert das Einsetzen des Gefäßes (z.B. eine MTU **160**) in und das Herausnehmen des Gefäßes aus dem Inkubator.

**[0272]** Beim Aufenthalt im Inkubator **600** zum Ziel-Einfangen und Annealing werden die MTU **160** und Testproben bevorzugt bei einer Temperatur von etwa 60°C ±0.5°C über einen Zeitraum aufbewahrt, der ausreichend ist, um eine Hybridisation zwischen den Einfangsonden und Ziel-Nukleinsäuren zu ermöglichen. Unter diesen Bedingungen werden die Einfangsonden bevorzugt nicht mit solchen Polynukleotiden hybridisieren, die direkt durch die magnetischen Partikel immobilisiert worden sind.

**[0273]** Nach der Inkubation zum Ziel-Einfangen im Inkubator **600** zum Ziel-Einfangen und Annealing wird die MTU **160** durch das Inkubatorkarussell zum Eingang der Tür **622** gedreht, die auch als rechte oder Nummer eins Verteilertür bekannt ist. Die MTU **160** wird aus ihrer MTU-Station **1676** innerhalb des Inkubators **600** zurückgeholt und wird dann durch den rechten Transportmechanismus **500** in eine Temperatur-Ramp-Down-Station (nicht dargestellt) unter dem Probenring **250** überführt. In der Ramp-Down-Station wird die Temperatur der MTU auf das Niveau des nächsten Inkubators herunterge-

fahren. Diese Ramp-Down-Station, die dem temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** vorausgeht, ist im Gegensatz zu einem Kühlaggregat technisch gesehen eine Heizung, da die Temperatur, auf welche die MTU heruntergefahren wird, mit etwa 40°C immer noch größer ist, als die Umgebungstemperatur des Analysators mit etwa 30°C. Dementsprechend verwendet diese Ramp-Down-Station im Gegensatz zu thermoelektrischen Modulen bevorzugt Widerstandswärmelemente.

**[0274]** Von der Ramp-Down-Station wird die MTU durch den rechten Transportmechanismus **500** in den temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** überführt. Das Design und der Betrieb des temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** ist ähnlich dem Inkubator zum Ziel-Einfangen und Annealing **600**, wie weiter oben beschrieben, mit der Ausnahme, dass der temperaturgeregelte Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** bei 40 ± 1.0°C inkubiert.

**[0275]** Im AT-Inkubator **602** sind die Hybridisierungsbedingungen derart, dass der Polythymidinschwanz des immobilisierten Polynukleotids mit dem Polyaminschwanz der Einfangsonde hybridisieren kann. Vorausgesetzt, dass die Ziel-Nukleinsäure mit der Einfangsonde im Inkubator zum Ziel-Einfangen **600** hybridisiert hat, kann zwischen dem immobilisierten Polynukleotid, der Einfangsonde und der Ziel-Nukleinsäure im AT-Inkubator **602** ein Hybridisationskomplex gebildet werden, wodurch die Ziel-Nukleinsäure immobilisiert wird.

**[0276]** Während der Inkubation bei der zum Binden aktiven Temperatur dreht die Karussellbaugruppe **1656** (oder **671**) des temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** die MTU zur Ausgangstür **624**, die auch als Nummer 2 oder linke Verteilertür bekannt ist, von der die MTU **160** durch den linken Transportmechanismus **502** entfernt werden kann. Der linke Transportmechanismus **502** entfernt die MTU **160** vom temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** und ordnet sie in einer verfügbaren magnetischen Trenn-Waschstation **800** an.

**[0277]** Die Temperaturanstiegsstationen **700** können einen Engpass in der Verarbeitung einer Reihe von MTUs durch die Chemieplattform **200** sein. Es kann möglich sein, nicht voll ausgenutzte MTU-Stationen **676** in einem oder mehrerer der Inkubatoren, in denen diese Temperaturempfindlichkeit von geringerer Bedeutung ist, zu verwenden. Zum Beispiel ist der Vorgang des Bindens bei geregelter Temperatur, der innerhalb des temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** bei etwa 60°C stattfindet, nicht so temperaturempfindlich wie die anderen Inkubatoren, und bis zu fünfzehn (15) der dreißig (30)

MTU-Stationen **676** der Inkubatoren können jederzeit ungenutzt sein. Wie gegenwärtig eingeschätzt hat die Chemieplattform nur etwa acht Ramp-Up-Stationen oder Heizkörper. Dementsprechend können deutlich mehr MTUs innerhalb der nicht genutzten Schächte des temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** vorgewärmt werden als innerhalb der Ramp-Up-Stationen **700**. Darüber hinaus erlaubt die Verwendung ungenutzter Inkubator-schächte anstatt der Heizkörper das Weglassen einiger oder aller Heizkörper, wodurch Platz auf der Chemieplattform geschaffen wird.

#### Magnetische Trenn-Waschstationen

[0278] Mit Bezug auf die [Fig. 24–Fig. 25](#) hat jede magnetische Trenn-Waschstation **800** ein Gehäusemodul **802** mit einem oberen Abschnitt **801** und einem unteren Abschnitt **803**. Befestigungsflansche **805**, **806** erstrecken sich vom unteren Abschnitt **803** zum Befestigen der magnetischen Trenn-Waschstation **800** an die Bezugsplatte **82** mittels geeigneter mechanischer Befestigungsmittel. Positionsstifte **807** und **811** erstrecken sich vom Boden des unteren Abschnitts **803** des Gehäuses **802** aus. Die Stifte **807** und **811** rasten in Öffnungen (nicht dargestellt) ein, die in der Bezugsplatte **82** ausgebildet sind, um die Positionierung der magnetischen Trenn-Waschstation **800** auf der Bezugsplatte **82** zu erleichtern, bevor das Gehäuse **802** durch Befestigungsmittel befestigt wird.

[0279] Ein Ladeschacht **804** erstreckt sich durch die Vorderwand des unteren Abschnitts **803**, um es einem Transportmechanismus (z.B. **502**) zu ermöglichen, eine MTU **160** in der magnetischen Trennstation **800** zu platzieren und um eine MTU **160** aus der magnetischen Trennstation **800** zu entfernen. Eine konische Schachterweiterung **821** umgibt einen Teil des Ladeschachtes **804**, um das Einsetzen der MTU durch den Schacht **104** zu erleichtern. Eine Trennwand **808** trennt den oberen Abschnitt **801** vom unteren Abschnitt **803**.

[0280] Eine schwenkbare, Magnet bewegende Struktur **810** ist derart innerhalb des unteren Abschnitts **803** über einen Drehpunkt **812** befestigt, dass sie um den Punkt **812** drehbar ist. Die Magnet bewegende Struktur **810** trägt Permanentmagneten **814**, die auf beiden Seiten eines in der Magnet bewegenden Struktur ausgebildeten MTU-Schachtes **815** angeordnet sind. Bevorzugt werden fünf Magneten in einer ausgerichteten Anordnung auf beiden Seiten der Magnet bewegenden Struktur **810** getragen, wobei sich jeweils einer mit jeweils einem einzelnen Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** deckt. Die Magnete werden bevorzugt aus Neodym-Eisen-Bor (NdFeB) hergestellt, minimale Güte n-35 und haben bevorzugte Abmessungen von 1.27 cm (0.5 inch) Breite, 0.76 cm (0.3 inch) Höhe und 0.76 cm (0.3 inch) Tiefe. Ein

elektrisches Steuerelement, allgemein dargestellt in **816**, schwenkt die Magnet bewegende Struktur **810** hoch und runter, wodurch die Magnete **814** bewegt werden. Wie in [Fig. 25](#) dargestellt, umfasst das Steuerelement **816** bevorzugt einen Dreh-Schrittmotor **819**, der einen Mechanismus für eine mit der Magnet bewegenden Struktur **810** gekoppelten Antriebswelle dreht, um die Magnet bewegende Struktur **810** gezielt anzuheben und abzusenken. Der Motor **819** ist bevorzugt ein linearer HSI-Schrittmotor, Modellnummer 26841-05, der bei Haydon Switch and Instrument, Inc. in Waterbury, Connecticut erhältlich ist.

[0281] Ein Sensor **818**, bevorzugt ein optischer Schlitzsensor, wird innerhalb des unteren Abschnitts **803** des Gehäuses zum Bestimmen der Unten- oder „Ausgangs“-Position der Magnet bewegenden Struktur **810**, angebracht. Der Sensor **818** ist bevorzugt ein Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, der bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich ist. Ein anderer Sensor (nicht dargestellt), ebenfalls bevorzugt ein Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, optischer Schlitzsensor, wird bevorzugt bereitgestellt, um die Oben- oder Eingegriffen-Position der Magnet bewegenden Struktur **810** zu bestimmen.

[0282] Eine MTU-Trägereinheit **820** ist benachbart zum Ladeschacht **804** unter der Trennwand **808** zum operativen Unterstützen einer innerhalb der magnetischen Trenn-Waschstation **800** angeordneten MTU **160** angeordnet. Nun in Bezug auf [Fig. 26](#) besitzt die MTU-Trägereinheit **820** einen Schacht **822** zum Aufnehmen des oberen Endes einer MTU **160**. Eine untere gegabelte Platte **824** bindet an die Unterseite der Trägereinheit **820** und stützt die Unterseite der Verbindungsrippenstruktur **164** der MTU **160**, wenn diese in die Trägereinheit **820** gleitet (siehe [Fig. 28](#) und 29). Eine Federklemme **826** ist mit der Trägereinheit **820** durch ihre sich in den Schacht **822** erstreckenden gegenüberliegenden Zinken **831**, **833** verbunden, um die MTU innerhalb der Trägereinheit **820** auslösbar festzuhalten.

[0283] Eine Orbitalmischerbaugruppe **828** ist mit der Trägereinheit **820** zum orbitalen Mischen der Inhalte einer in der MTU-Trägereinheit **820** festgehaltenen MTU gekoppelt. Die Orbitalmischerbaugruppe **828** hat einen Schrittmotor **830**, der auf einer Motorbefestigungsplatte **832** befestigt ist, ein Zahnriemenrad **834** mit einem exzentrischen Stift **836**, ein Umlenkrolle **838** mit einem exzentrischen Stift **840** und einen Riemen **835**, der das Zahnriemenrad **834** mit der Umlenkrolle **838** verbindet. Der Schrittmotor **830** ist bevorzugt ein VEXTA, Modellnummer PK245-02A, erhältlich bei Oriental Motors Ltd. in Tokyo, Japan, und der Riemen **835** ist bevorzugt ein Zahnriemen, Modellnummer A 6G16-170012, der bei SDP/SI in New Hyde Park, New York erhältlich ist. Wie in den [Fig. 25](#) und [Fig. 26](#) dargestellt, passt der exzentri-

sche Stift **836** in einen Schlitz **842**, der senkrecht in der MTU-Trägereinheit **820** ausgebildet ist. Der exzentrische Stift **840** passt in eine kreisförmige Öffnung **844**, die am gegenüberliegenden Ende der MTU-Trägereinheit **820** ausgebildet ist. Wenn der Motor **830** das Zahnriemenrad **834** dreht, rotiert die Umlenkrolle **838** ebenfalls über den Riemen **835** und die MTU-Trägereinheit **820** wird mittels der exzentrischen Stifte **836**, **840**, welche in die in der Trägereinheit **820** ausgebildeten Öffnungen **842** bzw. **844** eingreifen, auf einer horizontalen kreisförmigen Bahn bewegt. Die Drehwelle **839** der Umlenkrolle **838** erstreckt sich bevorzugt nach oben und weist einen dadurch hindurch ausgebildeten querverlaufenden Schacht **841** auf. Ein optischer Schlitzsensor **843** ist auf der gleichen Ebene wie der Schacht **841** angeordnet und misst die Frequenz der Umlenkrolle **838** über den Sensorstrahl, der periodisch direkt durch den Schacht **841** geleitet wird, während die Welle **839** rotiert. Der Sensor **839** ist bevorzugt ein Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11 Sensor, der bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich ist.

[0284] Das Zahnriemenrad **834** hat auch eine Positionierplatte **846**. Die Positionierplatte **846** läuft entlang der optischen Schlitzsensoren **847**, **848**, die an einer sich von der Motorbefestigungsplatte **832** her erstreckenden Sensorbefestigungshalterung **845** befestigt sind. Die Sensoren **847**, **848** sind bevorzugt Sensoren von Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich sind. Die Positionierplatte **846** weist eine Vielzahl von in ihr ausgebildeten umfangsmäßig beabstandeten axialen Öffnungen auf, die von einem oder beiden Sensoren **847**, **848** erfasst werden, um die Position der Orbitalmischerbaugruppe **828** und dadurch die Position der MTU-Trägereinheit **820** zu bestimmen.

[0285] Nun in Bezug auf die [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) sind die Schläuche zum Befördern von Waschpufferlösung **854** mit den Anschlussstücken **856** verbunden und erstrecken sich über die Abdeckoberfläche des Gehäusemoduls **802** hinaus. Die Schläuche zum Befördern des Waschpuffers **854** strecken sich über die Anschlussstücke **856** durch die Trennwand **808** aus, um ein Waschpufferbeförderungsnetzwerk auszubilden.

[0286] Wie in den [Fig. 28](#) und [29](#) dargestellt sind Waschpuffer-Dispensierdüsen **858**, die sich von den Anschlussstücken **856** her erstrecken innerhalb der Trennwand **808** angeordnet. In Bezug auf den Aufnahmebehälter **162** ist jede Düse über dem entsprechenden Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** in einer seitlichen, exzentrischen Position angeordnet. Jede Düse hat einen seitlich ausgerichteten unteren Teil **859** zum Lenken des Waschpuffers in den entsprechenden Aufnahmebehälter aus der exzentri-

schon Position heraus. Das Dispensieren von Flüssigkeiten in die Aufnahmebehälter **162** in eine Richtung mit einer lateralen Komponente, kann das Verspritzen eingrenzen, wenn die Flüssigkeit entlang der Seiten der entsprechenden Aufnahmebehälter **162** herunterläuft. Darüber hinaus kann die seitlich abgelenkte Flüssigkeit Materialien abspülen, die an den Seiten der entsprechenden Aufnahmebehälter **162** hängen geblieben sind.

[0287] Wie in den [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) dargestellt, erstrecken sich die Ansaugröhrchen **860** durch einen Röhrchenhalter **862**, an dem die Röhrchen **860** festgelegt gesichert sind, und erstrecken sich über die Öffnungen **861** in die Trennwand **808**. Eine Röhrchen-Führungsjoche **809** (siehe [Fig. 26](#)) wird mittels mechanischer Befestigungsmittel an der Seite der Trennwand **808** unter den Öffnungen **861** befestigt. Ansaugschläuche **864**, die mit den Ansaugröhrchen **860** verbunden sind, verlaufen bis zur Vakuumpumpe **1162** (siehe [Fig. 52](#)) innerhalb des Analysators **50**, wobei aufgesogene Flüssigkeit in einen Behälter für Flüssigkeitsabfälle befördert wird, der im unteren Chassis **1100** gehalten wird. Jedes der Ansaugröhrchen **860** hat eine bevorzugte Länge von 30.48 cm (12 inch) mit einem Innendurchmesser von 10.4 mm (0.041 inch).

[0288] Der Röhrchenhalter **862** ist mit einer Antriebswelle **866** verbunden, die durch einen Aufzugsmotor **868** angetrieben wird. Der Aufzugsmotor **868** ist bevorzugt ein VEXTA, Modellnummer PK245-02A, der bei Oriental Motors Ltd. in Tokyo, Japan erhältlich ist, und die Antriebswelle **866** ist bevorzugt eine gewundene Anti-Nachlauf-Hauptwelle (threaded anti-backlash lead screw) der ZBX Serie, die bei Kerk Motion Products, Inc. in Hollis, New Hampshire erhältlich ist. Der Röhrchenhalter **862** ist an einer Gewindehülse **863** der Antriebswelle **866** befestigt. Ein Stab **865** und eine Laufschiene **867** arbeiten als Führung für den Röhrchenhalter **862**. Z-Achsen-Sensoren **829**, **827** (optische Schlitzsensoren) arbeiten zusammen mit einem Schild, das sich von der Gewindehülse **863** her erstreckt, um die oberen und unteren Hubpositionen der Ansaugröhrchen **860** festzulegen. Die Z-Achsen-Sensoren sind bevorzugt Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11 Sensoren, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich sind.

[0289] Kabel versorgen die magnetische Trenn-Waschstation **800** über einen Anschluss **870** mit Energie und Steuersignalen.

[0290] Die Magnet bewegende Struktur **810** ist, wie durch den Sensor **818** angezeigt, anfänglich in einer unteren Position (phantomhaft dargestellt in [Fig. 25](#)), wenn die MTU **160** durch den Ladeschacht **804** in die magnetische Trenn-Waschstation **800** und in die MTU-Trägereinheit **820** eingesetzt wird. Wenn die

Magnet bewegende Struktur **810** in der unteren Position vorliegt, werden die magnetischen Felder der Magneten **814** keine nennenswerte Wirkung auf die in der MTU **160** enthaltenen auf Magnetismus reagierenden Partikel haben. Im vorliegenden Kontext bedeutet „keine nennenswerte Wirkung“, dass die auf Magnetismus reagierenden Partikel nicht durch die Anziehung des magnetischen Feldes der Magneten **814** aus der Suspension herausgezogen werden. Die Orbitalmischerbaugruppe **828** bewegt die MTU-Trägereinheit **820** so über einen Vollkreisabschnitt, dass die Trägereinheit **820** und MTU **160** seitlich bewegt werden, so dass jede der durch die Spitzenhalterstrukturen **176** der MTU **160** getragenen kleinen Spitzen **170** in einer Linie mit jedem der Ansaugröhrchen **860** liegt, wie in [Fig. 28](#) dargestellt. Die Position der MTU-Trägereinheit **820** kann durch die Positionierplatte **846** und einem der Sensoren **847**, **848** überprüft werden. Alternativ dazu kann der Schrittmotor **830** eine bekannte Anzahl von Schritten bewegt werden, um die MTU-Trägereinheit **820** in der gewünschten Position zu platzieren, und einer der Sensoren **847**, **848** kann weggelassen werden.

[0291] Die Röhrchenhalter **862** und Ansaugröhrchen **860** werden durch den Aufzugsmotor **868** und die Antriebswelle **866** abgesenkt, bis jedes der Ansaugröhrchen **860** eine in einer verbundenen Trägerstruktur **176** auf der MTU **160** festgehaltene kleine Spitze **170** kraftschlüssig ergreift.

[0292] Wie in [Fig. 25A](#) dargestellt, ist das untere Ende jedes Ansaugröhrchens **860** durch eine konisch auslaufende Konstruktion gekennzeichnet, wobei das Röhrchen **860** entlang des größten Abschnittes der Ausdehnung des Röhrchens einen ersten Bereich **851** aufweist, einen zweiten Bereich **853** mit einem Durchmesser, der kleiner ist als der des ersten Bereiches **851** und ein dritten Bereich **855** mit einem Durchmesser, der kleiner ist als der des zweiten Bereiches **853**. Der Durchmesser des dritten Bereiches **855** ist so ausgebildet, dass man das Ende des Röhrchens **860** in den konisch erweiterten Bereich **881** der durchgehenden Öffnung **180** der kleinen Spitze **170** einsetzen kann und eine Pressreibpassung zwischen der äußeren Oberfläche des dritten Bereiches **855** und den zwei kreisförmigen Kanten **883** (siehe [Fig. 46](#)), welche die innere Wand der Öffnung **180** der kleinen Spitze **170** säumen, ausbilden kann. Ein ringförmiger Randvorsprung **857** wird am Übergang zwischen dem zweiten Teil **853** und dem dritten Teil **855** definiert. Der Randvorsprung **857** begrenzt die Tiefe, bis zu der das Röhrchen **860** in die kleine Spitze **170** eingeführt werden kann, so dass die Spitze nach Gebrauch, wie im weiteren noch beschrieben wird, abgelöst werden kann.

[0293] Die kleinen Spitzen **170** sind zumindest zum Teil elektrisch leitend, so dass die Anwesenheit einer kleinen Spitze **170** auf einem Ansaugröhrchen **860**

durch die Kapazität eines kapazitiven Widerstandes, der die Ansaugröhrchen **860** als die eine Hälfte des kapazitiven Widerstandes und die umgebende Hardware der magnetischen Trenn-Waschstation **800** als die andere Hälfte des kapazitiven Widerstandes umfasst, bestimmt werden kann. Die Kapazität verändert sich, wenn die kleinen Spitzen **170** in die Enden der Ansaugröhrchen **860** eingreifen.

[0294] Zusätzlich können fünf optische Schlitzsensoren (nicht dargestellt) strategisch über die Trennwand **808** verteilt angeordnet werden, um die Anwesenheit einer kleinen Spitze **170** am Ende jedes Ansaugröhrchens **860** zu überprüfen. Bevorzugte „Spitze-vorhanden“-Sensoren sind Sensoren von Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB930W51, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich sind. Eine kleine Spitze **170** am Ende eines Ansaugröhrchens **860** unterbricht den Strahl eines dazugehörigen Sensors, um die Anwesenheit einer kleinen Spitze **170** zu verifizieren. Wenn nach einer Bewegung zum Aufnehmen der kleinen Spitze das Ergreifen der kleinen Spitze nicht durch die Spitze-vorhanden-Sensoren für alle fünf Ansaugröhrchen **860** bestätigt wird, muss die MTU **160** abgebrochen werden. Die abgebrochene MTU wird aus der magnetischen Trenn-Waschstation **800** zurückgeholt und zur Deaktivierungswarteschlange **750** befördert und am Ende beseitigt.

[0295] Nach dem erfolgreichen Ergreifen der kleinen Spitze befördert die Orbitalmischerbaugruppe **828** die MTU-Trägereinheit **820** zurück in eine Position zum Übertragen von Flüssigkeit, die in [Fig. 27](#) dargestellt wird, was durch die Positionierplatte **846** und einen oder beide Sensoren **847**, **848** verifiziert wird.

[0296] Die Magnet bewegende Struktur **810** wird dann in die in [Fig. 24](#) dargestellte obere Position angehoben, so dass die Magneten **824** auf gegenüberliegenden Seiten der MTU **160** benachbart angeordnet sind. Mit den Inhalten der den magnetischen Feldern der Magneten **814** ausgesetzten MTU werden die magnetisch reagierenden Partikel, die indirekt an die Ziel-Nukleinsäuren gebunden sind, an die Seiten der einzelnen Aufnahmebehälter **162**, die neben den Magneten **814** liegen, angezogen. Während so die Ziel-Nukleinsäuren isoliert werden, sollte das verbleibende Material innerhalb der Aufnahmebehälter **162** im Wesentlichen unbeeinflusst bleiben. Die Magnet bewegende Struktur **810** wird, so wie es durch das Assay-Protokoll definiert und durch das Assay-Manager-Programm gesteuert wird, in der angehobenen Position für eine geeignete Zeit stehen bleiben, damit die magnetischen Partikel an den Seiten der entsprechenden Aufnahmebehälter **162** anhaften können. Die Ansaugröhrchen werden dann in die Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** abgesenkt, um die flüssigen Inhalte der einzelnen Aufnahmebehälter

**162** abzusaugen, während die Magnetpartikel in den Aufnahmebehältern **162** verbleiben, wobei sie an den Seiten den Magneten **814** gegenüberliegend anhaften. Die kleinen Spitzen **170** an den Enden der Ansaugröhrchen **860** stellen sicher, dass die Inhalte jedes Aufnahmebehälters **162** während des Absaugvorganges nicht mit den Seiten der Ansaugröhrchen **860** in Kontakt kommen. Weil die kleinen Spitzen **170** beseitigt werden bevor eine weitere MTU in der magnetischen Trenn-Waschstation **800** bearbeitet wird, wird die Möglichkeit von Kreuz-Kontaminationen durch die Ansaugröhrchen **860** minimiert. Elektrisch leitfähige kleine Spitzen **170** können in bekannter Weise für kapazitive Flüssigkeitsstandmessungen innerhalb der Aufnahmebehälter **162** der MTUs verwendet werden. Die Ansaugröhrchen **860** und die leitfähigen kleinen Spitzen **170** umfassen die eine Hälfte eines kapazitiven Widerstandes, die umgebenden leitfähigen Strukturen innerhalb der magnetischen Trenn-Waschstation umfassen die zweite Hälfte des kapazitiven Widerstandes, und das flüssige Medium zwischen den zwei Hälften des kapazitiven Widerstandes erzeugt das Dielektrikum. Veränderungen der Kapazität infolge der Veränderung in der Art des Dielektrikums können detektiert werden.

[0297] Der kapazitive Schaltkreis der Ansaugröhrchen **860** kann so aufgebaut werden, dass alle fünf Ansaugröhrchen **860** als ein einzelner gemeinsamer Mechanismus zur Flüssigkeitsstandsbestimmung arbeiten. Als ein einzelner gemeinsamer Mechanismus zur Flüssigkeitsstandsbestimmung wird der Schaltkreis nur bestimmen, ob der Flüssigkeitsstand in einem der Aufnahmebehälter **162** hoch ist, er kann jedoch nicht bestimmen, ob der Flüssigkeitsstand in einem der Aufnahmebehälter niedrig ist. Mit anderen Worten, wenn eines der Ansaugröhrchen **860** und seine dazugehörige kleine Spitze **170** mit flüssigem Material innerhalb des Aufnahmebehälters in Berührung kommt, verändert sich die Kapazität des Systems infolge der Veränderung im Dielektrikum. Wenn die Z-Position des Ansaugröhrchens **860**, an dem die Veränderung der Kapazität auftritt, zu hoch ist, dann wird ein hoher Flüssigkeitsstand in zumindest einem Aufnahmebehälter angezeigt, was auf einen möglichen Ansaugfehler hindeutet. Wenn andererseits die Z-Position der Ansaugröhrchen, bei der die Kapazitätsveränderung auftritt, zutreffend ist, kann der Schaltkreis nicht zwischen einzelnen Ansaugröhrchen unterscheiden, und daher wird ein niedriger Flüssigkeitsstand nicht nachgewiesen werden können, wenn eines oder mehrere der anderen Röhrchen infolge des niedrigen Flüssigkeitsstandes bis dahin die Flüssigkeitsoberfläche noch nicht berührt hat.

[0298] Alternativ dazu kann der kapazitive Schaltkreis der Ansaugröhrchen so angeordnet werden, dass jedes der fünf Ansaugröhrchen **860** als ein einzelner Mechanismus für den Flüssigkeitsstand arbe-

tet.

[0299] Mit fünf einzelnen Mechanismen für den Flüssigkeitsstand kann der kapazitive Flüssigkeitsstand-Messschaltkreis Fehler beim Ansaugen von Flüssigkeit in einem oder mehreren der Aufnahmebehälter **162** detektieren, wenn der Flüssigkeitsstand in einem oder mehreren der Flüssigkeitsbehälter hoch ist. Ein einzelner kapazitiver Flüssigkeitsstand-Messschaltkreis kann Fehler beim Dispensieren von Flüssigkeit in einen oder mehrere der Aufnahmebehälter **162** detektieren, wenn der Flüssigkeitsstand in einem oder mehreren der Flüssigkeitsbehälter niedrig ist. Darüber hinaus kann ein kapazitiver Flüssigkeitsstand-Messschaltkreis zur Volumenbestimmung verwendet werden, um zu überprüfen, ob das Volumen in jedem Aufnahmebehälter **162** innerhalb eines festgelegten Bereiches liegt. Eine Volumenbestimmung kann durch das Stoppen des Absenkvorganges der Ansaugröhrchen **860** in einer Position über den erwarteten Flüssigkeitsständen, z.B. 110% der erwarteten Flüssigkeitsstände, durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keiner der Aufnahmebehälter einen so hohen Stand aufweist, und dann wird der Absenkvorgang der Ansaugröhrchen **860** in einer Position unterhalb der erwarteten Flüssigkeitsstände, z.B. 90% der erwarteten Flüssigkeitsstände, gestoppt, um sicherzustellen, dass jeder der Aufnahmebehälter einen Flüssigkeitsstand aufweist, der zumindest so hoch liegt.

[0300] Nach dem Absaugen werden die Ansaugröhrchen **860** angehoben, die Magnet bewegende Struktur **810** wird abgesenkt und ein festgesetztes Volumen an Waschpuffer wird in jeden Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** durch die Waschpuffer-Dispensierdüsen **858** dispensiert. Um herunterhängende Waschpuffertropfen an den Waschpuffer-Dispensierdüsen **858** zu vermeiden, ist ein kurzes Ansaugen von Luft nach dem Dispensieren bevorzugt.

[0301] Die Orbitalmischerbaugruppe **828** bewegt dann die MTU-Träger **820** bei hoher Frequenz in eine horizontale kreisförmige Bahn, um die Inhalte der MTU **160** zu vermengen. Ein Vermengen durch Bewegen oder Schütteln der MTU in einer horizontalen Ebene wird bevorzugt, um so das Verspritzen der flüssigen Inhalte der MTU zu verhindern und um die Bildung von Aerosolen zu verhindern. Nach dem Vermengen hält die Orbitalmischerbaugruppe **828** die MTU-Trägereinheit **820** in der Position zum Übertragen von Flüssigkeit an.

[0302] Zum weiteren Reinigen der Ziel-Nukleinsäuren wird die Magnet bewegende Struktur **810** wiederum angehoben und in der angehobenen Position für eine festgesetzte Standzeit gehalten. Nach einer Verweilzeit vor den Magneten werden die Ansaugröhrchen **860** mit den ergriffenen kleinen Spitzen **170** auf den Boden der Aufnahmebehälter **162** der MTU ab-

gesenkt, um die Testprobenflüssigkeit und den Waschpuffer in einem Absaugvorgang, der im Wesentlichen der gleiche wie der oben beschriebene ist, abzusaugen.

**[0303]** Eine oder mehrere zusätzliche Waschzyklen, von denen jeder eine Dispensier-, eine Vermengungs-, eine Verweilzeit vor den Magneten und Ansaugsequenz umfasst, kann nach Vorgabe durch das Assay-Protokoll durchgeführt werden. Der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der diagnostischen Untersuchungen auf Nukleinsäurebasis wird in der Lage sein, die geeignete Standzeit vor den Magneten, die Anzahl der Waschzyklen, die Waschpuffer, etc. für ein bestimmtes Ziel-Einfang-Verfahren zu bestimmen.

**[0304]** Während die Anzahl der magnetischen Trenn-Waschstationen **800** abhängig von der gewünschten Durchsatzleistung variieren kann, beinhaltet der Analysator **50** bevorzugt fünf magnetische Trenn-Waschstationen **800**, so dass ein magnetischer Trenn-Waschvorgang an fünf unterschiedlichen MTUs nebeneinander durchgeführt werden kann.

**[0305]** Nach dem letzten Waschschrift wird die Magnet bewegende Struktur **810** in die abgesenkte Position bewegt, und die MTU **160** wird durch den linken Transportmechanismus **502** aus der magnetischen Trenn-Waschstation **800** entfernt und dann im linken Orbitalmischer **552** angeordnet.

**[0306]** Nach dem die MTU **160** von den Waschstationen entfernt worden ist, werden die kleinen Spitzen **170** mittels einer Abstreifplatte **872**, die sich auf dem Boden des unteren Abschnitts **803** des Gehäuses **802** befindet, von den Ansaugröhrchen **860** abgelöst.

**[0307]** Die Abstreifplatte **872** weist mehrere ausgerichtete Ablöseöffnungen **871** auf, deren Anzahl mit der Anzahl an Ansaugröhrchen **860** übereinstimmt, die in der bevorzugten Ausführungsform fünf ist. Wie in den [Fig. 29A](#) bis [Fig. 29D](#) dargestellt, hat jede Ablöseöffnung **871** einen ersten Abschnitt **873**, einen zweiten Abschnitt **875**, der kleiner ist als der erste Abschnitt **873** und eine Schräge **877**, welche die Teile **873** und **875** einfasst. Die Abstreifplatte **872** ist am Boden des Gehäuses **802** ausgerichtet, so dass der kleine Abschnitt **875** der Ablöseöffnung **871** im Allgemeinen an jedem dazugehörigen Ansaugröhrchen **860**, wie in [Fig. 29A](#) dargestellt, ausgerichtet ist. Die Ansaugröhrchen **860** werden abgesenkt, so dass die kleine Spitze **170** am Ende jedes Ansaugröhrchens **860** in die Ablöseöffnung **871** eingreift. Der kleine Abschnitt **875** ist zu klein, um für den Durchmesser einer kleinen Spitze **170** Platz zu haben, so dass die Schräge **877** die kleine Spitze **170** und das Ansaugröhrchen **860** auf den größeren Abschnitt **873**, wie in [Fig. 29B](#) dargestellt, zubewegt. Die Ansaugröhrchen

**860** sind aus einem elastischen flexiblen Material hergestellt, bevorzugt rostfreiem Stahl, so dass, wenn die Ansaugröhrchen **860** weiter abgesenkt werden, der abgeschrägte Teil **877** ein seitliches Ablenken jedes der Ansaugröhrchen **860** bewirkt. Der kleine Abschnitt **875** der Ablöseöffnung **871** bietet genügend Platz für den Durchmesser des Ansaugröhrchens **860**, so dass, nachdem der Kragen **177** einer kleinen Spitze **170** den Boden der Ablöseöffnung **871** freigibt, jedes der Ansaugröhrchen **860**, infolge seiner eigenen Elastizität in den kleineren Abschnitt **875** der Ablöseöffnung **871** einrastet, wie in [Fig. 29C](#) dargestellt. Die Ansaugröhrchen **860** werden dann angehoben und der Kragen **177** jeder kleinen Spitze **170** greift in die Unterseite der äußeren Kante des kleinen Abschnittes **875** der Ablöseöffnung **871**. Wenn die abzulösenden Röhrchen **860** weiter angehoben werden, werden die kleinen Spitzen **170** von den Ansaugröhrchen **860** durch die Ablöseöffnung **871** (siehe [Fig. 29D](#)) abgezogen. Die abgelösten kleinen Spitzen **170** werden durch eine Rutschbahn in einen Behälter für Feststoffabfälle geleitet, wie z.B. der Abfallbehälter für Spitzen **1134**.

**[0308]** Die Kapazität der Ansaugröhrchen **860** wird zur Bestätigung, dass alle kleinen Spitzen **170** abgelöst und beseitigt worden sind, überprüft. Falls notwendig kann der Ablöseschritt wiederholt werden.

**[0309]** Eine alternative Abstreifplatte **882** wird in den [Fig. 31A](#) bis [Fig. 31C](#) dargestellt. Die Abstreifplatte **882** hat mehrere Ablöseöffnungen **881**, entsprechend der Anzahl der Ansaugröhrchen **860**, die in der bevorzugten Ausführungsform fünf ist. Jede Ablöseöffnung **881** hat eine durchgehende Öffnung **883**, die durch abgeschrägte konische Senkungen **887** eingefasst wird. Ein Paar Vorsprünge **885** erstrecken sich seitlich von diametrisch entgegengesetzten Positionen unterhalb der durchgehenden Öffnung **883**. Die Vorsprünge **885** sind bevorzugt aus Federstahl hergestellt und haben eine V-Einkerbung **886** an ihren Enden.

**[0310]** Wenn ein Ansaugröhrchen **860** mit einer an seinem Ende angeordneten kleinen Spitze **170** in die Ablöseöffnung **881** abgesenkt wird, sichert der abgeschrägte Abschnitt **887**, dass alle falsch ausgerichteten Röhrchen in die durchgehende Öffnung **883** gelenkt werden. Der Abstand zwischen den Enden der entgegengesetzten Vorsprünge **885** ist kleiner als der Durchmesser der kleinen Spitze **170**, so dass, wenn das Ansaugröhrchen und die kleine Spitze **170** abgesenkt werden, die kleine Spitze gegen die Vorsprünge **885** vorrückt, was zur Folge hat, dass diese nach unten abgelenkt werden, wenn die kleine Spitze **170** zwischen die Vorsprünge **885** getrieben wird. Wenn die Ansaugröhrchen **860** angehoben werden, greifen die Einkerbungen **886** der Vorsprünge **885** das relativ weiche Material der kleinen Spitze **170**, wodurch eine relative Aufwärtsbewegung der kleinen Spitze **170** in

Bezug auf die Vorsprünge **885** verhindert wird. Wenn die Röhren weiter angehoben werden, ziehen die Vorsprünge **885** die kleine Spitze **170** von dem Röhren **860** ab. Wenn die Ansaugröhren **860** nachfolgend abgesenkt werden, um einen weiteren Satz von kleinen Spitzen abzulösen, wird die kleine Spitze, die zwischen den Vorsprünge vom vorherigen Ablösevorgang festgehalten wird, durch die nächste kleine Spitze durch die Vorsprünge gedrückt und in den Abfallbehälter **1134** (siehe [Fig. 52](#)), der im unteren Chassis **1100** im Allgemeinen unter den magnetischen Trenn-Waschstationen **800** angeordnet ist, geleitet.

[0311] Eine weitere, und derzeit bevorzugte, alternative Abstreifplatte **1400** ist in den [Fig. 30A](#) bis [Fig. 30D](#) dargestellt. Die Abstreifplatte **1400** hat fünf Hohlräume zum Abstreifen **1402**, wobei jede einen anfangs kegelstumpfförmigen Abschnitt **1404** hat. Der kegelstumpfförmige Abschnitt **1404** verjüngt sich bis zu einem verengten Abschnitt **1406**, der mit einem vergrößerten geradem Abschnitt **1408** verbunden ist. Der gerade Abschnitt **1408** ist in Bezug auf das Zentrum des verengten Abschnitts **1406** räumlich verschoben, so dass eine Seite des geraden Abschnitts **1408** bündig mit einer Seite des verengten Abschnitts **1406** abschließt, und eine gegenüberliegende Seite des geraden Abschnitts **1408** räumlich verschoben ist und diese Seite des verengten Abschnitts **1406** unterschneidet, wodurch eine Vorsprung **1414** ausgebildet wird. Dem geraden Abschnitt **1408** folgend ist ein abgeschrägter Abschnitt **1410** an einer Seite des Hohlraumes zum Abstreifen **1402** gegenüber dem Vorsprungs **1414** vorhanden. Der abgeschrägte Abschnitt **1410** läuft nach innen auf eine Bodenöffnung **1412** zu.

[0312] Wenn das Ansaugröhren **860** mit einer kleinen Spitze **170** auf seinem Ende auf den Hohlraum zum Abstreifen **1402** zu bewegt wird, lenkt der kegelstumpfförmige Abschnitt **1404** die kleine Spitze **170** und das Röhren **860** auf den verengten Teil **1406** zu. Das Ansaugröhren **860** wird weiter abgesenkt und die kleine Spitze **170** tritt in den geradlinigen Abschnitt **1408** ein, wenn der Kragen **177** der kleinen Spitze **170** den Boden des kegelstumpfförmigen Abschnitts **1404** leert und durch den verengten Teil **1406** tritt.

[0313] Wenn das Ansaugröhren **860** und der Hohlraum zum Abstreifen **1402** in einer passenden, bevorzugten Ausrichtung sind, wird ein Teil des Kragens **177** der kleinen Spitze **170** unter dem Vorsprung **1414** des Hohlraumes zum Abstreifen **1402** angeordnet, wenn sich die kleine Spitze **170** durch den verengten Teil **1406** und in den geradlinigen Abschnitt **1408** bewegt hat. Um sicherzustellen, dass ein Teil des Kragens **177** unter dem Vorsprung **1414** angeordnet wird, stößt die kleine Spitze **170** gegen den unteren abgeschrägten Abschnitt **1410**, wenn

sich das Ansaugröhren **860** weiter absenkt, um das Ansaugröhren seitlich abzulenken, damit die kleine Spitze **170** unter den Vorsprung **1414** gelenkt wird.

[0314] Der ringförmige Randvorsprung **857** (siehe [Fig. 25A](#)), der am Ende des Ansaugröhren **860** ausgebildet ist, stellt sicher, dass das Röhren **860** nicht weiter in die durchgehende Öffnung **180** der kleinen Spitze **170** vorangetrieben wird, wenn das Röhren **860** in den Hohlraum zum Abstreifen **1402** abgesenkt wird. Das Ansaugröhren **860** steigt dann auf und der Vorsprung **1414** greift am Kragen **177** an und löst die kleine Spitze **170** vom Röhren **860** ab. Die abgelöste kleine Spitze **170** fällt durch die Bodenöffnung **1412** und in den Abfallbehälter **1134** im unteren Chassis **1100** (siehe [Fig. 52](#)).

[0315] Nicht bei jeder der oben beschriebenen Abstreifplatten ist die Position der Abstreifelemente für die kleinen Spitzen die gleiche. Zum Beispiel sind die Vorsprünge **1414** der Hohlräume zum Abstreifen **1402** der Abstreifplatte **1400** nicht in allen Hohlräumen auf gleicher Höhe. Bevorzugt sind drei Abstreifelemente für die kleinen Spitzen nicht auf einer Höhe und zwei Abstreifelemente für die kleinen Spitzen liegen in einer leicht unterschiedlichen Höhe über oder unter den anderen drei Elementen. Die räumlich verschobenen Abstreifelemente für die kleinen Spitzen haben zur Folge, dass die Reibung der kleinen Spitze **170** am Ende des Ansaugröhrens **860** nicht für alle fünf Röhren **860** auf einmal überwunden werden oder abreisen muss. Wenn die Ansaugröhren **860** beginnen nach oben zu steigen, wird zuerst die Haftung der kleinen Spitzen **170** für einen Satz (zwei oder drei) der Ansaugröhren **860** abreißen und dann, wenn die Röhren **860** weiter nach oben gehen, wird die Haftung der kleinen Spitzen **170** der verbleibenden Röhren **860** abreißen. Dadurch, dass die Haftung der kleinen Spitzen **170** für alle fünf Ansaugröhren **860** nicht auf einmal abreißen muss, wird die Belastung, denen der Röhrenhalter **862**, die Antriebswelle **866**, die Gewindehülse **863** und der Aufzugsmotor **868** ausgesetzt sind, auf einem niedrigen Niveau gehalten.

#### Orbitalmischer

[0316] Der linke Orbitalmischer **552** (und der rechte Orbitalmischer **550**), wie in den [Fig. 32–Fig. 34](#) dargestellt, sind so ausgebildet und arbeiten auf die gleiche Weise wie der untere Gehäuseabschnitt **803** und die Orbitalmischerbaugruppe **828** der oben beschriebenen magnetischen Trenn-Waschstationen **800**. Genauer hat der Orbitalmischer **550** (**552**) ein Gehäuse **554**, das eine Frontplatte **551**, eine rückseitige Platte und Befestigungsflansche **555**, **556** zum Befestigen des Orbitalmischers **550** (**552**) an der Bezugsplatte **82** hat. Eine Öffnung zum Einsetzen **557** ist in einer vorderen Kante des Gehäuses **554** ausge-

bildet. Ein MTU-Träger **558** weist eine an seiner Unterseite befestigte gegabelte Platte **560** auf und eine MTU-Rückhalteklammer **562**, die in einem hinteren Abschnitt des Trägers **558** mit den sich gegenüberliegenden Zinken der Klemme **562** verbunden ist, die sich in eine innen liegende Aussparung des Trägers **558**, welche die MTU aufnimmt, erstreckt. Eine Orbitalmischerbaugruppe **564** hat einen Antriebsmotor **566**, der an einer Motorbefestigungsplatte **567** befestigt ist, ein Antriebsrad **568** mit einem exzentrischen Stift **570**, einem Zwischenrad **572** mit einem Exzenterstift **573** und einem Riemen **574**. Der Antriebsmotor **566** ist bevorzugt ein Schrittmotor und am meisten bevorzugt ein VEXTA, Modellnummer PK245-02A, der bei Oriental Motors Ltd. in Tokyo, Japan erhältlich ist. Der Riemen **574** ist bevorzugt ein Zahnriemen, Modellnummer A 6G16-170012, der bei SDP/SI in New Hyde Park, New York erhältlich ist. Die Orbitalmischerbaugruppe **564** ist mit dem MTU-Träger **558** über die Exzenterstifte **570**, **573** gekoppelt, um den MTU-Träger **558** in einer kreisförmigen Bahn zu bewegen, um so die Inhalte der MTU zu schütteln. Das Antriebsrad **568** hat eine Positioniererplatte **576**, welche in Verbindung mit einem an einer Sensorbefestigungshalterung **579** angebrachten Sensor **578** die richtige Positionierung des MTU-Trägers **558** für das Einsetzen einer MTU **160** in den Orbitalmischer **552** (**550**) und das Zurückholen einer MTU **160** aus dem Orbitalmischer überprüft. Der Sensor **578** ist bevorzugt ein Sensor der Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, der bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich ist.

[0317] Eine Kopfplatte **580** ist oben auf dem Gehäuse **554** angebracht. Die Kopfplatte **580** des linken Orbitalmischers **552** hat mehrere Anschlüsse für Röhren **582**, bevorzugt fünf, an die eine gleiche Anzahl von flexiblen Förderröhren zum Befördern (nicht dargestellt) einer Flüssigkeit über Dispensierdüsen **583** von einem Flüssigkeitsvorratsbehälter zu einer innerhalb des Mischers angeordneten MTU **160** gekoppelt ist. Die Kopfplatte **580** hat ebenfalls eine Vielzahl von Öffnungen für Pipetten **581**, die in ihrer Anzahl der Anzahl der einzelnen Aufnahmebehälter **162**, die eine einzelne MTU **160** umfasst, entspricht, wobei diese bevorzugt fünf ist.

[0318] Während die MTU **160** im linken Orbitalmischer **552** eingespannt ist, überträgt die Pipettiereinheit **480** der linken Pipettierbaugruppe **570** ein festgelegtes Volumen eines Amplifikationsreagenzes aus einem Behälter innerhalb der Kühlkassette **900** über die Öffnungen für Pipetten **581** in jeden Aufnahmebehälter **162** der MTU **160**. Die Art des verwendeten Amplifikationsreagenz wird von dem nachfolgenden Amplifikationsverfahren abhängen. Zahlreiche Amplifikationsverfahren sind dem Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der diagnostischen Untersuchungen auf Nukleinsäurebasis bekannt, einige davon sind im oben stehenden Abschnitt zum Stand der

Technik diskutiert worden.

[0319] Als nächstes werden die Inhalte der MTU durch die Orbitalmischerbaugruppe **564** des Orbitalmischers **552** vermischt, um ein einwandfreies Aussetzen der Ziel-Nukleinsäure gegenüber dem Amplifikationsreagenz sicherzustellen. Für das gewünschte Amplifikationsverfahren kann der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der diagnostischen Untersuchungen auf Nukleinsäurebasis die geeigneten Komponenten und Mengen eines Amplifikationsreagenzes als auch Mischfrequenzen und deren Dauer bestimmen.

[0320] Nach dem Pipettieren des Amplifikationsreagenzes in die MTU **160** wird die Pipettiereinheit **480** zu einem Spülbecken (weiter unten beschrieben) auf der Bearbeitungsplattform **200** bewegt, und die Pipettiereinheit **480** wird mittels Durchleiten von destilliertem Wasser durch die Sonde **481** gespült. Das destillierte Wasser wird aus einer Flasche **1140** im unteren Chassis **1100** gepumpt, und das Spülwasser wird in einem Behälter für Flüssigkeitsabfälle **1128** im unteren Chassis **1100** gesammelt.

[0321] Nach dem Vermengen der Inhalte der MTU **160** wird über die Dispensierdüsen **583** eine Schicht Silikonöl in jeden Aufnahmebehälter dispensiert. Die Schicht aus Öl, die aus den Flaschen **1148** im unteren Chassis **1100** gepumpt wird, hilft, der Verdunstung und dem Verspritzen der flüssigen Inhalte der MTU **160** während der nachfolgenden Handhabung und Inkubation der MTU **160** und ihrer Inhalte vorzubeugen.

#### Reagenzkühlkassette

[0322] Es wird nun die Reagenzkühlkassette **900** beschrieben.

[0323] Bezugnehmend auf die [Fig. 35–Fig. 39](#), hat die Reagenzkühlkassette **900** einen Isoliermantel **902**, der um ein zylindrisches Gehäuse **904** herumgelegt ist, bevorzugt aus Aluminium hergestellt. Eine bevorzugt aus Delrin hergestellte Abdeckung **906**, sitzt oben auf dem Gehäuse **904**, wobei eine Bezugsmarkierung **905** der Abdeckung **906** in die Einkerbung **907** des Gehäuses **904** passt, um die richtige Orientierung der Abdeckung **906** sicherzustellen. Ein optischer Sensor kann benachbart zu oder innerhalb der Einkerbung **907** bereitgestellt werden, um sicherzustellen, dass die Markierung **905** in der Einkerbung **907** sitzt. Alternativ dazu kann eine optische Sensorbaugruppe **909** an einer Kante eines oberen Flansches des Gehäuses **904** befestigt sein, um sicherzustellen, dass die Abdeckung richtig angeordnet ist. Die optische Sensorbaugruppe **909** arbeitet mit einer Sensor-Auslöse-Struktur (nicht dargestellt) auf der Abdeckung **906** zusammen, um sicherzustellen, dass die Abdeckung in Position ist. Die optische Sen-

sorbaugruppe **909** enthält bevorzugt einen optischen Schlitzsensor der Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, der bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich ist. Die Abdeckung **906** hat ebenfalls Öffnungen für Pipetten **908**, durch welche die Pipettiereinheiten **480**, **482** auf die Reagenzbehälter innerhalb der Kühlkassette **900** zugreifen können.

**[0324]** Das Gehäuse **904** ist an einer Bodenplatte **910** befestigt, und die Bodenplatte **910** ist durch geeignete mechanische Befestigungsmittel, die sich über die Öffnungen erstrecken, welche in den an der Peripherie der Bodenplatte **910** verteilten Befestigungsflanschen **911** ausgebildet sind, an der Bezugsplatte **82** befestigt. Es sind Kühleinheiten **912**, bevorzugt zwei, mit der Bodenplatte **910** verbunden. Jede Kühleinheit **912** umfasst ein thermoelektrisches Modul **914**, das mit der gekühlten Seite nach oben an der Oberfläche des Bodens der Bodenplatte **910** angebracht ist. Thermoelektrische Module, die bei Melcor, Inc. in Trenton, New Jersey, Modellnummer CP1.4-127-06L erhältlich sind, stellen die gewünschte Kühlkapazität zur Verfügung. Ein Kühlkörper **916**, der eine Vielzahl von Wärme-abführenden Rippen **915** hat, ist verbunden mit oder kann direkt unter dem thermoelektrischen Modul **914** in die Oberfläche des Bodens der Bodenplatte **910** eingebaut sein. Eine Gebläseeinheit **918** ist in einer Position angeordnet, um Wärme vom Kühlkörper **916** abzuleiten. Die Gebläseeinheiten **918** sind bevorzugt Orix-Gebläse, Modellnummer MD825B-24, die bei Oriental Motors Ltd. in Tokyo, Japan erhältlich sind. Zusammen kühlen die Kühleinheiten **912** das Innere des Gehäuses **904** auf eine vorgeschriebene Temperatur zugunsten temperaturempfindlicher Reagenzien (z.B. Enzyme), die innerhalb der Kassette **900** gelagert werden.

**[0325]** Zwei Temperatursensoren (nicht dargestellt) sind innerhalb des Gehäuses **904** der Kühlkassette **900** zur Überwachung und Regelung der Innentemperatur angeordnet. Die Temperatursensoren sind bevorzugt Thermistoren (10 KOhm bei 25°C), und Thermistoren der Serie YSI 44036, die bei YSI, Inc. in Yellow Springs, Ohio erhältlich sind, sind am meisten bevorzugt. YSI-Thermistoren werden aufgrund ihrer hohen Genauigkeit und der  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  Austauschbarkeit, die bei YSI-Thermistoren von einem Thermistor zum anderen bereitgestellt werden, bevorzugt. Einer der Sensoren ist ein primärer Sensor zur Regelung der Temperatur, und der andere ist ein Sensor zur Überwachung der Temperatur. Auf der Basis der Temperaturanzeigen vom primären Regelsensor passt die eingebaute Steuerung die Energiezufuhr zu den thermoelektrischen Modulen **914** und/oder Energiezufuhr zu den Gebläseeinheiten **918** an, um die Temperatur der Kühlkassette zu regeln. Der Sensor zum Überwachen der Temperatur stellt einen Bestätigungsscheck des primären Sensors zum Regeln der Temperatur zur Verfügung.

**[0326]** Wie in [Fig. 37](#) dargestellt, ist der Behälterträger **922** eine einteilige Drehtellerstruktur mit Ausformungen zum Halten der Flaschen **924**, in abgemessen und geformt sind, um bestimmte Reagenzflaschen **925** aufzunehmen und zu halten. Ein Antriebssystem für den Behälterträger **922** hat einen Motor **926**, eine kleine Umlenkrolle **931** auf der Welle des Motors **926**, einen Riemen **928**, eine Umlenkscheibe **930** und eine Welle **932**. (Ein VEXTA Schrittmotor, Modellnummer PK265-02A, erhältlich bei Oriental Motors Co., Ltd. in Tokyo, Japan, und ein SDP Zahnriemen, GT®-Serie, erhältlich bei SDP/SI in New Hyde Park, New York, sind bevorzugt). Der Motor **926** und die Kühleinheiten **912** erstrecken sich über in der Bezugsplatte **82** ausgebildete Öffnungen (nicht dargestellt) und erstrecken sich bis unter die Bodenplatte **910**.

**[0327]** Der Behälterträger **922** kann einen zentralen, aufrechten Griff **923** haben, um die Installation des Trägers **922** in und Entfernen des Trägers **922** aus dem Gehäuse **904** zu erleichtern. Ein oberer Abschnitt **933** der Welle **932** erstreckt sich durch die Bodenplatte **910** und wird durch eine im Boden des Trägers **922** ausgebildete Verbindungsöffnung (nicht dargestellt) aufgenommen. Ein Sensor **940**, der sich aufwärts durch die Bodenplatte **910** und in das Gehäuse **904** erstreckt, stellt sicher, dass der Träger **922** innerhalb des Gehäuses **904** in Position ist. Der Sensor **940** ist bevorzugt ein kapazitiver Abstandssensor, der bei Advanced Controls, Inc., in Bradenton, Florida, Modellnummer FCP2 erhältlich ist.

**[0328]** Ein Stellungsgeber **934** (bevorzugt eine Schlitzscheibe) kann in Verbindung mit einem optischen Sensor **935** verwendet werden, um die Position des Behälterträgers **922** zu bestimmen, so dass eine bestimmte Reagenzflasche **925** unter den Öffnungen für die Pipette **908** der Abdeckung **906** ausgerichtet werden kann.

**[0329]** Wie in [Fig. 36](#) dargestellt, hat eine bevorzugte Alternative zum Stellungsgeber **934** und zum optischen Sensor **935** vier optische Schlitzsensoren **937** (nur zwei Sensoren sind in [Fig. 36](#) sichtbar), die innerhalb des Gehäuses **904** zusammen mit einem Markierungsstift (nicht dargestellt), der sich vom Boden des Behälterträgers **922** erstreckt, bereitgestellt werden. Ein Sensor wird für jeden Quadranten des Behälterträgers **922** bereitgestellt und die Markierung löst einen der vier Sensoren aus, um anzuzeigen, welcher Quadrant des Behälterträgers **922** an den Öffnungen für Pipetten **908** ausgerichtet ist. Die Sensoren **987** sind bevorzugt Sensoren der Optek Technology, Inc., Modellnummer OPB980T11, die bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas erhältlich sind.

**[0330]** Eine bevorzugte Alternative zum einteiligen Behälterträger **922**, dargestellt in [Fig. 37](#), ist ein mo-

dularer Träger **1922**, dargestellt in den [Fig. 35](#) und [Fig. 39](#). Der Träger **1922** hat eine kreisförmige Basisplatte **1926** und einen aufrechten Haltepfosten **1923**, der mit einem zentralen Abschnitt der Basisplatte verbunden ist. Modulare Teile **1930** mit Ausformungen zum Halten der Flaschen **1924** sind bevorzugt durch Stifte **1928** und Schrauben (nicht dargestellt) miteinander und mit der Basisplatte **1926** verbunden, um den kreisförmigen Träger **1922** auszubilden. Andere Mittel zum Befestigen der modularen Teile **1930** können als Alternative zu den Stiften **1928** und Schrauben verwendet werden. Die in den Figuren dargestellten modularen Teile **1930** sind Viertelkreissegmente und es wären daher selbstverständlich vier dieser Teile **1930** notwendig, um den Träger **1922** auszufüllen. Obwohl Viertelkreissegmente bevorzugt werden, können die modularen Teile dennoch Segmente variabler Größe sein, wie z.B. 1/2 eines Kreises oder 1/8 eines Kreises.

**[0331]** Alphanumerische Standortmarkierungen für Flaschen **1940** werden bevorzugt auf der Basisplatte **1962** bereitgestellt, um Positionen für Reagenzbehälter innerhalb des Trägers **1922** festzulegen. Das bevorzugte Markierungsschema hat ein eingekreistes Buchstabennummernpaar, das einen Hauptbuchstaben A, E, P oder S mit einer angehängten Nummer 1, 2, 3 oder 4 umfasst. Die Buchstaben, A, E, P und S bestimmen ein Amplifikationsreagenz, Enzymreagenz, Sondenreagenz bzw. selektives Reagenz entsprechend der bevorzugten Verwendungsart des Analysators **50**, und die Nummern 1–4 geben ein Viertelkreissegment des Trägers **1922** an. Jedes modulare Teil **1930** hat eine kreisförmige Vertiefung **1934** am Boden jeder Ausformung zum Halten einer Flasche **1924**. Die Vertiefungen **1934** sind nach den Standortmarkierungen für Flaschen **1940** ausgerichtet, so dass die Markierungen **1940** gesehen werden können, wenn die modularen Teile **1930** auf der Basisplatte **1926** in Position sind.

**[0332]** Die modularen Teile **1930** des Behälterträgers **1922** sind gruppiert, um Reagenzbehälter mit unterschiedlichen Größen aufzunehmen, die Reagenzmengen entsprechen, die zur Durchführung von zweihundertfünfzig (250) Assays ausreichend sind, oder Reagenzmengen, die zur Durchführung von fünfhundert (500) Assays ausreichend sind. Vier modulare Viertelkreissegmente für 250er-Assays lassen die Reagenzkühlkassette für 1.000 Assays auffüllen, und vier modulare Viertelkreissegmente für 500er-Assays lassendie Reagenzkühlkassette für 2.000 Assays auffüllen. Modulare Viertelkreissegmente für 250er oder 500er Assay-Reagenz-Kits können vermischt und angepasst werden, um den Behälterträger zur Aufnahme einer großen Anzahl einzelner Assaytypen oder einer großen Anzahl vielfältig verschiedener Assaytypen zu konfigurieren.

**[0333]** Eine Isolationsunterlage **938** ist zwischen

dem Behälterträger **922** und der Bodenplatte **910** angeordnet. Energie-, Steuerungs-, Temperatur- und Positionssignale werden für und von der Reagenzkühlkassette **900** durch eine Verbindung **936** und ein Kabel (nicht dargestellt), das mit der eingebauten Steuerung des Analysators **50** verbunden ist, bereitgestellt.

**[0334]** Ein Strichcode-Leser **941** ist an einer aufrecht stehenden Leser-Befestigungsplatte **939** befestigt, die an der Bodenplatte **910** vor einer Öffnung **942**, die in der Seitenwand der Kühlkassette **900** ausgebildet ist, angebracht ist. Der Strichcode-Leser **941** ist in der Lage, Strichcode-Informationen von jedem der Reagenzbehälter, die vom Behälterträger **922** getragen werden, auszulesen. Wie in [Fig. 39](#) dargestellt, sind senkrechte Schlitze **1932** entlang der Ausformungen zum Halten der Flaschen **1924** ausgebildet, und Strichcode-Informationen, die an den Seiten der in den Ausformungen zum Halten der Flaschen **1924** gehaltenen Reagenzbehälter angeordnet sind, können an den Schlitzen **1932** ausgerichtet werden, um es den Strichcode-Lesern **941** zu ermöglichen, die Strichcode-Informationen auszulesen. Ein bevorzugter Strichcode-Leser ist bei Microscan, in Newbury Park, Kalifornien unter der Modellnummer FTS-0710-0001 erhältlich.

**[0335]** Pipettenspülbecken **1942**, **1944** sind an der Seite des Gehäuses **904** angebracht. Jedes Spülbecken **1942**, **1944** stellt eine abgeschlossene Struktur mit einer Öffnung zum Aufnehmen der Sonde **1941** bzw. **1945** bereit, die in deren Deckplatte ausgebildet ist, und mit einem Abfall-Abflussröhrchen **1946** bzw. **1948**, das mit deren unterem Teil verbunden ist. Eine Sonde einer Pipettiereinheit kann durch die Öffnung zum Aufnehmen der Sonde **1941**, **1945** in das Spülbecken **1942**, **1944** eingeführt werden, und eine Wasch- und/oder Spülflüssigkeit kann durch die Sonde und in das Becken geleitet werden. Die Flüssigkeit im Spülbecken **1942**, **1944** wird durch das entsprechende Abfall-Abflussröhrchen **1946**, **1948** zum entsprechenden Behälter für Flüssigkeitsabfälle im unteren Chassis **1100** geführt. In der bevorzugten Anordnung und Betriebsart des Analysators **50** wird die Sonde **481** der Pipettiereinheit **480** im Spülbecken **1942** gespült, und die Sonde **483** der Pipettiereinheit **482** wird im Spülbecken **1944** gespült.

**[0336]** Nachdem das Amplifikationsreagenz und das Öl zu den Aufnahmebehältern **162** der MTU **160** im linken Orbitalmischer **552** zugegeben worden sind, holt der linke Transportmechanismus **502** die MTU **160** aus dem Orbitalmischer **552** zurück und bewegt die MTU **160** zu einer verfügbaren Temperatur-Ramp-Up-Station **700**, die für den linken Transportmechanismus **502** zugänglich ist, d.h. auf der linken Seite der Chemieplattform **200**, damit die Temperatur der MTU **160** und seiner Inhalte auf etwa 60°C angehoben wird.

[0337] Nach einer ausreichenden Zeit für das Ramp-Up in der Ramp-Up-Station **700** bewegt der linke Transportmechanismus **502** die MTU **160** dann zum Inkubator zum Ziel-Einfangen und Annealing **600**. Die linke Verteilertür des Inkubators zum Ziel-Einfangen und Annealing **600** öffnet sich und die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des Inkubators **600** präsentiert eine leere MTU-Station **676**, um es dem linken Transportmechanismus zu ermöglichen, die MTU in den Inkubator **600** einzuführen. Die MTU **160** und ihre Inhalte werden dann bei etwa 60°C für eine vorgeschriebene Inkubationszeit inkubiert. Während der Inkubation kann sich die MTU-Karussellbaugruppe **671** fortwährend innerhalb des Inkubators **600** drehen, während andere MTUs **600** aus dem Inkubator **600** entfernt und in den Inkubator **600** eingesetzt werden.

[0338] Das Inkubieren bei 60°C im Inkubator zum Annealing **600** ermöglicht die Dissoziation des Hybridisationskomplexes aus Einfangsonde/Ziel-Nukleinsäure- aus dem immobilisierten Polynukleotid, das in der Assaylösung vorhanden ist. Bei dieser Temperatur können Oligonukleotidprimer, die aus der Reagenzkühlkassette **900** eingeführt worden sind, mit der Ziel-Nukleinsäure hybridisieren, um daraufhin die Amplifikation der Ziel-Nukleinsäurebasensequenz zu ermöglichen.

[0339] Nach der Inkubation dreht die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des Inkubators **600** die MTU **160** zur linken Verteilertür **624**, die linke Verteilertür **624** öffnet sich und der linke Transportmechanismus **502** holt die MTU aus der MTU-Karussellbaugruppe **671** des Inkubators zum Ziel-Einfangen und Annealing **600** zurück. Der linke Transportmechanismus **502** bewegt dann die MTU **160** zu einer geeigneten Temperatur Ramp-Down-Station **700**, die für den linken Transportmechanismus **502** zugänglich ist, und setzt die MTU **160** dort ein. Die Temperatur der MTU **160** und ihrer Inhalte wird in der Ramp-Down-Station auf etwa 40°C abgesenkt. Die MTU **160** wird dann von der Ramp-Down-Station durch den linken Transportmechanismus **502** zurückgeholt und zum temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** bewegt. Die linke Verteilertür des AT-Inkubators **602** öffnet sich und die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des Inkubators **602** präsentiert eine leere MTU-Station **676**, so dass der linke Transportmechanismus **502** die MTU in den Inkubator **602** einführen kann. Innerhalb des temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** wird die MTU bei etwa 41°C für den erforderlichen Zeitraum zum Stabilisieren der Temperatur der MTU inkubiert.

[0340] Vom temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** wird die MTU durch den Transportmechanismus **502** zum Amplifikationsinkubator **604** befördert, in dem die Temperatur der MTU

bei 41.5°C stabilisiert ist. Die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des Amplifikationsinkubators **604** dreht sich, um die MTU an der Station zum Pipettieren unter den Öffnungen für Pipetten **662**, die im Deckel **611** (siehe z.B. [Fig. 19](#)) ausgebildet sind, anzuordnen. Der Behälterträger **922** innerhalb der Reagenzabkühlkassette **900** dreht sich, um den Enzymreagenzbehälter unter einer Öffnung für Pipetten **908** anzuordnen, und die Pipettiereinheit **482** der Pipettierbaugruppe **470** überträgt das Enzymreagenz aus der Reagenzkühlkassette **900** in jeden der Aufnahmebehälter **162** der MTU **160**.

[0341] Wie oben beschrieben, verwenden die Pipettiereinheiten **480**, **482** kapazitive Flüssigkeitsstandmessungen, um den Flüssigkeitsstand innerhalb eines Behälters zu ermitteln und tauchen nur einen kleinen Endabschnitt der Sonde **481**, **483** der Pipettiereinheit **480**, **482** ein, um Flüssigkeit aus dem Behälter zu pipettieren. Die Pipettiereinheiten **480**, **482** senken sich bevorzugt ab, wenn Flüssigkeit in die entsprechende Sonde **481**, **483** aufgezogen wird, um das Ende der Sonde in einer gleichbleibenden Tiefe eingetaucht zu lassen. Nach dem Pipettieren des Reagenzes in die Pipettiereinheit **480** oder **482** erzeugt die Pipettiereinheit für den Transport einen minimalen Luftspalt von 10 µl am Ende der entsprechenden Sonde **481** oder **483**, um sicherzustellen, dass keine Tropfen vom Ende der Sonde herunterfallen.

[0342] Nachdem das Enzymreagenz zu jedem Aufnahmebehälter **162** zugegeben worden ist, dreht die MTU-Karussellbaugruppe **671** des Amplifikationsinkubators **604** die MTU **160** zum Schrägscheiben-Linarmischer **634** innerhalb des Amplifikationsinkubators **604** und die MTU **160** und ihre Inhalte werden, wie oben bereits beschrieben, bei etwa 10 Hz vermennt, um leichter die Ziel-Nukleinsäure dem hinzugefügten Enzymreagenz auszusetzen. Die Pipettiereinheit **482** wird zum Spülbecken **1942** bewegt, und die Sonde **483** wird durch Hindurchleiten von destilliertem Wasser gespült.

[0343] Die MTU **160** wird dann innerhalb des Amplifikationsinkubators **604** bei etwa 41.5°C für einen vorgeschriebenen Inkubationszeitraum inkubiert. Der Inkubationszeitraum sollte ausreichend lang sein, um eine adäquate Amplifikation zumindest einer Ziel-Nukleinsäurebasensequenz zu ermöglichen, die auf einer oder mehreren Ziel-Nukleinsäuren enthalten ist, die in den Gefäßröhrchen **162** vorhanden sein können. Obwohl die bevorzugte Ausführungsform so ausgelegt ist, um eine Amplifikation mittels eines Transkriptions-vermittelten Amplifikations(TMA)-Verfahrens zu ermöglichen, das im oben stehenden Abschnitt zum Hintergrund der Erfindung diskutiert worden ist, werden die Anwender die zur Durchführung anderer Verfahren mittels des Analysators **50** erforderlichen Modifikationen leicht abschätzen können. Darüber hinaus wird bevorzugt am Anfang des As-

says eine interne Kontrollsequenz zugegeben, um eine Bestätigung zu erhalten, dass die Amplifikationsbedingungen und Reagenzien für die Amplifikation geeignet gewesen sind. Interne Kontrollen sind im Stand der Technik gut bekannt und erfordern hier keine weitere Diskussion.

**[0344]** Nach der Amplifikationsinkubation wird die MTU **160** durch den linken Transportmechanismus **502** vom Amplifikationsinkubator **604** zu einer verfügbaren Ramp-Up-Station **700** bewegt, die dem linken Transportmechanismus **502** zugänglich ist, um die Temperatur der MTU **160** und seiner Inhalte auf etwa 60°C zu bringen. Die MTU **160** wird dann durch den linken Transportmechanismus **502** in den Hybridisationsinkubator **606** befördert. Die MTU **160** wird zu einer Station zum Pipettieren im Hybridisationsinkubator **606** gedreht, und ein Sondenreagenz von der Reagenzkühlkassette **900** wird mittels der Pipettiereinheit **480** in jeden Aufnahmebehälter durch die Öffnung **662** des Deckels **611** des Hybridisationsinkubators **606** pipettiert. Das Sondenreagenz beinhaltet chemilumineszierende Nachweissonden und bevorzugt Acridiniumester(AE)-markierte Sonden, die mittels eines Hybridisationsschutzassays (HPA) nachgewiesen werden können. Acridiniumester-markierte Sonden und das HPA-Assay sind im Stand der Technik gut bekannt und sind vollständig im oben stehenden Abschnitt zum Stand der Technik beschrieben. Obwohl AE-markierte Sonden und das HPA-Assay bevorzugt werden, kann der Analysator **50** in geeigneter Weise angepasst werden, um verschiedenste Nachweisverfahren und dazugehörigen Sonden, beide markiert und unmarkiert, aufzunehmen. Eine Bestätigung, dass die Nachweissonde in die Aufnahmebehälter **162** gegeben worden ist, kann mittels einer internen Kontrolle erzielt werden, die in der Lage ist (oder ihr Amplikon ist dazu in der Lage) mit einer Sonde im Sondenreagenz, die eine andere ist als die Nachweissonde, unter den bestehenden HPA-Assaybedingungen in den Aufnahmebehältern **162** im Hybridisationsinkubator **606** zu hybridisieren. Der Marker dieser Sonde muss vom Marker der Nachweissonde unterscheidbar sein.

**[0345]** Nach dem Dispensieren von Sondenreagenz in jeden der Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** bewegt sich die Pipettiereinheit **480** zum Pipetten-Spülbecken **1944** und die Sonde **481** der Pipettiereinheit wird mit destilliertem Wasser gespült.

**[0346]** Die MTU-Karussellbaugruppe **671** dreht die MTU **160** zum Schrägscheiben-Linearmischer **634**, wo die MTU **160** und ihre Inhalte wie oben beschrieben bei etwa 14 Hz vermischt werden, um leichter das Ziel-Amplikon den zugegebenen Nachweissonden auszusetzen. Die MTU **160** wird dann für einen Zeitraum inkubiert, der ausreichend ist, um die Hybridisation der Nachweissonden mit dem Ziel-Amplikon zu ermöglichen.

**[0347]** Nach der Hybridisationsinkubation wird die MTU wieder innerhalb des Inkubators **606** durch die MTU-Karussellbaugruppe **671** in die Pipettierposition unter den Öffnungen für Pipetten **662** gedreht. Ein in einem Behälter in der Reagenzkühlkassette **900** gelagertes Selektionsreagenz wird durch die Pipettiereinheit **480** in jeden Aufnahmebehälter **162** pipettiert. Ein Selektionsreagenz wird beim HPA-Assay verwendet und beinhaltet ein alkalisches Reagenz, das insbesondere Acridiniumester-Marker hydrolysiert, die mit unhybridisierten Sonden verbunden sind, wobei ihre Fähigkeit zur Chemilumineszenz zerstört oder gehemmt wird, während Acridiniumester-Marker, die mit einer Sonde verbunden sind, die mit Ziel-Amplikon (oder Amplikon des internen Standards) hybridisiert sind, nicht hydrolysiert werden und auf eine detektierbare Weise unter geeigneten Nachweisbedingungen chemilumineszieren können.

**[0348]** Nach der Zugabe der Selektionssonde zu jedem Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** wird die Pipettensonde **481** der Pipettiereinheit **480** mit destilliertem Wasser im Pipettenspülbecken **1944** gespült. Die MTU **160** wird durch die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des Inkubators **606** zum Schrägscheiben-Linearmischer **634** gedreht und wie oben beschrieben bei etwa 13 Hz vermischt, um das Ziel-Amplikon dem Selektionsreagenz leichter auszusetzen. Die MTU wird dann im Inkubator **606** für einen Zeitraum inkubiert, der ausreichend ist, um die Selektionsvorgang zu vollenden.

**[0349]** Nachdem die Selektionsinkubation vollendet ist, überträgt der linke Transportmechanismus **502** die MTU **160** in eine verfügbare Ramp-Down-Station **700**, die dem linken Transportmechanismus **502** zugänglich ist, um die MTU **160** abzukühlen. Nachdem die MTU **160** abgekühlt worden ist, wird sie durch den linken Transportmechanismus **502** aus der Ramp-Down-Station zurückgeholt und durch den Transportmechanismus **502** in den temperaturgeregelten und Pre-Read-Inkubator zum Abkühlen **602** bewegt, um die Temperatur der MTU **160** bei etwa 40°C zu stabilisieren.

**[0350]** Wenn ein Zeitraum verstrichen ist, der zur Stabilisierung der Temperatur der MTU **160** ausreichend ist, dreht sich die MTU-Karussellbaugruppe **671** innerhalb des temperaturgeregelten und Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602**, um die MTU **160** an der rechten Verteilertür des Inkubators **602** bereitzustellen. Die rechte Verteilertür wird geöffnet, und die MTU **160** wird vom temperaturgeregelten Pre-Read-Inkubators zum Abkühlen **602** durch den rechten Transportmechanismus **500** entfernt.

**[0351]** Der rechte Transportmechanismus **500** bewegt die MTU zu einem Strichcode-Leser (nicht dargestellt), der die MTU-Strichcode-Information, die auf der Etikettenaufnahmeoberfläche **175** der Etiketten-

aufnahmestruktur **174** der MTU **160** angebracht ist, liest. Der Strichcode-Leser ist bevorzugt an einer äußeren Wand des Gehäuses des Luminometers **950** befestigt. Ein bevorzugter Strichcode-Leser ist bei Opticon, Inc., in Orangeburg, New York, mit der Teilenummer LHA1127RR1S-032 erhältlich. Der Leser bestimmt durch Rückmeldung der richtigen MTU zur richtigen Assayzeit die Gesamtzeit des Assays vor dem Eintreten in das Luminometer **950**. Vom Strichcode-Leser bewegt der rechte Transportmechanismus **500** die MTU **160** zum Luminometer **950**.

**[0352]** In einer bevorzugten Betriebsart bewegt der rechte Transportmechanismus **500** die MTU **160** in das Luminometer **950**, bevor die MTU **160** durch den rechten Transportmechanismus **500** in eine verfügbare MTU-Ramp-Down-Station oder ein Kühlaggregat transportiert wird, um die Temperatur der MTU **160** auf  $24 \pm 3^\circ\text{C}$  abzusenken. Es ist festgestellt worden, dass die MTU-Inhalte eine beständigere Chemilumineszenz „light-off“ bei dieser Kühltemperatur erzeugen.

#### Luminometer

**[0353]** Bezugnehmend auf die [Fig. 40–Fig. 42C](#) beinhaltet eine erste Ausführungsform des Luminometers **950** eine elektronische Einheit **952** innerhalb eines Gehäuses **954**. Ein mit der elektronischen Einheit **952** verbundener Photomultiplier (PMT) **956** erstreckt sich von innerhalb des Gehäuses **954** durch eine PMT-Platte **955**, wobei das vordere Ende des PMT **956** an der Öffnung **953** ausgerichtet ist. Ein bevorzugter PMT ist bei Hamamatsu Corp. in Bridgewater, New Jersey mit der Modellnummer HC 135 erhältlich. Signalmessungen mittels des bevorzugten PMT basieren auf dem gut bekannten Photonenzählersystem.

**[0354]** Die Öffnung **953** ist in einem Block mit Lochblende **958** vor der PMT-Platte **955** zentriert. Die Öffnung **953** und der Block mit Lochblende **958** sind vollständig umhüllt mit einem Gehäuse, das durch eine Bodenplatte **964**, eine Kopfplatte **966**, die PMT-Platte **955** und einen rückseitigen Rahmen **965** und eine hintere Platte **967** definiert wird und das Streulicht daran hindert, in die Öffnung **953** einzudringen, und das mit der Bezugsplatte **82** verbunden ist. Eine MTU-Transportbahn erstreckt sich durch das Gehäuse vor der Öffnung **953**, im Allgemeinen quer zu einer optischen Achse der Öffnung. Die MTUs **160** laufen durch das Luminometer **950** über die MTU-Transportbahn. Eine hintere Schiene **991** und eine vordere Schiene **955** sind auf gegenüberliegenden Seiten der MTU-Transportbahn angeordnet und stellen parallele, horizontale Flansche zur Verfügung, welche die Verbindungsrippenstruktur **164** einer innerhalb des Luminometers **950** liegenden MTU **160** stützt. Drehtüren **960** werden zum Drehen innerhalb dazugehöriger Türrahmen **961** gestützt, die an gegenüberlie-

genden Enden der MTU-Transportbahn angeordnet sind und werden durch Türmotoren **962** gedreht, die Schrittmotoren oder DC-Getriebemotoren umfassen können.

**[0355]** Die Türrahmen **961** stellen Öffnungen bereit, durch welche die MTUs **160** in das Luminometer **950** eintreten können oder dieses verlassen können. Eine MTU **160** tritt in das Luminometer **950** mit Hilfe des rechten Transportmechanismus **500** ein, der die MTU **160** durch einen der Türrahmen **961** einführt. Die MTU **160** verlässt das Luminometer unter der Einwirkung einer MTU-Transportbaugruppe verschiedener Ausführungsformen, die untenstehend beschrieben werden, die MTUs über die MTU-Transportbahn und letztendlich aus dem Luminometer durch den anderen Türrahmen **961** herausführt.

**[0356]** Drehtüren **960** sind im Allgemeinen zylindrisch und haben ausgesparte Bereiche **963**. Jede Drehtür **960** kann zwischen einer Offen-Position, in welcher der ausgesparte Bereich **963** im Allgemeinen an der Öffnung des dazugehörigen Türrahmens **961** ausgerichtet ist, so dass eine MTU **160** durch die Öffnung geleitet werden kann, und einer Geschlossen-Position, in der eine Seite der Drehtür, die dem ausgesparten Bereich **963** gegenüber liegt, sich über die Öffnung des dazugehörigen Türrahmens **961** erstreckt, so dass weder eine MTU **160** noch Licht durch die Öffnung hindurchgelangen kann, gedreht werden. Mit der Ausnahme, dass eine MTU **160** in das Luminometer **950** eintritt oder austritt, werden die Drehtüren **960** in ihren entsprechenden Geschlossen-Positionen verbleiben, um das Eintreten von Streulicht in das Luminometer zu verhindern. Da die Testergebnisse durch die Menge an nachgewiesenem Licht durch den PMT **956** bestimmt werden, kann Streulicht von anderen Quellen als dem untersuchenden Gefäß **160** fehlerhafte Ergebnisse verursachen.

**[0357]** Wie in den [Fig. 39–Fig. 41](#) dargestellt, kann die MTU-Transportbaugruppe einen MTU-Schubmotor **972** haben, der eine Hauptschraube **974** über einen Zahnriemen (nicht dargestellt) oder Kegelgetriebe **975** antreibt. Ein mit der Hauptschraube **974** gekuppeltes Schraubenmitnehmer **976** ist mit einem MTU-Ausleger **977** gekoppelt, der sich von der Hauptschraube **974** her erstreckt, um in die MTU **160** einzugreifen. Der MTU-Ausleger **977** weist einen Führungsflansch **978** mit einem darin ausgebildeten länglichen, leicht gebogenen Führungsloch **979** auf. Ein Führungsstab **980** erstreckt sich über das Luminometer **950** benachbart und parallel zur Hauptschraube **974**. Der Führungsstab **980** erstreckt sich durch das Führungsloch **979**.

**[0358]** Um den MTU-Ausleger **977** (von unten bis oben in [Fig. 40C](#)) anzutreiben, dreht sich die Hauptschraube **974** gegen den Uhrzeigersinn, wie in

**Fig. 42B** zu sehen. Infolge der Systemreibung werden sich der Schraubenmitnehmer **976** und der MTU-Ausleger **977** ebenfalls mit der Hauptschraube **974** gegen den Uhrzeigersinn drehen, bis der Führungsstab **980** mit der linken Seite des Führungslochs **979** in Kontakt tritt. Wenn der Führungsstab **980** mit der Seite des Führungslochs **979** in Kontakt tritt, können sich der MTU-Ausleger **977** und der Schraubenmitnehmer **976** nicht länger mit der Hauptschraube **974** drehen, und weiteres Drehen der Hauptschraube **974** wird zur Folge haben, dass der MTU-Ausleger **977** und der Schraubenmitnehmer **976** sich entlang der Hauptschraube **974** fortbewegen. Die sich vom MTU-Ausleger **977** erstreckenden Arme **981** werden sich ebenfalls entlang eines begrenzten Kreisbogens gegen den Uhrzeigersinn drehen, um in die MTU **160** einzugreifen und sie durch das Luminometer **950** zu bewegen, während die Hauptschraube **974** sich dreht.

**[0359]** Nachdem die MTU **160** den PMT **956** passiert hat, wird diese MTU aus dem Luminometer **950** entfernt, und die nächste MTU kann durch das Luminometer **950** gezogen werden. Der MTU-Ausleger **977** bewegt sich durch Rotation der Hauptschraube **974** im Uhrzeigersinn auf das Ende des MTU-Eingangs der MTU-Transportbahn zu. Die Systemreibung wird beim Schraubenmitnehmer **976** und beim MTU-Ausleger **977** dazu führen, dass sie sich im Uhrzeigersinn drehen, bis der Führungsstab **980** mit der rechten Führungsöffnung **979** in Kontakt tritt, danach wird eine weitere Drehung der Hauptschraube **974** beim Schraubenmitnehmer **976** und beim MTU-Ausleger **977** dazu führen, dass diese sich entlang der Hauptschraube **974** zurückziehen. Diese Bewegung des MTU-Auslegers **977** im Uhrzeigersinn wird die Drehung der Arme **981** im Uhrzeigersinn entlang eines begrenzten Kreisbogens zur Folge haben, um sich von der MTU zu lösen, so dass der MTU-Ausleger **977** sich zurückziehen kann, ohne mit der MTU in Kontakt zu kommen. Das heißt, die Arme **981** werden über die Oberseite der MTU hinweg geführt, wenn sich der MTU-Ausleger **977** zurückzieht.

**[0360]** Wie in **Fig. 41** dargestellt, bewegt sich eine Verschlussklappe **982**, betrieben durch einen Verschlussklappenmotor **993**, im Abgleich mit der Öffnung **953** senkrecht auf und ab. Die Verschlussklappe **982** hat eine Frontplatte **983**, die in Bezug auf den Block mit Lochblende **958** so befestigt ist, dass sie sich gleitend bewegen kann, und hat eine darin ausgebildete, im Allgemeinen rechteckige Öffnung (nicht dargestellt), die an der Öffnung **953** ausgerichtet werden kann. Ein Oberteil der Frontplatte **983** blockiert die Öffnung **953**, wenn die in der Platte **983** ausgebildete Öffnung nicht an der Öffnung **953** ausgerichtet ist, und arbeitet daher als ein Verschluss für die Öffnung **953**. Die Verschlussklappe **982** hat zwei Seitenwände **987**, die parallel auf gegenüberliegenden Seiten der Öffnung und im Allgemeinen senkrecht zur

Frontplatte **983** angeordnet sind, und eine Rückwand **988**, die sich über die hinteren Kanten der Seitenwände **987** gegenüber der vorderen Wand **983** und im Allgemeinen parallel zur vorderen Wand **983** erstreckt. Die Seitenwände **987** und die Rückwand **988** definieren eine zum Teil rechteckige Einfassung, die in ihrer Abmessung ausgelegt ist, um einen Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** aufzunehmen, wenn die Verschlussklappe **982** durch den Verschlussklappenantrieb **993** aufwärts unter einen der Aufnahmebehälter **162** einer MTU **160** bewegt wird. Der Verschlussklappenantrieb **993** kann ein linearer Schrittantrieb sein, der einen Schrittmotor **992** und eine Hauptschraube **994** hat. HSI-lineare Schrittantriebe, erhältlich bei Haydon Switch and Instrument, Inc. in Waterbury, Connecticut, sind verwendet worden.

**[0361]** Nachdem die MTU **160** mittels des rechten Transportmechanismus **500** im Luminometer **950** angeordnet worden ist, wird der Motor **972** angeschaltet, um den ersten Aufnahmebehälter der MTU in Ausrichtung mit der Öffnung **953** zu ziehen. Die Verschlussklappe **982**, die normalerweise außerhalb der MTU-Transportbahn gehalten wird, wird durch den Verschlussklappenantrieb **993** angehoben, bis die Seitenwände **987** und die Rückwand **988** der Verschlussklappe **982** den Aufnahmebehälter **162** umgeben und die in der Frontplatte **983** der Verschlussklappe **982** ausgebildete Öffnung an der Öffnung **953** ausgerichtet worden ist. Die Verschlussklappe **982** verhindert im Wesentlichen, dass Licht von anderen Quellen als dem Aufnahmebehälter **162** vor der Öffnung **953** die Öffnung **953** erreicht, so dass der PMT **556** nur Lichtemissionen vom Aufnahmebehälter direkt vor der Öffnung **953** detektiert.

**[0362]** Mit der geöffneten PMT-Verschlussklappe werden unterschiedliche Nachweisreagenzien (Detect I und Detect II), die aus den Behältern **1148**, **1170** des unteren Chassis **1100** bezogen werden, nacheinander in den ausgerichteten Aufnahmebehälter **162** über bestimmte Beförderungsleitungen (nicht dargestellt), die sich bis zu einem Anschluss für Reagenzien **984** auf der Oberseite des Luminometers **950** erstrecken, abgegeben. Die Detect I und Detect II-Reagenzien sind Wasserstoffperoxid-enthaltende bzw. Natriumhydroxid-enthaltende Reagenzien und werden zusammengegeben, um eine Wasserstoffperoxid-Stammlösung zu bilden, welche die Chemilumineszenz der Acridiniumester-Marker, die nicht hydrolysiert worden sind, verstärkt. Da basisches Wasserstoffperoxid instabil ist, werden die Detect I und Detect II-Reagenzien bevorzugt im Gefäßröhrchen **162** kurz vor dem Nachweis im Luminometer **950** zusammengegeben.

**[0363]** Nach der Zugabe von Detect II wird das von den Inhalten der Aufnahmebehälter **102** emittierte Licht mittels des PMT **956** detektiert, und die PMT-Verschlussklappe ist währenddessen geschlos-

sen. Der PMT **956** konvertiert durch Chemilumineszenzmarker emittiertes Licht in elektrische Signale, die durch die elektronische Einheit **952** verarbeitet werden und danach zur Steuerung **1000** oder andere periphere Einheiten über mit einer Steckverbindung **986** verbundene Leitungen (nicht dargestellt) gesendet werden.

**[0364]** In Fällen, in denen eine geringere Empfindlichkeit benötigt wird, kann es möglich sein, anstatt eines Photomultipliers einen optischen Sensor zu verwenden. Eine Diode ist ein Beispiel für einen geeigneten optischen Sensor, der mit dem Luminometer **950** verwendet werden kann. Ein optischer Sensor kann auch geeignet sein, wenn das Material der MTU **160** relativ transparent ist, eher als beim lichtdurchlässigen Aussehen des bevorzugten Polypropylenmaterials. Wenn das Material für die MTU **160** ausgewählt wird, sollte darauf geachtet werden, Materialien zu vermeiden, die natürlicherweise lumineszieren oder zu elektrostatischen Aufladungen neigen, da beides das Risiko von falsch-positiven Ergebnisse oder die Wechselwirkung bei Mengenbestimmungen erhöhen.

**[0365]** Das oben beschriebene Verfahren wird für jeden Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** wiederholt. Nachdem das Chemilumineszenzsignal jedes Aufnahmebehälters **162** der MTU **160** gemessen worden ist, befördert der Motor **972** die MTU **160** durch die Ausgangstür **961** und aus dem Luminometer **950** heraus und in die Amplikondeaktivierungsstation **750** hinein.

**[0366]** Ein alternatives und derzeit bevorzugtes Luminometer wird im Allgemeinen durch die Referenznummer **1360** in [Fig. 43](#) bezeichnet. Das Luminometer **1360** hat ein Gehäuse **1372** mit einer unteren Wand **1370**, Türbaugruppen **1200** auf gegenüberliegenden Seiten der unteren Wand **1370**, welche die Endbereiche des Gehäuses **1372** definieren, eine Verschlussbaugruppe für den optischen Sensor **1250**, die eine vordere Wand des Gehäuses **1370** definiert, eine obere Wand (nicht dargestellt) und eine Rückwand (nicht dargestellt), welche das Gehäuse **1370** vervollständigt und einen Einschluss darin definiert. Die rechte Türbaugruppe **1200** definiert eine Gefäßeingangsöffnung **1374** und die linke Türbaugruppe **1200** definiert eine Gefäßausgangsöffnung **1376**, durch die eine MTU **160** in und aus dem Gehäuse **1370** geführt werden kann. Jede Türbaugruppe **1200** steuert den Zugang durch die entsprechende Öffnung **1374** oder **1376** und umfasst eine Abschlusswand **1202**, eine Abdeckplatte **1232** und eine Drehtür **1220**, die zwischen der Abschlusswand **1202** und der Abdeckplatte **1232** drehbar angeordnet ist. Die Verschlussbaugruppe für den optischen Sensor **1250** leitet Licht, das in einen optischen Sensor (in [Fig. 43](#) nicht dargestellt) eintritt, z.B. einen Photomultiplier. Die Baugruppe **1250** hat eine Befestigungs-

wand zur Lichtaufnahme **1250** und eine Abdeckplatte **1290** mit einer darin ausgebildeten Blende **1292**.

**[0367]** Ein Strichcode-Leser **1268** ist an einem Frontabschnitt des Gehäuses **1372** angebracht, um die MTUs auszulesen, bevor diese in das Luminometer **1360** eintreten.

**[0368]** Eine Gefäßtransportbaugruppe **1332** bewegt ein Gefäß (z.B. eine MTU **160**) durch das Luminometer **1360** von der Eingangsöffnung **1374** bis zur Ausgangsöffnung **1376**. Die Baugruppe **1332** beinhaltet einen Transporter **1342**, der auf einer gewundenen Hauptschraube **1340** beweglich gelagert ist, die durch einen Motor **1336**, der mit der Hauptschraube **1340** über einen Riemen (nicht dargestellt) gekoppelt ist, gedreht wird.

**[0369]** Eine Dispensierdüse **1362** ist in der oberen Wand (nicht dargestellt) angebracht und ist durch Leitungsröhrchen **1362** und **1364** mit einer Pumpe und am Ende mit Flaschen **1146** und **1170** im unteren Chassis **1100** verbunden. Die Düse **1362** dispensiert die „Detect I“ und die „Detect II“-Reagenzien in die Gefäße **162** der MTU **160** innerhalb des Gehäuses **1372**.

**[0370]** Eine Aufnahmebehälter-Positioniererbaugruppe **1300** ist innerhalb des Gehäuses **1372** angeordnet und ist ausgebildet und angeordnet, um jedes Röhrchen **162** der MTU **160** vor der Blende **1292** zu positionieren und um jedes Röhrchen optisch zu isolieren, das vor benachbarten Röhrchen angeordnet ist, so dass zur gleichen Zeit nur Licht von einem Röhrchen in die Blende **1292** eintreten kann. Die Positioniererbaugruppe **1300** umfasst einen Gefäßpositionierer **1304**, der innerhalb eines Positioniererrahmens **1302**, der am Boden **1370** des Gehäuses **1372** befestigt ist, drehbar befestigt ist.

**[0371]** Die Türbaugruppe **1200** für die MTU-Eingangsöffnung **1374** und Ausgangsöffnung **1376** des Luminometers **1360** wird in [Fig. 44](#) dargestellt. Die Türbaugruppe **1200** beinhaltet eine Luminometer-Abschlusswand **1202**, die eine Abschlusswand des Luminometergehäuses **1272** bildet. Die Abschlusswand **1202** hat einen ersten vertieften Bereich **1206** mit einem zweiten kreisförmig vertieften Bereich **1208**, der den ersten vertieften Bereich **1206** überlagert. Eine kreisförmige Fuge **1207** erstreckt sich über die Peripherie des kreisförmig vertieften Bereiches **1208** aus. Ein Schlitz **1204**, der im Allgemeinen eine mit dem senkrechten Profil einer MTU **160** übereinstimmende Form aufweist, ist im kreisförmig vertieften Bereich **1208** zu einer Seite von dessen Zentrum ausgebildet. Ein kurzer in der Mitte gelegener Stift **1209** erstreckt sich vom Zentrum des kreisförmig vertieften Bereiches **1208**.

**[0372]** Die Drehtür **1220** ist kreisförmig in ihrer Form

und hat eine axiale Wand **1222**, die sich über die Peripherie der Drehtür **1220** erstreckt. Die axiale Wand **1222** ist in einem kurzen radialen Abstand von der äußeren peripheren Kante der Drehtür **1220** angeordnet, wodurch ein ringförmiger Randvorsprung **1230** um die äußerste periphere Kante außerhalb der axialen Wand **1222** definiert wird. Ein Schlitz **1226**, der eine im Allgemeinen mit dem senkrechten Profil einer MTU übereinstimmende Form aufweist, ist in der Drehtür **1220** in einer Position außerhalb der Mitte ausgebildet. Die Drehtür **1220** ist im kreisförmig vertieften Bereich **1208** der Abschlusswand **1202** angebracht. Eine zentrale Öffnung **1224** nimmt den in der Mitte liegenden Stift **1209** der Abschlusswand **1202** auf, und der kreisförmiger Vorsprung **1207** nimmt die axiale Wand **1222** auf. Der ringförmige Randvorsprung **1230** liegt auf der flachen Oberfläche des vertieften Bereiches **1206** auf, der den kreisförmig vertieften Bereich **1208** umgibt.

**[0373]** Die Abschlusswand **1202** hat eine Vertiefung für das Antriebsgetriebe **1210**, welche darin ein Antriebsgetriebe **1212** aufnimmt, das mit der Antriebswelle eines Motors **1213** (siehe [Fig. 43](#), in der nur der Motor **1213** für die rechte Türbaugruppe **1200** dargestellt ist) verbunden ist. Der Motor **1213** ist bevorzugt ein DC-Antriebsmotor. Ein bevorzugter DC-Antriebsmotor ist bei Micro Mo Electronics, Inc. in Clearwater, Florida, unter der Modellnummer 1524TO24SR 16/7 66:1 erhältlich. Die äußere Peripherie der axialen Wand **1222** der Drehtür **1220** weist eine darauf ausgebildete Getriebeverzahnung auf, die in das Antriebsgetriebe **1212** eingreift, wenn die Verschlussklappe in der kreisförmigen Vertiefung **1208** installiert ist.

**[0374]** Die Abdeckplatte **1232** ist im Allgemeinen rechteckig in ihrer Form und hat einen hervortretenden Bereich **1234** mit einer Größe und Form, die sich im Allgemeinen dem vertieften Bereich **1206** der Abschlusswand **1202** anpasst. Die Abdeckplatte **1232** weist darin ausgebildet eine Öffnung **1236** auf, die eine Form aufweist, die im Allgemeinen mit dem rechteckigen Profil einer MTU übereinstimmt, und, wenn die Abdeckplatte **1232** auf der Abschlusswand **1202** installiert ist, wird der hervorgehobene rechteckige Bereich **1234** innerhalb des rechteckigen vertieften Bereiches **1206** aufgenommen und die Öffnung **1236** ist im Allgemeinen mit der Öffnung **1204** ausgerichtet. Daher ist die Drehtür **1220** zwischen der Abdeckplatte **1232** und der Abschlusswand **1202** eingeschoben, und die Öffnungen **1236** und **1204** zusammen definieren die Eingangsöffnung **1374** und Ausgangsöffnung **1376**.

**[0375]** Wenn das Antriebsgetriebe **1212** durch den Motor **1213** angetrieben wird, hat dies das Rotieren der mit dem Antriebsgetriebe **1212** gekoppelten Drehtür **1220** um den in der Mitte gelegenen Stift **1209** zur Folge. Wenn die Öffnung **1226** mit den Öff-

nungen **1204** und **1236** ausgerichtet ist, können die MTUs **160** durch die Öffnung **1374** (**1376**) der Türbaugruppe **1200** hindurchgeführt werden. Mit der innerhalb des kreisförmig vertieften Bereiches **1208** angeordneten Drehtür **1220** und dem hervorgehobenen Bereich **1234** der Abdeckplatte **1232**, der innerhalb des vertieften Bereiches **1206** der Abschlusswand **1202** angeordnet ist, wird eine im Wesentlichen lichtdichte Struktur erhalten, wobei wenig oder kein Licht durch die Tür eintritt, wenn die Öffnung **1226** nicht mit den Öffnungen **1204** und **1236** ausgerichtet ist.

**[0376]** Optische Schlitzsensoren sind innerhalb der Schlitze **1214** und **1216** angeordnet, die auf der äußeren Kante des kreisförmig vertieften Bereiches **1208** in diametral gegenüberliegenden Positionen angeordnet sind. Bevorzugte Sensoren sind erhältlich bei Optek Technology Inc. in Carrollton, Texas, Modellnummer OPB857. Die Schlitzsensoren, die innerhalb der Schlitze **1214** und **1216** angeordnet sind, detektieren die Anwesenheit einer Auskerbung **1228**, die in der axialen Wand **1222** ausgebildet ist, um den Tür-auf- und den Tür-geschlossen-Status zu melden.

**[0377]** Die Verschlussbaugruppe für die optische Sensorlochblende **1250** ist in [Fig. 45](#) dargestellt. Ein Lichtempfänger, wie z.B. ein Photomultiplier **956**, ist mit einer Lichtempfängeröffnung **1254**, die in einer Befestigungswand für den Lichtempfänger **1252** ausgebildet ist, gekoppelt. Die Befestigungswand für einen Lichtempfänger **1252** hat im Allgemeinen einen rechteckigen, zweistufig hervortretenden Bereich **1256**, der im Allgemeinen einen rechteckigen Randvorsprung **1257** definiert und einen kreisförmig vertieften Bereich **1258**, welcher dem rechteckig hervorgehobenen Bereich **1256** überlagert ist. Eine kreisförmige Fuge **1261** erstreckt sich über die Peripherie des kreisförmig vertieften Bereiches **1258** aus. Ein Mittelstift **1259** ist in der Mitte des kreisförmig vertieften Bereiches **1258** angeordnet. Die Lichtdurchlassöffnung **1254** ist im kreisförmig vertieften Bereich **1258** ausgebildet. In der dargestellten Ausführungsform ist die Lichtdurchlassöffnung **1254** unter dem Mittelstift **1259** angeordnet, jedoch könnte die Lichtdurchlassöffnung **1254** in jeder Position innerhalb des kreisförmig vertieften Bereiches **1258** angeordnet werden.

**[0378]** Die Verschlussbaugruppe der Lochblende **1250** hat eine drehbare Verschlussklappe **1270** mit einer axialen Wand **1274**, die an ihrer äußeren Peripherie eine Getriebeverzahnung ausgebildet hat. Die axiale Wand **1274** ist nahe, jedoch nicht an der äußeren Peripherie der Verschlussklappe **1270** ausgebildet, wodurch ein ringförmiger Randvorsprung **1276** definiert wird. Die drehbare Verschlussklappe **1270** ist im kreisförmig vertieften Bereich **1258** mit dem Mittelstift **1259**, der innerhalb einer zentralen, in der drehbaren Verschlussklappe **1270** ausgebildeten

Öffnung **1272** aufgenommen wird, und mit der axialen Wand **1274**, die in der kreisförmigen Fuge **1261** aufgenommen wird, eingebaut. Ein Antriebsgetriebe **1262**, das innerhalb einer Getriebevertiefung **1260** angeordnet ist und mit einem Antriebsmotor **1263** gekoppelt ist, greift in die äußere Getriebeverzahnung, die auf der axialen Wand **1274** der drehbaren Verschlussklappe **1270** ausgebildet ist, um die drehbare Verschlussklappe **1270** um den Mittelstift **1259** zu drehen. Ein bevorzugter Antriebsmotor **1263** ist ein DC-Getriebemotor, der bei Micro Mo Electronics, Inc. in Clearwater, Florida, unter der Modellnummer 1524TO24SR 16/7 66:1 erhältlich ist. Micro Mo Getriebemotoren werden bevorzugt, da sie einen Motor hoher Qualität mit wenig Spiel zur Verfügung stellen. Eine Öffnung **1280** ist in der drehbaren Verschlussklappe **1270** ausgebildet, die sich in und aus der Ausrichtung mit der Lichtdurchlassöffnung **1254** bewegt, wenn die drehbare Verschlussklappe **1270** gedreht wird.

[0379] Zusammen mit der im kreisförmig vertieften Bereich **1258** installierten Verschlussklappe **1270** wird eine Abdeckplatte oder Sensorblendenwand **1290** auf der Sensorhaltevorrichtung **1252** installiert. Wie in [Fig. 45A](#) dargestellt, hat die Sensorblendenwand **1290** einen im Allgemeinen rechteckigen, zweistufig vertieften Bereich **1296**, der einen im Allgemeinen rechteckige Wandvorsprung **1297** definiert und der in Abmessung und Form so ausgebildet ist, um darin den rechteckig hervortretenden Bereich **1256** der Sensorhaltevorrichtung **1252** aufzunehmen. Eine Sensorblende **1292** ist durch die Blendenwand **1290** ausgebildet und ist im Allgemeinen mit der Lichtdurchlassöffnung **1254** die in der Sensorhaltevorrichtung **1252** ausgebildet ist, ausgerichtet. Die Sensorblende **1292** hat im Allgemeinen die Form eines verlängerten Ovals mit einer im Allgemeinen mit der Breite eines einzelnen Aufnahmebehälters **162** einer MTU **160** übereinstimmenden Breite und eine Höhe, die mit der Höhe des gewünschten Sichtfeldes übereinstimmt. Auch wenn die Öffnung **1280** der Verschlussklappe **1270** in der dargestellten Ausführungsform in Kreisform dargestellt ist, kann die Öffnung **1280** andere Formen haben wie z.B. rechteckig mit einer Breite, die mit der Breite eines Aufnahmebehälters **162** übereinstimmt, oder ein verlängertes Oval, das der Sensorblende **1292** ähnlich ist. Die Drehung der drehbaren Verschlussklappe **1270** in eine Position, in der die Öffnung **1280** mit der Öffnung des Lichtempfängers **1254** und der Sensorblende **1292** ausgerichtet ist, ermöglicht es, dass Licht den Sensor **956** erreicht, und die Drehung der drehbaren Verschlussklappe **1270** in eine Position, in der die Öffnung **1280** nicht mit der Öffnung des Lichtempfängers **1254** und der Sensorblende **1292** ausgerichtet ist, hindert das Licht daran, den Sensor **956** zu erreichen.

[0380] Die optischen Schlitzsensoren sind in den

Schlitz **1264** und **1266** angeordnet und detektieren eine in der axialen Wand **1274** der Verschlussklappe **1270** ausgebildete Auskerbung **1278**, um die Geöffnet- und Geschlossen-Position der Verschlussklappe **1270** zu erfassen. Bevorzugte optische Schlitzsensoren sind bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas unter der Modellnummer OPB857 erhältlich.

[0381] Die Blendenwand **1290** hat eine aufwärts gerichtete Kante **1294**, die sich über deren gesamte Breite erstreckt. Eine nach unten gerichtete Kante der MTU **160**, die durch die Verbindungsrippenstruktur **164** der MTU **160** (siehe [Fig. 45](#)) definiert wird, wird durch die Kante **1294** gestützt, wenn die MTU **160** durch das Luminometer geschoben wird.

[0382] Die Aufnahmebehälter-Positioniererbau- gruppe **1300** wird in den [Fig. 46](#) und [Fig. 48–Fig. 49](#) dargestellt. Der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** ist operativ innerhalb des Rahmens des Aufnahmebehälter-Positionierers **1302** angeordnet. Der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** ist im Rahmens des Aufnahmebehälter-Positionierers **1302** drehbar über einer Welle **1308** befestigt. Die Welle **1308** ist operativ mit einem drehbaren Magneten gekoppelt oder noch bevorzugter mit einem Getriebemotor **1306**, um den Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** zwischen der zurückgezogenen Position, dargestellt in [Fig. 46](#), und der vollständig ausgefahrenen Position, dargestellt in [Fig. 48](#), gezielt zu drehen. Ein bevorzugter Getriebemotorantrieb ist bei Micro Mo Electronics, Inc. in Clearwater, Florida, unter der Modellnummer 1724T024S + 16/7 134:1 + X0520 erhältlich.

[0383] Wie in [Fig. 47](#) dargestellt, hat der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** eine V-Block-Struktur **1310**, die zwei parallele Wände **1312** definiert. Der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** hat des Weiteren an seinem unteren Ende einen Bereich, an dem ein Abschnitt mit einer verringerten Dicke des Aufnahmebehälter-Positionierers **1304** ausgebildet ist, wodurch ein relativ dünner gebogener Flansch **1314** definiert wird.

[0384] Wenn eine MTU **160** in das Luminometer **1360** eingesetzt wird, liegt der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** in einer zurückgezogenen Position vor, die in [Fig. 46](#) dargestellt ist. Wenn ein einzelner Aufnahmebehälter **162** vor der Sensorblende **1292** (siehe [Fig. 45A](#)) angeordnet wird, so dass ein Auslesen der Chemilumineszenz der Inhalte des Aufnahmebehälters **162** mittels des Sensors vorgenommen werden kann, dreht sich der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** vorwärts in die ausgefahrene Position, die in [Fig. 49](#) dargestellt wird. In der ausgefahrenen Position, dargestellt in [Fig. 49](#), greift der V-Block **1310** den Aufnahmebehälter **162**, wodurch der Aufnahmebehälter in der richtigen Position in Ausrichtung mit der Blende des Lichtempfängers

**1292** des Luminometers festgehalten wird. Wie in [Fig. 45](#) dargestellt, hat die Blendenwand **1290** einen Vorsprung **1298**, der sich von der Rückseite der Wand **1290** in den MTU-Durchgang des Luminometers erstreckt. Der Vorsprung **1298** ist mit der Blende ausgerichtet, so dass, wenn der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** einen Aufnahmebehälter **162** ergreift, der Aufnahmebehälter seitlich verschoben wird und gegen den als Haltemarkierung dienenden Vorsprung **1298** fährt, wodurch der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** davon abgehalten wird, den Aufnahmebehälter **162** innerhalb der MTU-Passage merklich zu kippen. Die parallelen Seitenwände **1312** des V-Blocks **1310** halten Streulicht von benachbarten Aufnahmebehältern **162** der MTU **160** davon ab, den Lichtempfänger zu erreichen, während eine Auslesung des direkt vor der Blende **1292** angeordneten Aufnahmebehälters **162** vorgenommen wird.

**[0385]** Ein optischer Schlitzsensor **1318** ist in einem unteren Abschnitt des Rahmens **1302** befestigt, wobei der gebogene Flansch **1314** in Bezug auf den Sensor **1318** operativ angeordnet ist. Ein bevorzugter optischer Schlitzsensor ist bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas unter der Modellnummer OPB930W51 erhältlich. Eine Öffnung **1316** ist im Flansch **1314** ausgebildet. Die Öffnung **1316** ist genau mit dem Sensor **1316** ausgerichtet, wenn der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** einen Aufnahmebehälter **162** ergreift, und der Aufnahmebehälter **162** und der Vorsprung **1298** ein weiteres Drehen des Aufnahmebehälter-Positionierers **1304** verhindern. Wenn ein Aufnahmebehälter **162** nicht richtig vor einem Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** angeordnet ist, wird sich der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** vorwärts in die in [Fig. 48](#) dargestellte Position drehen, wobei in diesem Fall die Öffnung **1316** nicht am Sensor **1318** ausgerichtet ist und ein Fehlersignal erzeugt wird.

**[0386]** Wenn ein Getriebemotor **1306** zum Drehen des Aufnahmebehälter-Positionierers **1304** verwendet wird, ist es notwendig, einen zweiten Sensor (nicht dargestellt) bereitzustellen, um ein Positionierer-Zurückgezogen, d.h. „Ausgangspunkt“-Signal zu erzeugen, um den Getriebemotor abzuschalten, wenn der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** vollständig zurückgezogen ist, wie es in [Fig. 46](#) dargestellt ist. Ein bevorzugter Sensor ist bei Optek Technology, Inc. in Carrollton, Texas unter der Modellnummer OPB900W erhältlich.

**[0387]** Die MTU-Transportbaugruppe **1332** ist in [Fig. 50](#) dargestellt. Die MTU-Transportbaugruppe **1322** ist benachbart zu einer oberen Kante einer Zwischenwand **1330** (nicht dargestellt in [Fig. 43](#)) des Luminometers **1360** operativ angeordnet. Die Zwischenwand **1330**, die eine Seite der MTU-Transportbahn durch das Luminometergehäuse **1372** definiert, hat eine rechteckige Öffnung **1334**. Der Rahmen des

Aufnahmebehälter-Positionierers **1302** (siehe z.B. [Fig. 57](#)) ist an der Zwischenwand **1330** nahe der Öffnung **1334** befestigt, und der Aufnahmebehälter-Positionierer **1304** dreht sich zum Ergreifen einer MTU **160** durch die Öffnung **1334**.

**[0388]** Der MTU-Transporter **1342** wird auf der gewundenen Hauptschraube **1340** getragen und hat einen Schraubenmitnehmer **1344** mit Gewinde, das in das Gewinde der Hauptschraube **1340** eingreift, und eine MTU-Gabel **1346**, die integral mit dem Schraubenmitnehmer **1344** ausgebildet ist. Wie in [Fig. 51](#) dargestellt, hat die MTU-Gabel **1346** einen sich längs erstreckenden Abschnitt **1356** und zwei sich seitlich ausstreckende Arme **1348** und **1350**, mit einer längsverlaufenden Verlängerung **1352**, die sich vom Arm **1350** her erstreckt. Die Hauptschraube **1340** wird durch einen Schrittmotor **1336** über einen Zahnriemen **1338** angetrieben. Ein bevorzugter Schrittmotor ist ein VEXTA, erhältlich bei Oriental Motors Co., Ltd. in Tokyo, Japan, Modellnummer PK266-01A, und ein bevorzugter Zahnriemen ist erhältlich bei SDP/SI in New Hyde Park, New York.

**[0389]** Wenn eine MTU **160** in die MTU-Transportbahn des Luminometers **950** durch den rechten Transportmechanismus **500** eingesetzt wird, wird der erste Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** bevorzugt direkt vor der Sensorblende **1292** angeordnet und ist dadurch für die erste Auslesung richtig angeordnet. Die Breite der Gabel **1346** zwischen den seitlichen Armen **1348** und **1340** stimmt mit der Länge einer einzelnen MTU **160** überein. Der Transporter **1342** wird durch Drehen der Hauptschraube **1340** zwischen einer ersten Position, phantomhaft dargestellt in [Fig. 50](#), und einer zweiten Position bewegt. Optische Schlitzsensoren **1341** bzw. **1343** zeigen an, ob der Transporter **1342** entweder in der ersten oder zweiten Position ist. Infolge der Reibung zwischen der Hauptschraube **1340** und dem Schraubenmitnehmer **1344** wird der MTU-Transporter **1342** die Tendenz aufweisen, sich mit der Hauptschraube **1340** zu drehen. Die Drehung des MTU-Transporters **1342** mit der Hauptschraube **1340** wird jedoch bevorzugt durch Eingreifen eines unteren Abschnitts der Gabel **1346** in das obere Ende der Zwischenwand **1330** und Eingreifen einer oberen Haltemarkierung **1354** in die obere Abdeckung (nicht dargestellt) des Luminometergehäuses **1372**, auf  $12^\circ$  begrenzt.

**[0390]** Zum Ergreifen der MTU, die in das Luminometer **1360** eingesetzt worden ist, dreht sich die Hauptschraube **1340** in eine erste Richtung, und die Reibung innerhalb der Gewindegänge des Schraubenmitnehmers **1344** und der Hauptschraube **1340** führen beim Transporter **1342** dazu, sich mit der Hauptschraube **1340** aufwärts zu drehen, bis die obere Haltemarkierung **1354** auf die obere Abdeckung (nicht dargestellt) des Luminometers **1360** stößt. An diesem Punkt führt das Fortsetzen der Dre-

hung der Hauptschraube **1340** dazu, dass der Transporter **1342** sich rückwärts in die phantomhaft in [Fig. 50](#) dargestellte Position bewegt. Die seitlichen Arme **1348**, **1350** bewegen sich oberhalb der MTU, wenn der Transporter **1342** sich rückwärts bewegt. Die Rückwärtsbewegung der Hauptschraube **1340** führt beim Transporter **1342** zuerst dazu, sich mit der Hauptschraube **1340** abwärts zu drehen, bis ein unterer Abschnitt der Gabel **1346** auf die obere Kante der Wand **1330** stößt, wobei an diesem Punkt die seitlichen Arme **1348** und **1350** der Gabel **1346** beiderseits der MTU **160** liegen, die innerhalb des Luminometers **1360** angeordnet ist.

**[0391]** Der MTU-Transportmechanismus **1332** wird dann dazu verwendet die MTU **160** schrittweise vorwärts zu bewegen, um jeden einzelnen Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** vor der optischen Sensorblende **1292** zu positionieren. Nachdem der letzte Aufnahmebehälter **162** durch den Lichtempfänger innerhalb des Luminometers vermessen worden ist, bewegt der Transporter **1342** die MTU **160** in eine zur Ausgangstür benachbarte Position, wobei an diesem Punkt die Hauptschraube **1340** ihre Drehrichtung umkehrt, wodurch der Transporter **1342**, wie oben bereits beschrieben, in eine Anfangsposition zurückgezogen wird, die nun hinter der MTU **160** liegt. Die Rotation der Hauptschraube **1340** wird wiederum umgekehrt und der Transporter **1342** wird dann, wie oben bereits beschrieben, weiterbewegt. Die Baugruppe für die Ausgangstür **1200** wird geöffnet und der längslaufende Ausleger **1352** der Gabel **1346** ergreift die MTU-Manipulierstruktur **166** der MTU **160**, um die MTU **160** aus der Ausgangstür des Luminometers heraus und in die Deaktivierungswarteschlange **750** zu schieben.

#### Deaktivierungsstation

**[0392]** In der Amplikondeaktivierungsstation **750** geben dedizierte Beförderungsleitungen (nicht dargestellt) eine Deaktivierungslösung, wie z.B. eine gepufferte Bleiche in die Aufnahmebehälter **162** der MTU **160**, um die verbleibende Flüssigkeit in der MTU **160** zu deaktivieren. Die flüssigen Inhalte der Aufnahmebehälter werden durch röhrenförmige Elemente (nicht dargestellt), die mit dafür vorgesehenen Leitungen zum Ansaugen verbunden sind, angesaugt und in einem dafür vorgesehenen Behälter für Flüssigkeitsabfälle im unteren Chassis **1100** gesammelt. Die röhrenförmigen Elemente haben bevorzugt eine Länge von 11.94 cm (4.7 inch) und einen inneren Durchmesser von 10.4 mm (0.041 inch).

**[0393]** Ein MTU-Transporter (nicht dargestellt) bewegt die MTUs **160** schrittweise (zur Rechten in [Fig. 3](#)) bei der Beförderung jeder nachfolgenden MTU **160** aus dem Luminometers **950** in die Deaktivierungsstation **750**. Bevor eine MTU durch das Luminometer **950** in die Deaktivierungswarteschlange

**750** befördert werden kann, muss der MTU-Transporter in die Ausgangsposition zurückgezogen werden, was durch einen strategisch angeordneten optischen Schlitzschalter angezeigt wird. Nach dem Entgegennehmen einer MTU **160** aus dem Luminometer bewegt der Transporter die MTU **160** zu einer Deaktivierungsstation, wo die dafür vorgesehenen Beförderungsleitungen, die mit dafür vorgesehenen Injektoren verbunden sind, die Deaktivierungslösung in jeden Aufnahmebehälter **162** der MTU **160** dispensieren. Vorhergehende MTUs in der Deaktivierungswarteschlange werden, wenn vorhanden, über die durch den MTU-Transporter zurückgelegte Distanz vorwärts geschoben. Sensoren an der Deaktivierungsstation überprüfen die Anwesenheit sowohl der MTU als auch des MTU-Transporters, wodurch das Auftreten einer Injektion von Deaktivierungsflüssigkeit in eine nichtvorhandene MTU oder eine doppelte Injektion in die gleiche MTU verhindert wird.

**[0394]** Eine Ansaugstation (nicht dargestellt) hat fünf mechanisch gekoppelte Ansaugröhrchen, die für das Ausführen von vertikalen Bewegungen auf einem Ansaugröhrchenhalter befestigt sind und an einen Auslöser zum Anheben und Absenken der Ansaugröhrchen gekoppelt sind. Die Ansaugstation steht in der letzten Position entlang der Deaktivierungswarteschlange, bevor die MTUs durch ein Loch in der Bezugsplatte **82** abgeworfen werden und in den Abfallbehälter **1108** gelangen. Jedes Mal, wenn sich eine MTU in die Deaktivierungsstation bewegt, bewegen sich die Ansaugröhrchen auf und ab, ob eine MTU in der Ansaugstation vorhanden ist oder nicht. Wenn eine MTU anwesend ist, saugen die Ansaugröhrchen die flüssigen Inhalte aus der MTU. Wenn die nächste MTU durch den MTU-Transporter in die Deaktivierungsstation befördert wird, wird die zuletzt abgesaugte MTU vom Ende der Deaktivierungswarteschlange weggeschoben und fällt in den Abfallbehälter **1108**.

**[0395]** Die Schritte und Reihenfolge des oben beschriebenen Assayverfahrens, die im Analysator **50** in der bevorzugten Betriebsart durchgeführt werden, sind graphisch und prägnant im Dokument Gen-Probe TIGRIS Storyboard v.1.0, 23. Juni 1997, beschrieben.

**[0396]** Idealerweise kann der Analysator **50** etwa 500 bevorzugte Assays in einem 8-stündigen Zeitraum oder etwa 1.000 bevorzugte Assays in einem 12-stündigen Zeitraum durchführen. Ist der Analysator **50** erst einmal aufgebaut und initialisiert, bedarf es für gewöhnlich wenig oder keiner Assistenz oder Intervention durch den Bediener. Jede Probe wird für ein vorgegebenes Assay identisch gehandhabt, obwohl der Analysator in der Lage ist, vielfache Assaytypen simultan durchzuführen, in denen unterschiedliche MTUs identisch oder nicht identisch gehandhabt werden können. Folglich werden manuelles Pi-

pettieren, die zeitliche Planung zum Inkubieren, Temperaturregelung und andere Einschränkungen, die mit einer manuellen Durchführung zahlreicher Assays verbunden sind, vermieden, wodurch die Verlässlichkeit, Effizienz und Durchsatzleistung gesteigert werden. Und weil der Kontakt des Bedieners mit Proben im Allgemeinen auf das Laden der Proben begrenzt ist, werden Risiken einer möglichen Infektion weitestgehend reduziert.

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Isolieren und Amplifizieren einer Ziel-Nukleinsäuresequenz, die in einer flüssigen Probe vorliegen kann, wobei das Verfahren umfasst:

- a) Kombinieren eines festen Trägermaterials und einer flüssigen Probe in einem Reaktionsgefäß eines Reaktionsbehälters über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um eine Ziel-Nukleinsäure, die die Zielsequenz enthält, auf dem festen Trägermaterial immobilisieren zu lassen;
- b) Isolieren des festen Trägermaterials von anderem Material, das in der Probe vorhanden ist in einer Trennstation;
- c) Reinigen der Ziel-Nukleinsäure in der Trennstation durch das Trennen der flüssigen Probe von dem festen Trägermaterial und einmaliges oder mehrmaliges Waschen des festen Trägermaterials mit einem Waschpuffer;
- d) Transportieren des Reaktionsbehälters von der Trennstation zu einer Amplifizierungsinkubationsstation unter Verwendung eines rotierbar befestigten Transportmechanismus, der ausgebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehälter aus der Trennstation zu holen und in die Amplifizierungsinkubationsstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt, wobei die Amplifizierungsinkubationsstation einen oder mehrere temperaturgeregelte Inkubatoren umfasst;
- e) Inkubieren der Inhalte der Reaktionsgefäße, in die ein oder mehrere Amplifikationsreagenzien gegeben worden sind, in der Amplifizierungsinkubationsstation über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um die Zielsequenz amplifizieren zu lassen, wobei die Trenn- und Amplifizierungsinkubationsstationen in einem Gehäuse enthalten sind, und wobei jeder der Kombinations-, Isolations-, Reinigungs-, Transport- und Inkubationsschritte automatisiert ist.

2. Das Verfahren gemäß Anspruch 1, das ferner das Zugeben einer Sonde über einen Zeitraum und unter Bedingungen, die ausreichend sind, um die Probe an die Zielsequenz oder ein Amplikon davon hybridisieren zu lassen, zu dem Reaktionsgefäß umfasst.

3. Das Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei die Sonde einen nachweisbaren Marker einschließt.

4. Das Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei der Marker ein fluoreszierender Farbstoff oder eine chemilumineszente Verbindung ist.

5. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, das ferner den Nachweis der An- oder Abwesenheit der an die Zielsequenz oder einem Amplikon davon hybridisierten Sonde, als Hinweis auf die An- oder Abwesenheit von Mitgliedern der Zielgruppe von Organismen oder Viren in der flüssigen Probe, umfasst, wobei die Zielgruppe aus mindestens einem Organismus oder Virus besteht.

6. Das Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei der Nachweisschritt das Bestimmen der Menge an Licht, die von dem Reaktionsgefäß emittiert wird, als Hinweis auf die An- oder Abwesenheit von Mitgliedern der Zielgruppe von Organismen oder Viren in der flüssigen Probe, umfasst.

7. Das Verfahren gemäß Anspruch 5 oder 6, das ferner das Bestimmen der Menge an Mitgliedern der Zielgruppe von Organismen oder Viren in der flüssigen Probe umfasst.

8. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, das ferner vor dem Zugeben der Sonde zu dem Reaktionsgefäß das Transportieren des Reaktionsgefäßes von der Amplifizierungsinkubationsstation zu einer Hybridisierungsinkubationsstation innerhalb des Gehäuses umfasst, wobei die Hybridisierungsinkubationsstation einen oder mehrerer temperaturgeregelte Inkubatoren umfasst, und wobei der Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Amplifizierungsinkubationsstation zu der Hybridisierungsinkubationsstation automatisiert ist und durch Verwendung eines drehbar befestigten Transportmechanismus durchgeführt wird, der ausgebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehälter aus der Trennstation zu holen und in die Amplifizierungsinkubationsstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt.

9. Das Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei die Sonde nach dem Transportieren des Reaktionsbehälters von der Amplifizierungsinkubationsstation zu der Hybridisierungsinkubationsstation zu dem Reaktionsgefäß zugegeben wird.

10. Das Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, das ferner das Transportieren des Reaktionsbehälters von der Hybridisierungsinkubationsstation zu einer Nachweisstation innerhalb des Gehäuses umfasst, wobei die Anwesenheit oder Menge an hybridi-

sierter Sonde in der Nachweisstation bestimmt wird, und wobei der Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Hybridisierungsinkubationsstation zu der Nachweisstation automatisiert ist und durch Verwendung eines drehbar befestigten Transportmechanismus durchgeführt wird, der ausgebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehälter aus der Hybridisierungsinkubationsstation zu holen und in die Nachweisstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt.

11. Das Verfahren gemäß Anspruch 10, wobei die Nachweisstation ein Luminometer für das Bestimmen der Lichtmenge, die von den Inhalten des Reaktionsgefäßes emittiert wird, einschließt.

12. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, das ferner das Erhöhen oder Erniedrigen der Temperatur der Inhalte des Reaktionsgefäßes vor dem Transportieren des Reaktionsbehälters zu der Amplifizierungsinkubationsstation umfasst.

13. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11 das ferner das Erhöhen oder Erniedrigen der Temperatur der Inhalte des Reaktionsgefäßes vor dem Transportieren des Reaktionsbehälters zu mindestens einer der Amplifizierungs- und Hybridisierungsinkubationsstationen umfasst.

14. Das Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, das ferner das Zugeben eines deaktivierenden Reagenzes zum Zerstören der Nukleinsäuren, die in dem Reaktionsgefäß vorhanden sind, zu dem Reaktionsgefäß umfasst.

15. Das Verfahren gemäß Anspruch 14, wobei das deaktivierende Reagenz ein chemisches Reagenz umfasst, das aus der Gruppe, die aus Lösungen von Kaliumpermanganat, Ameisensäure, Lösungen von Natriumhypochlorit, Hydrazin und Dimethylsulfat besteht, ausgewählt wird.

16. Das Verfahren gemäß Anspruch 14 oder 15, das ferner das Transportieren des Reaktionsbehälters von der Nachweisstation zu einer Deaktivierungsstation innerhalb des Gehäuses umfasst, wobei der Schritt des Transportierens des Reaktionsbehälters von der Nachweisstation zu der Deaktivierungsstation automatisiert ist und durch Verwendung eines drehbar befestigten Transportmechanismus durchgeführt wird, der ausgebildet und angeordnet ist um den Reaktionsbehälter aus der Nachweisstation zu holen und in die Deaktivierungsstation zu transportieren, wobei der Transportmechanismus einen drehbaren Hauptkörper, der eine Behälterträgerbaugruppe definiert, und einen ausfahrbaren Stellhaken, der in dem Hauptkörper befestigt ist, einschließt.

17. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei das feste Trägermaterial ein magnetisch ansprechendes Partikel, an das ein Polynukleotid gebunden ist, umfasst.

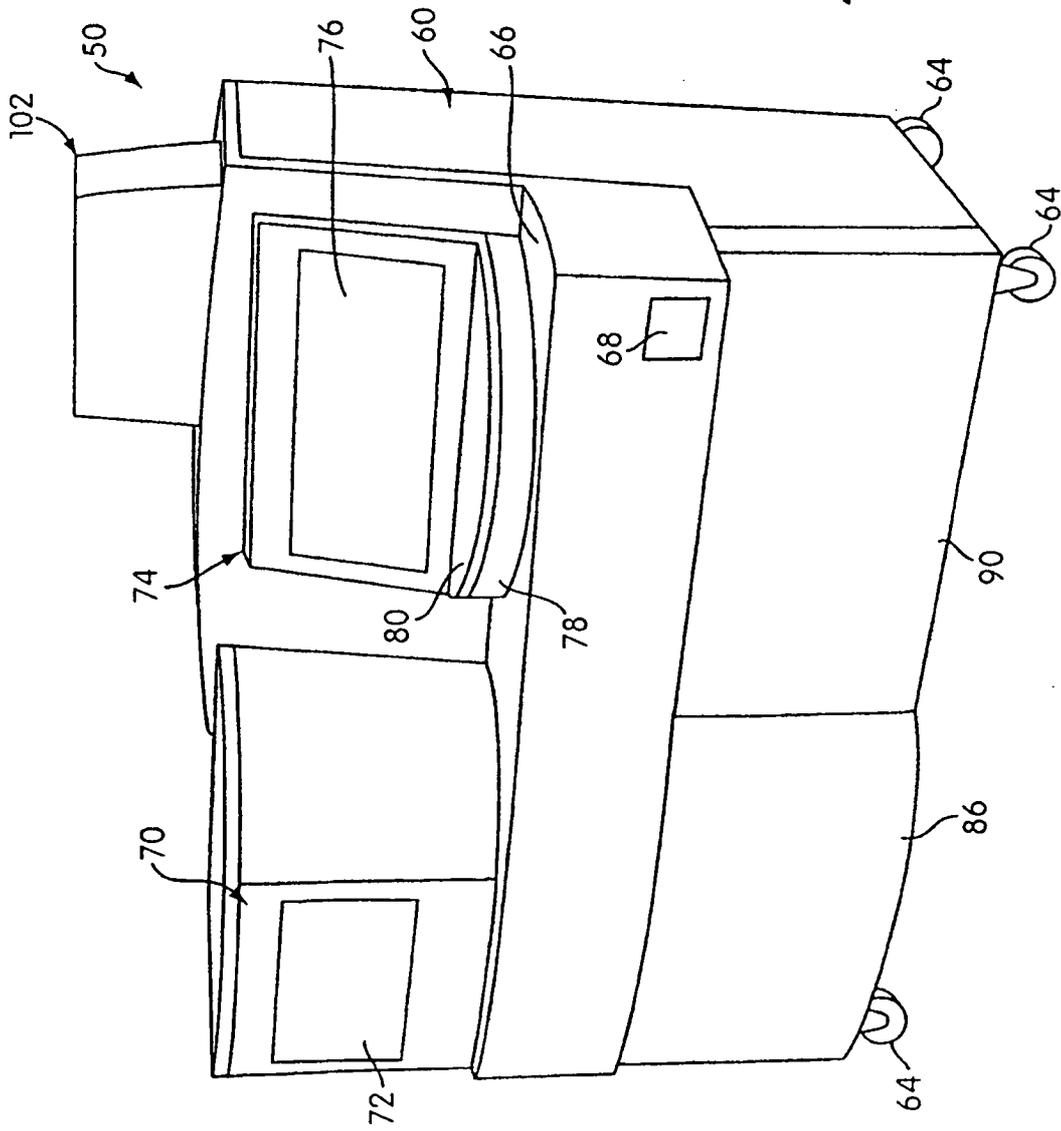
18. Das Verfahren gemäß Anspruch 17, wobei die Ziel-Nukleinsäure vor der Immobilisierung der Ziel-Nukleinsäure auf dem festen Träger an eine Einfangsonde hybridisiert wird.

19. Das Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, wobei die flüssige Probe während des Trennschritts einem magnetischen Feld ausgesetzt wird.

20. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei der Reaktionsbehälter eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen umfasst, die als fest eingebaute Anordnung ausgestaltet sind, und wobei jedes der Reaktionsgefäße die gleiche oder eine unterschiedliche flüssige Probe für die gleichzeitige Trennung und Amplifizierung der gleichen oder unterschiedlichen Zielsequenzen, die in den flüssigen Proben der Reaktionsgefäße vorhanden sein können, enthält.

21. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei das Gehäuse eine geschlossene, frei stehende Analysatoreinheit bestimmt.

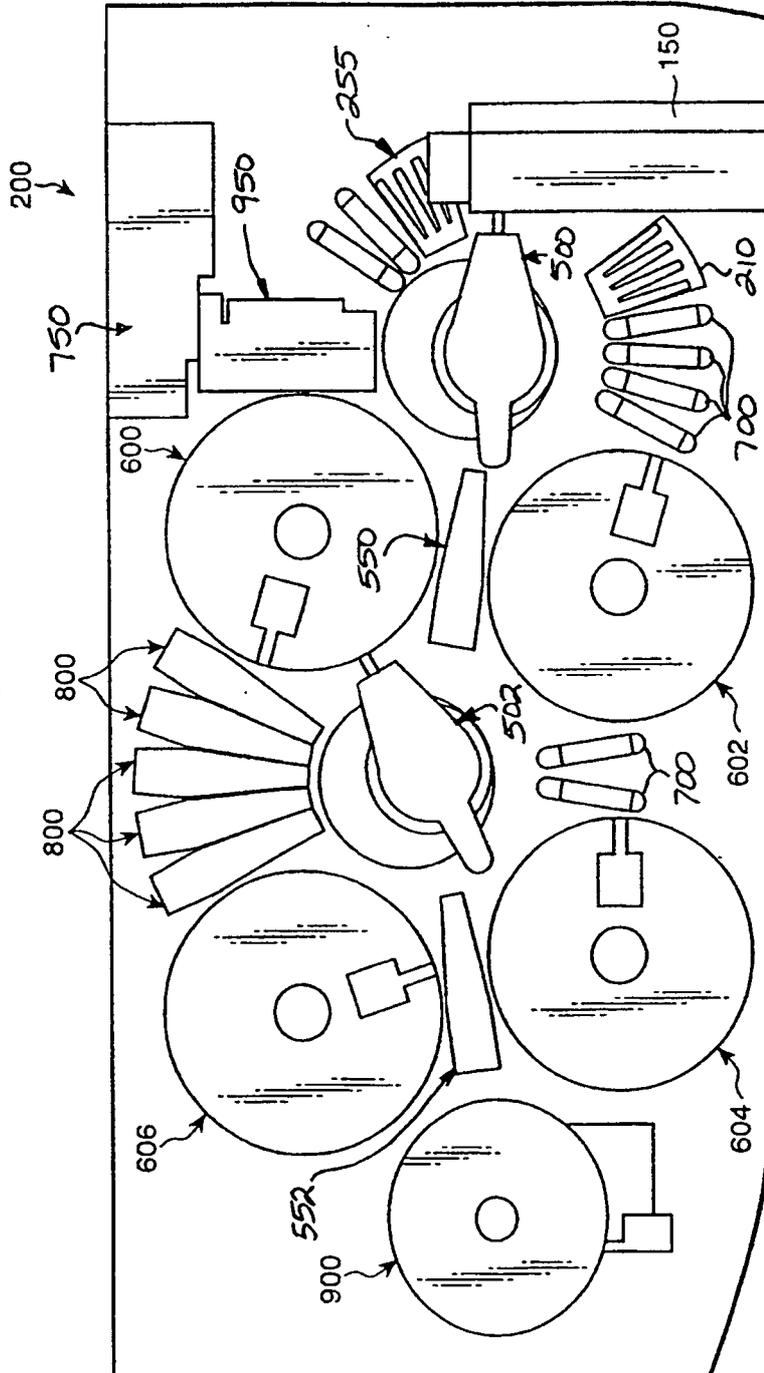
Es folgen 46 Blatt Zeichnungen



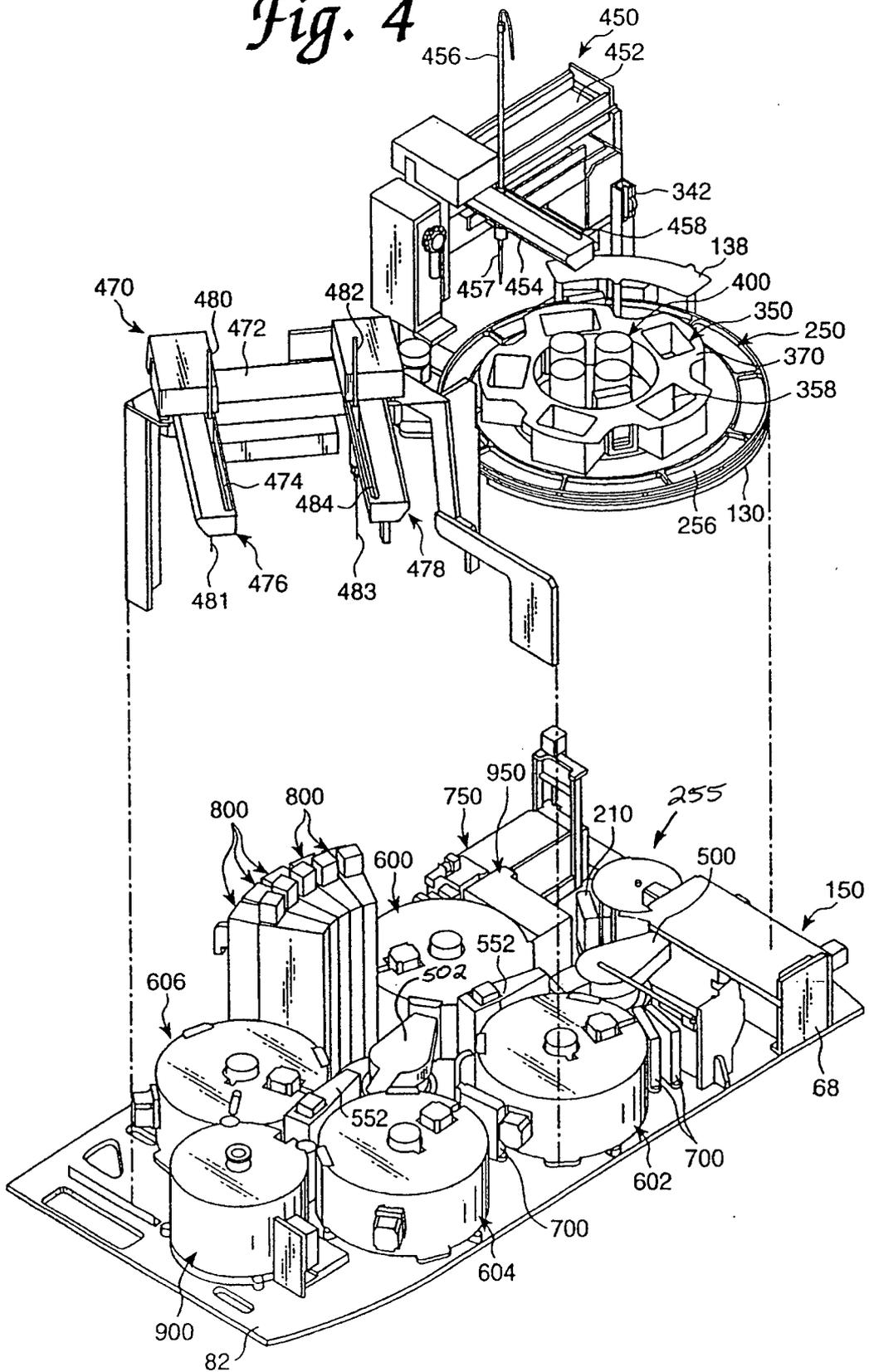
*Fig. 1*



Fig. 3



*Fig. 4*





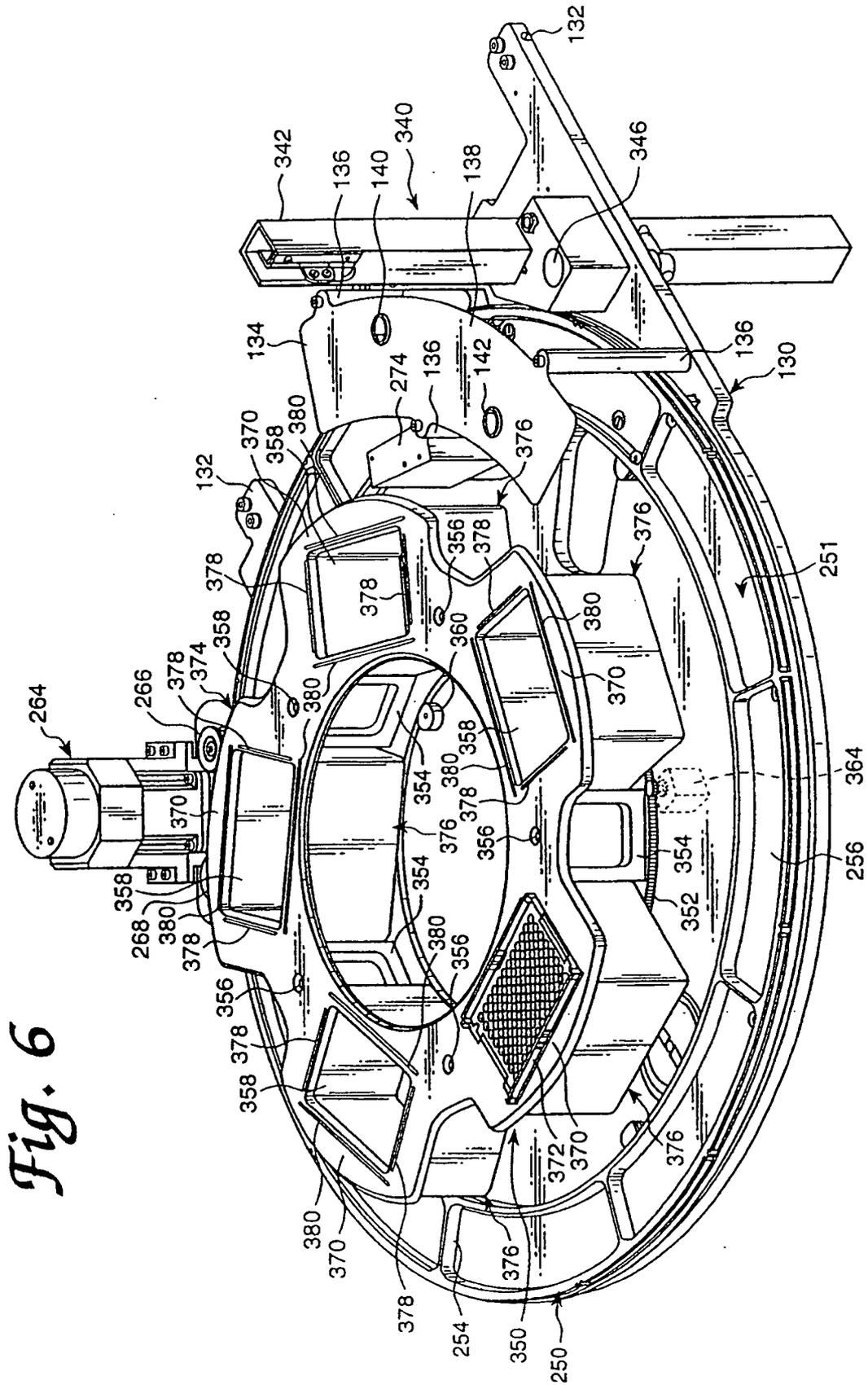
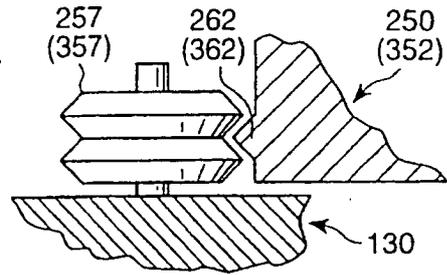
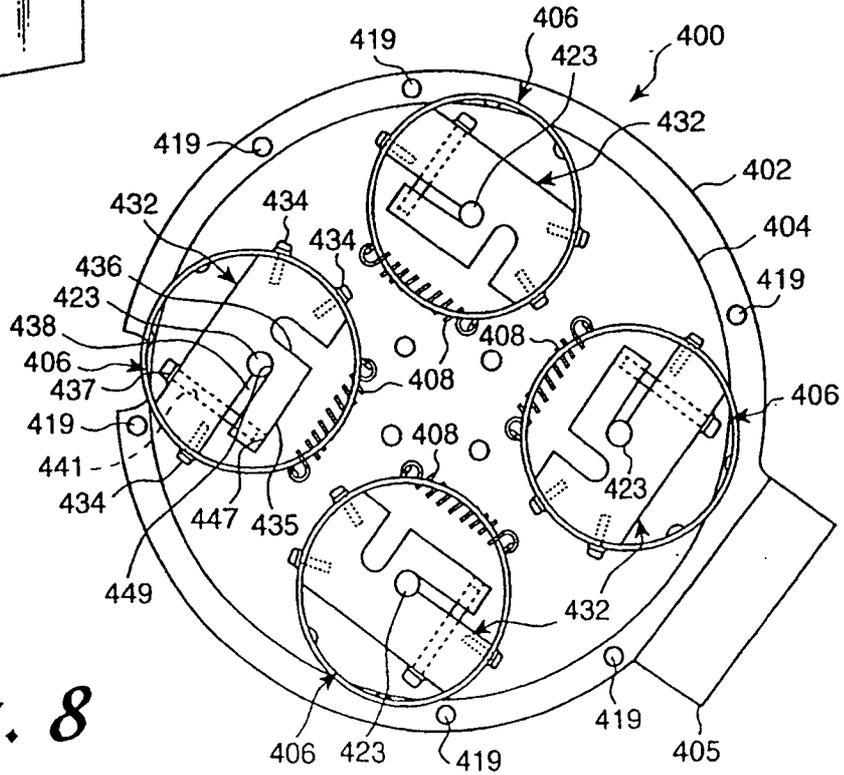
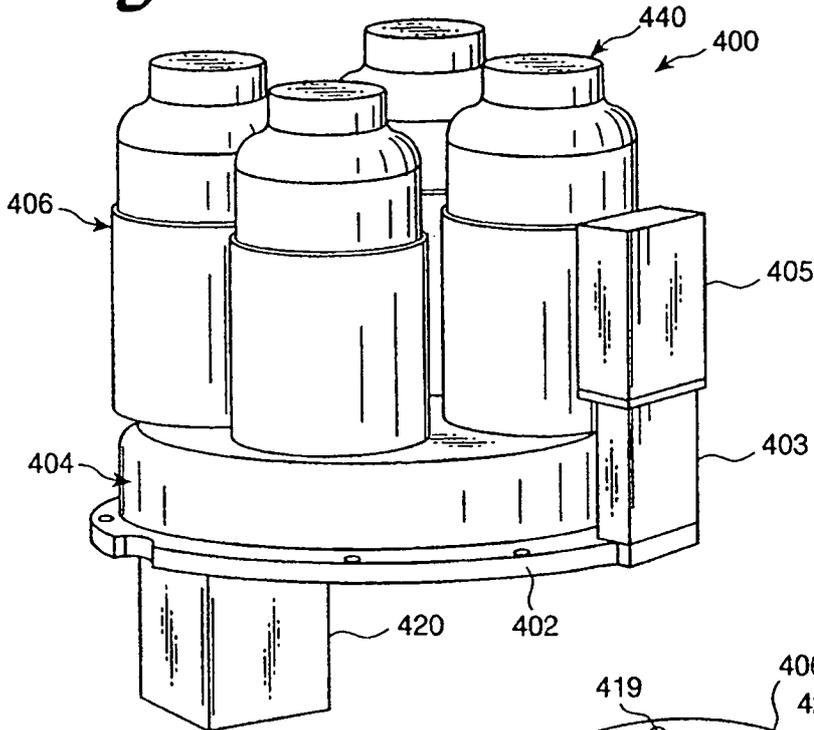


Fig. 6

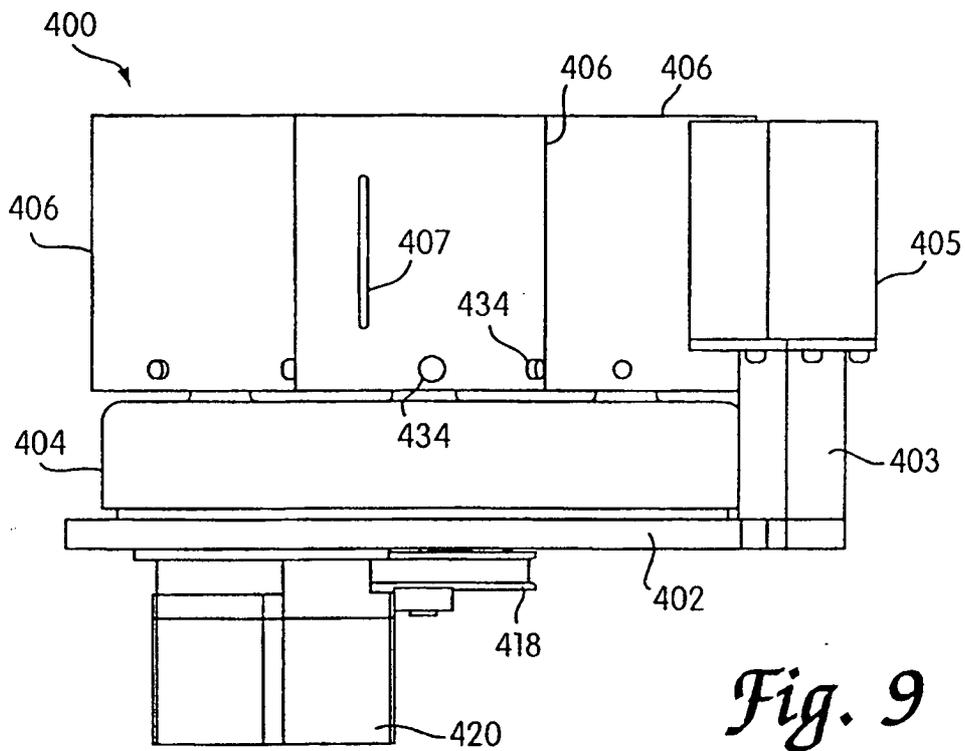
*Fig. 6A*



*Fig. 7*

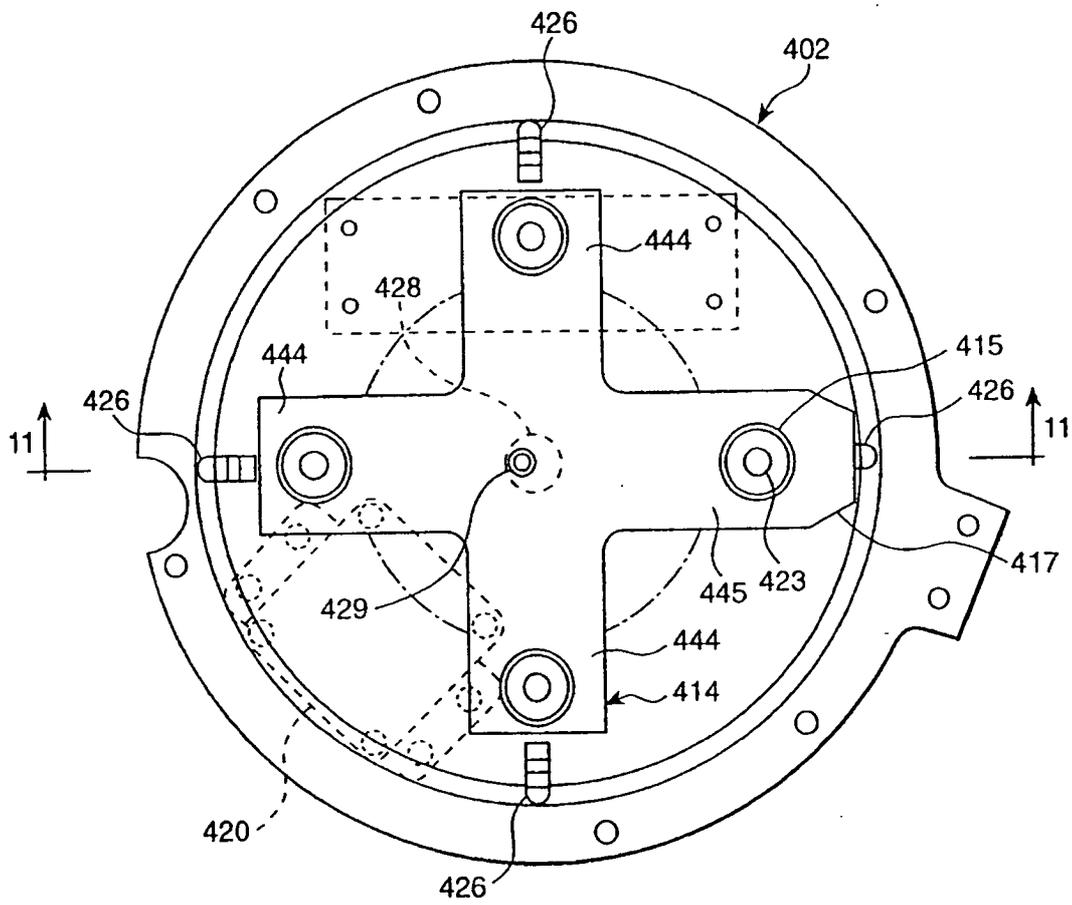


*Fig. 8*

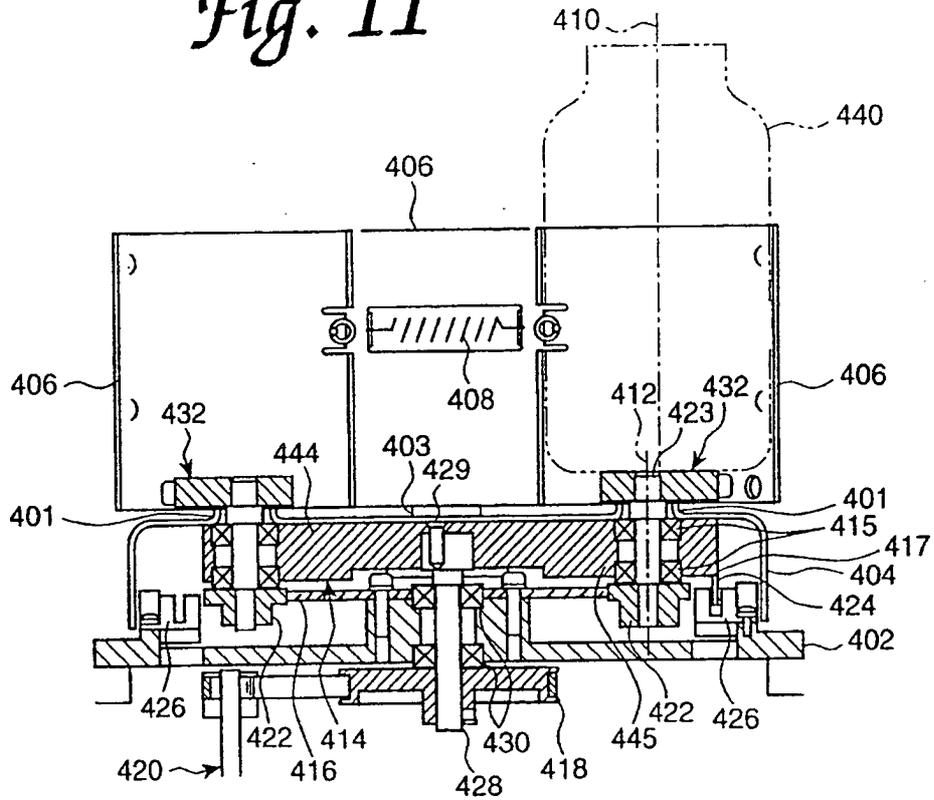


*Fig. 9*

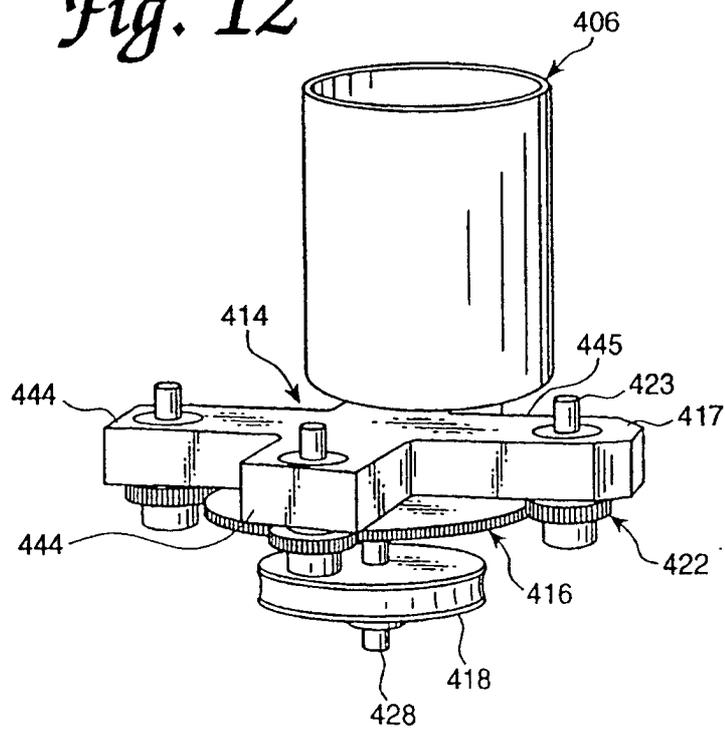
*Fig. 10*

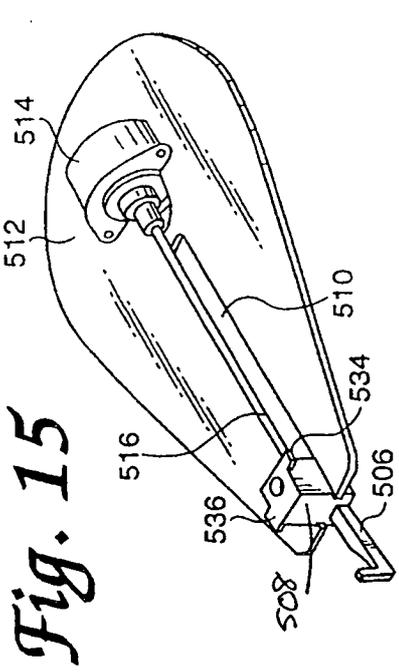


*Fig. 11*

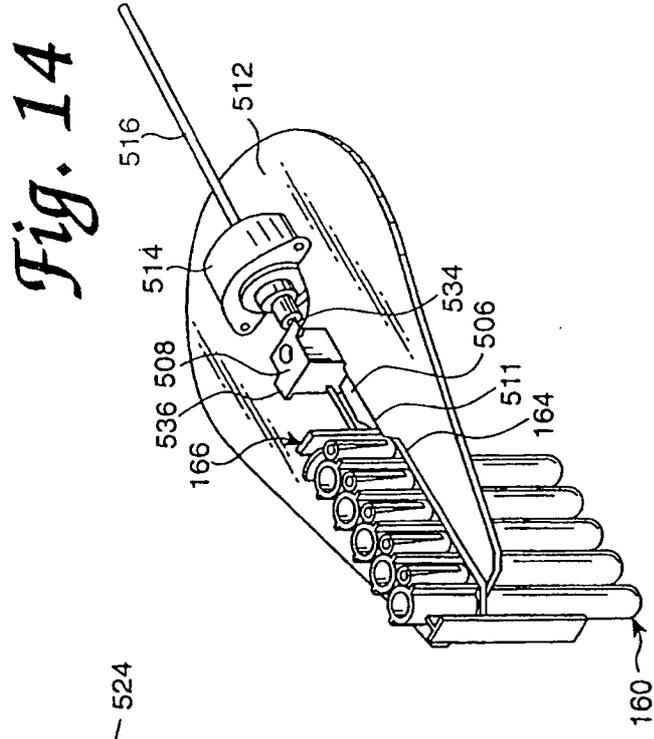


*Fig. 12*

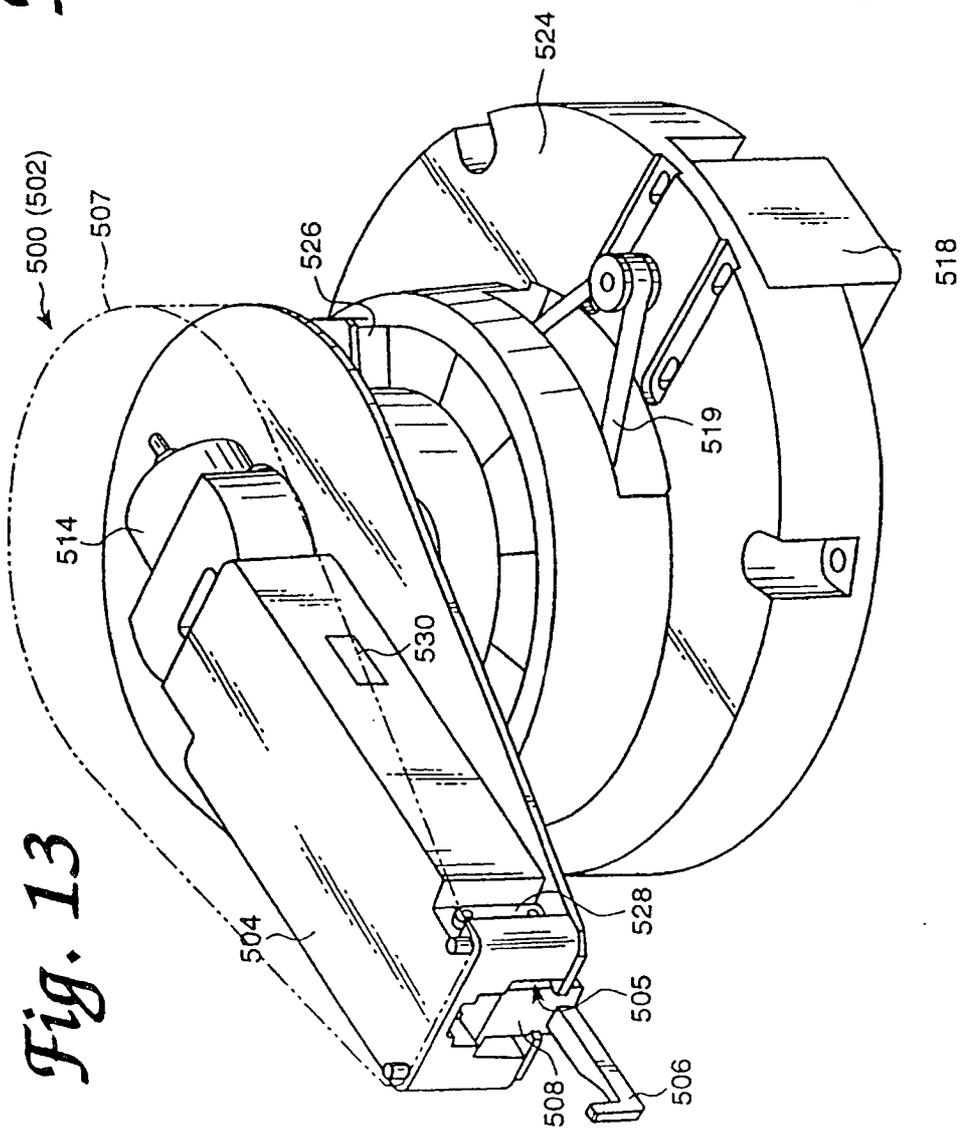




*Fig. 15*

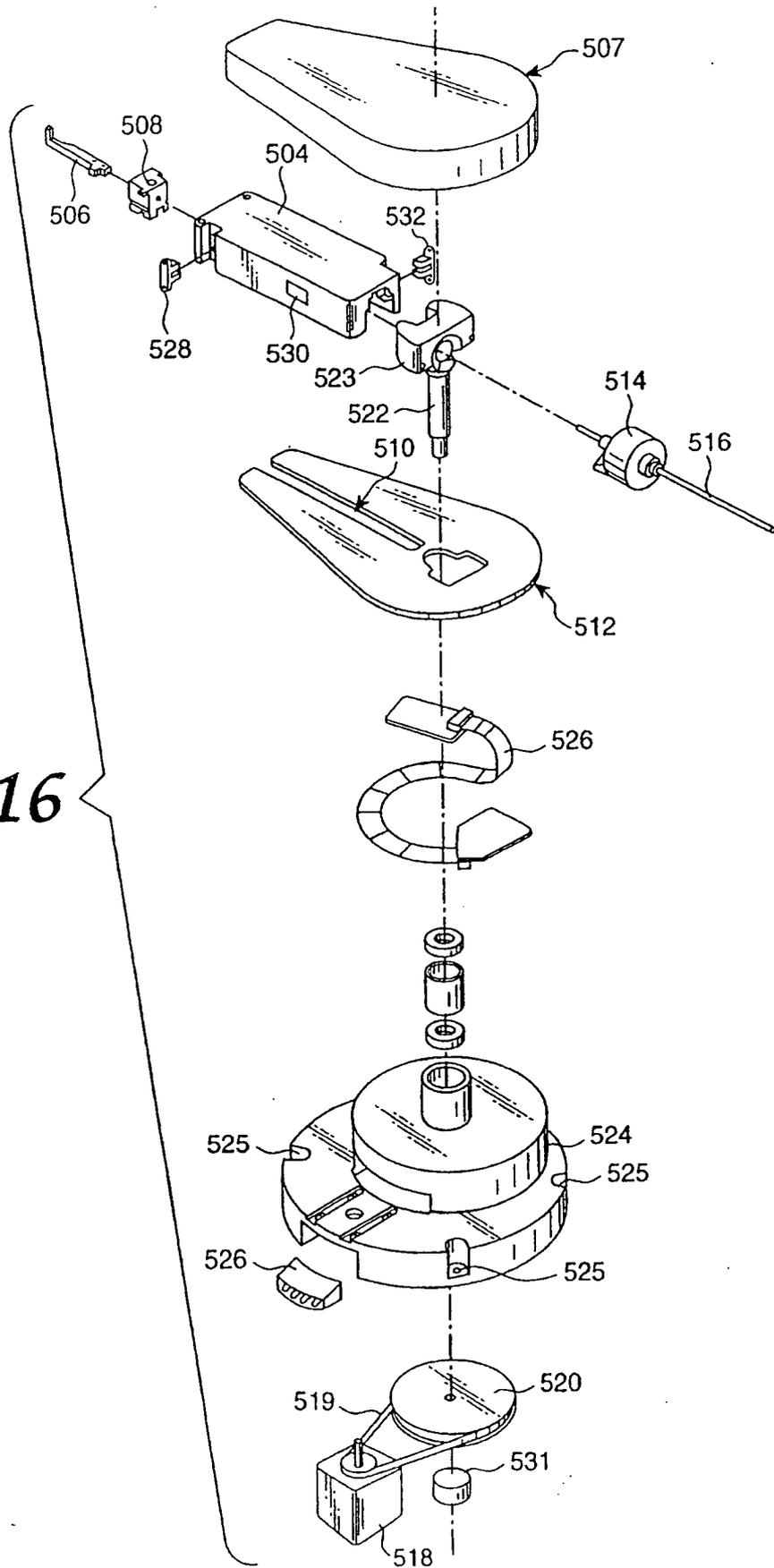


*Fig. 14*

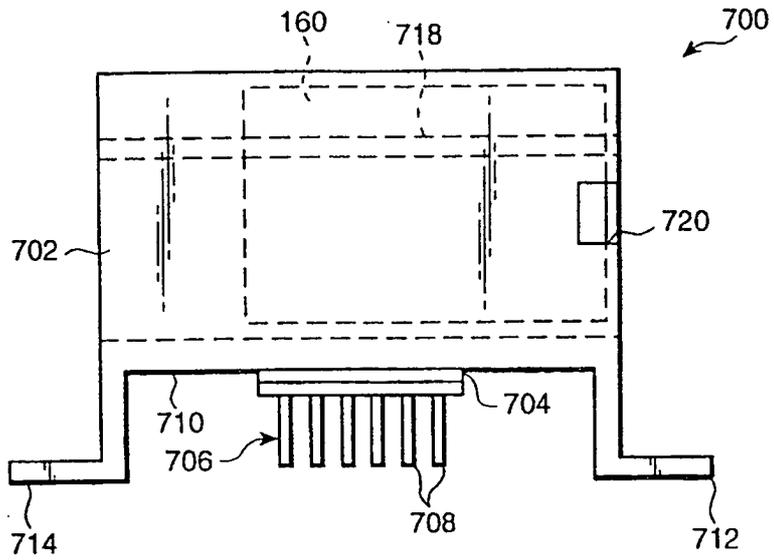


*Fig. 13*

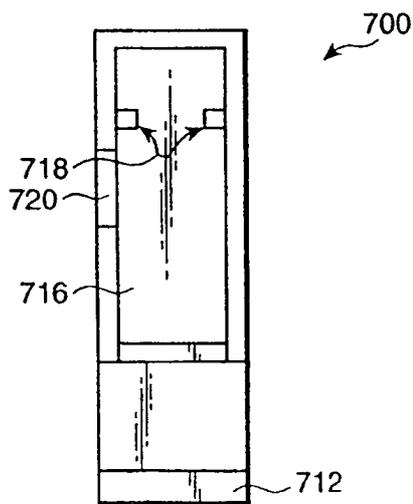
*Fig. 16*



*Fig. 17*



*Fig. 18*



*Fig. 19*

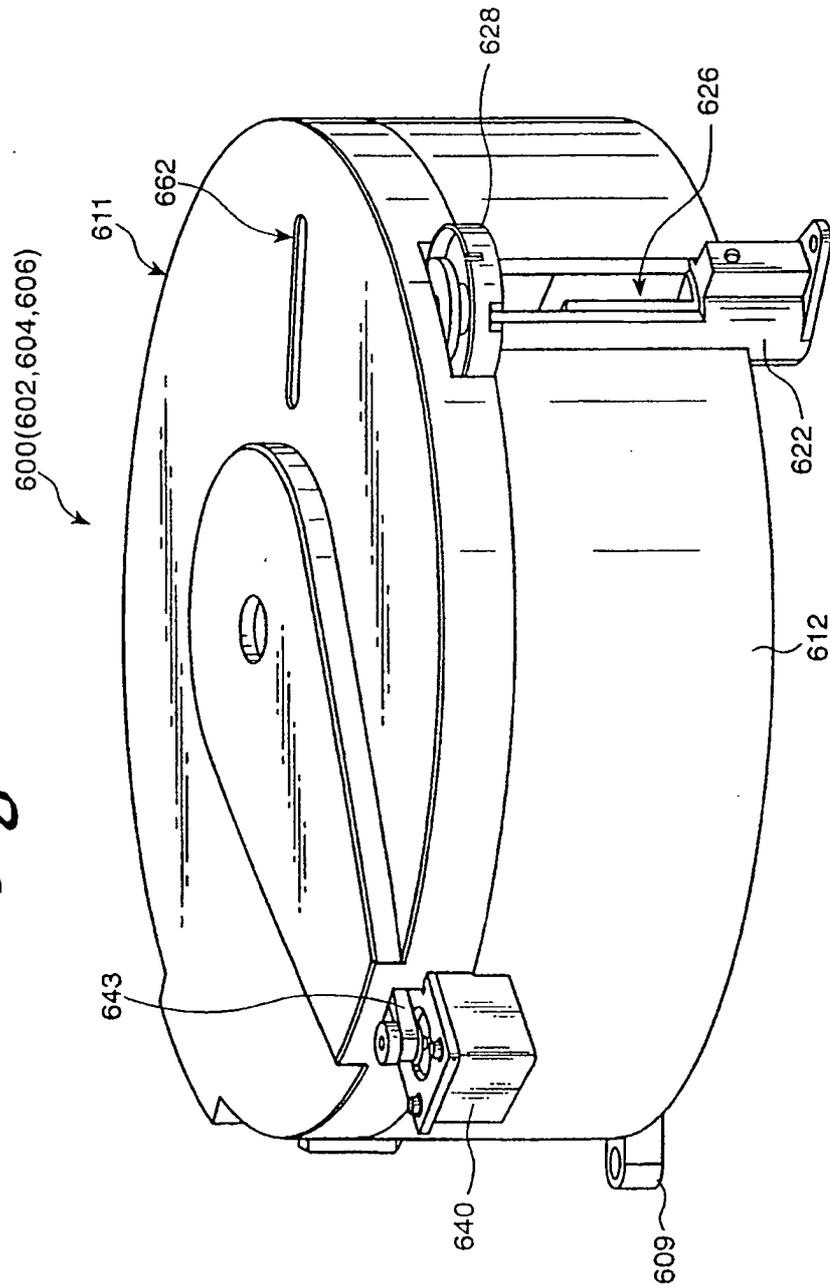
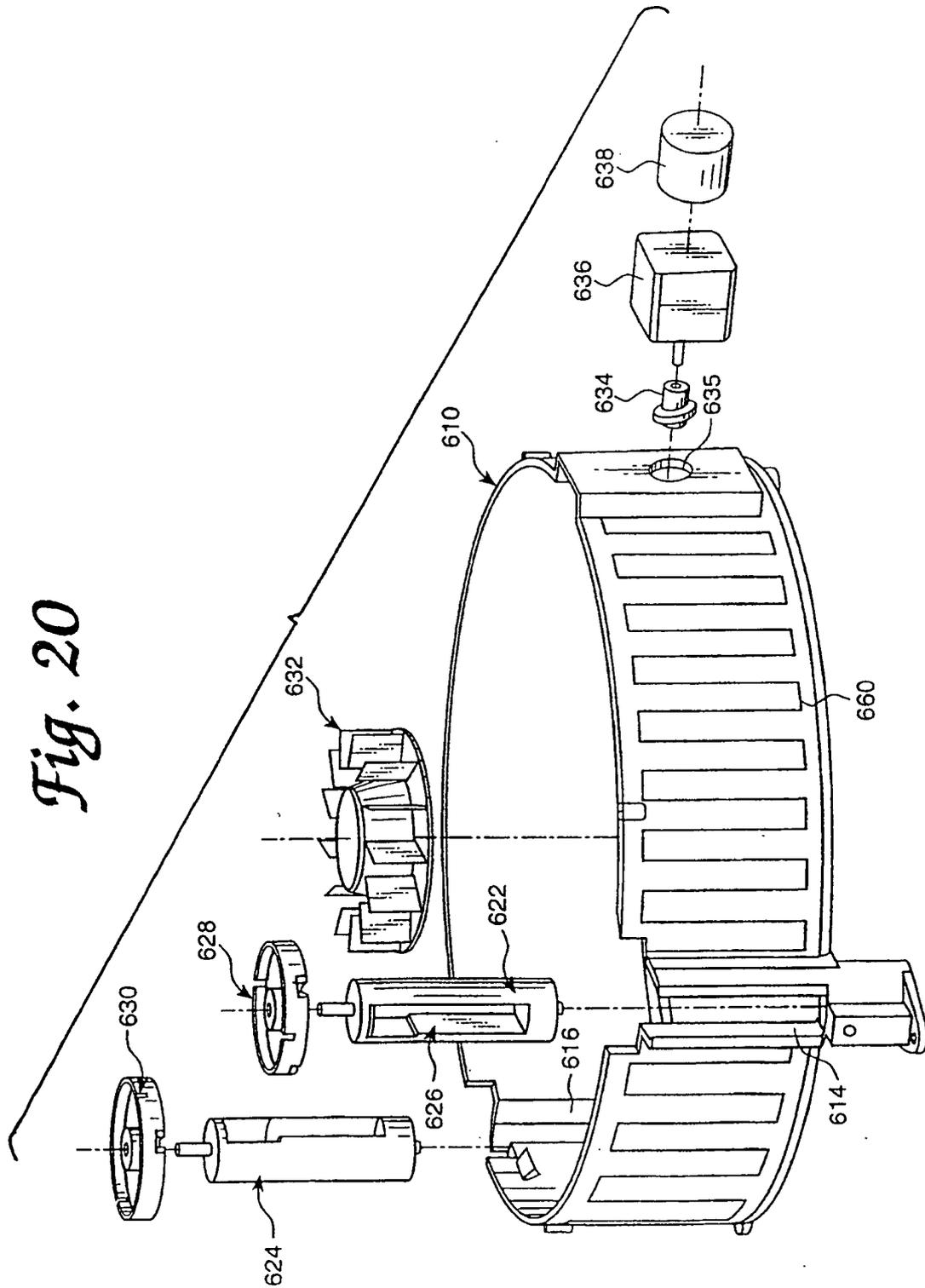
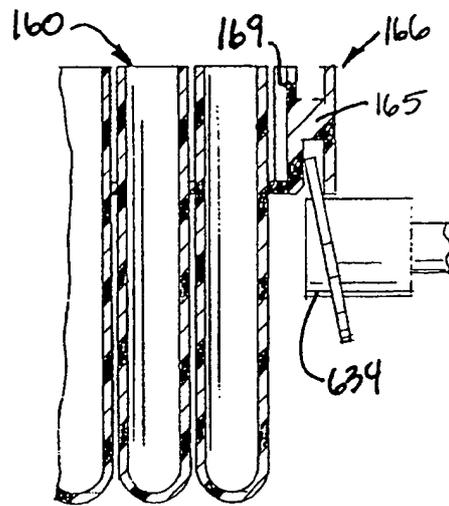


Fig. 20





*Fig. 21*

Fig. 22

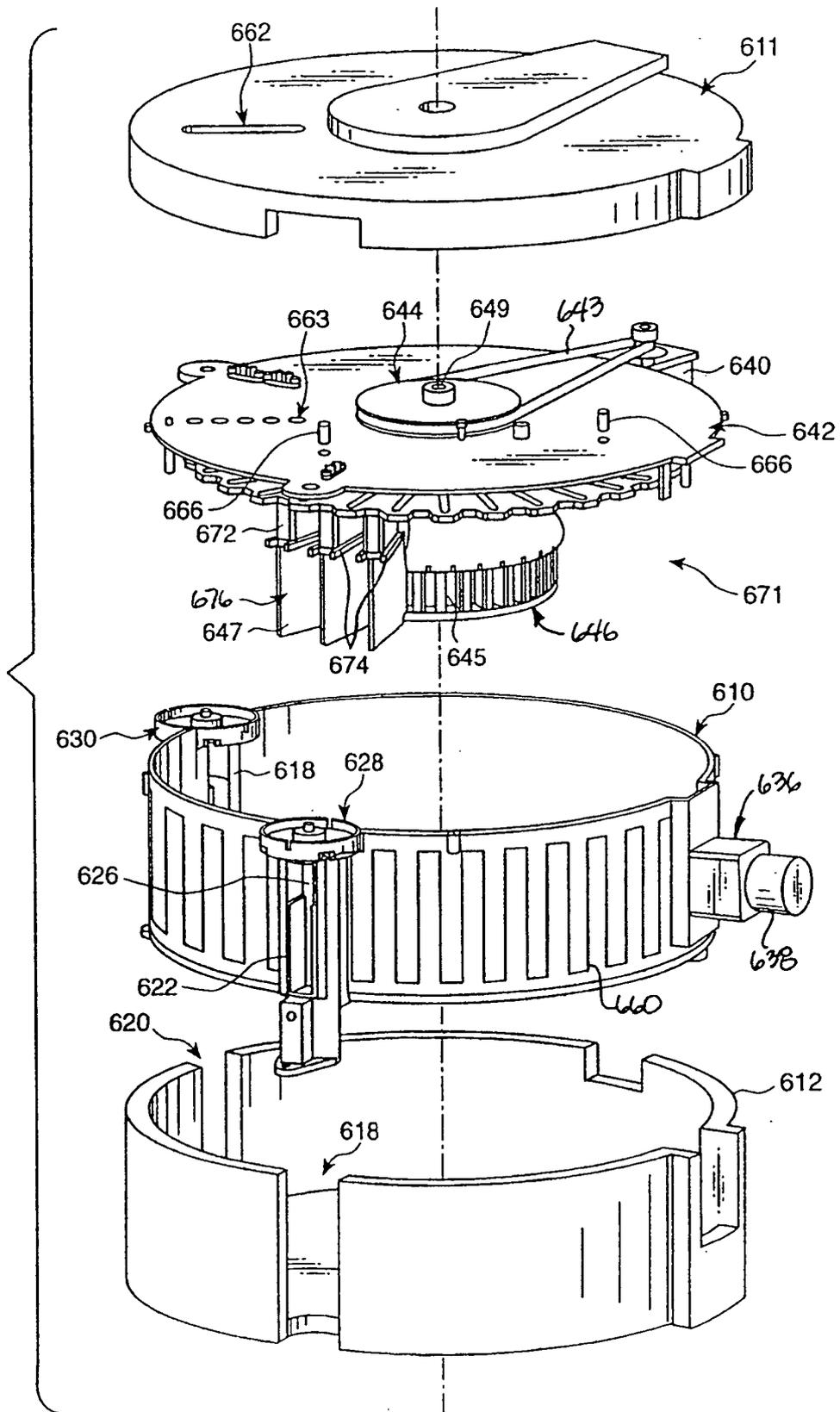
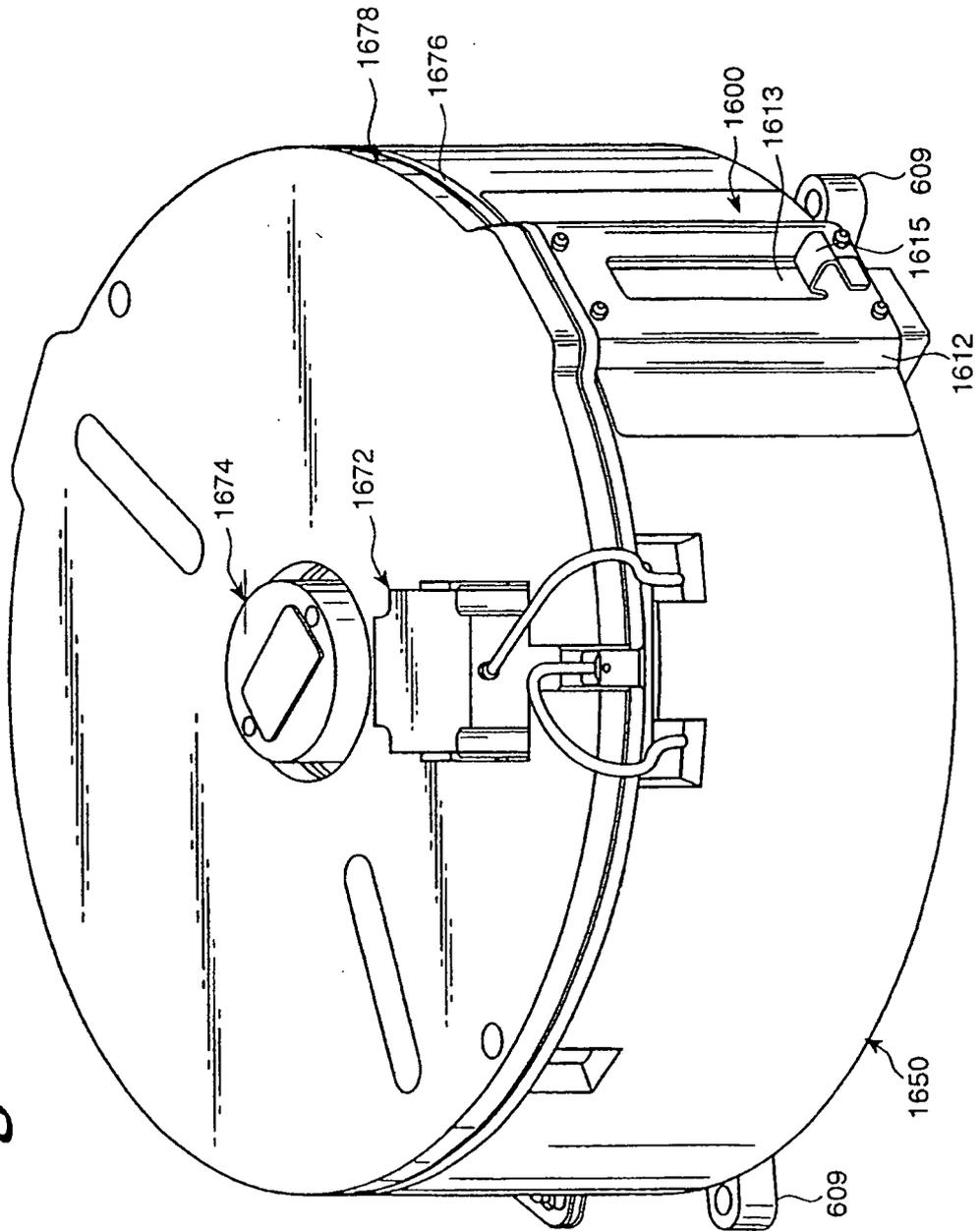
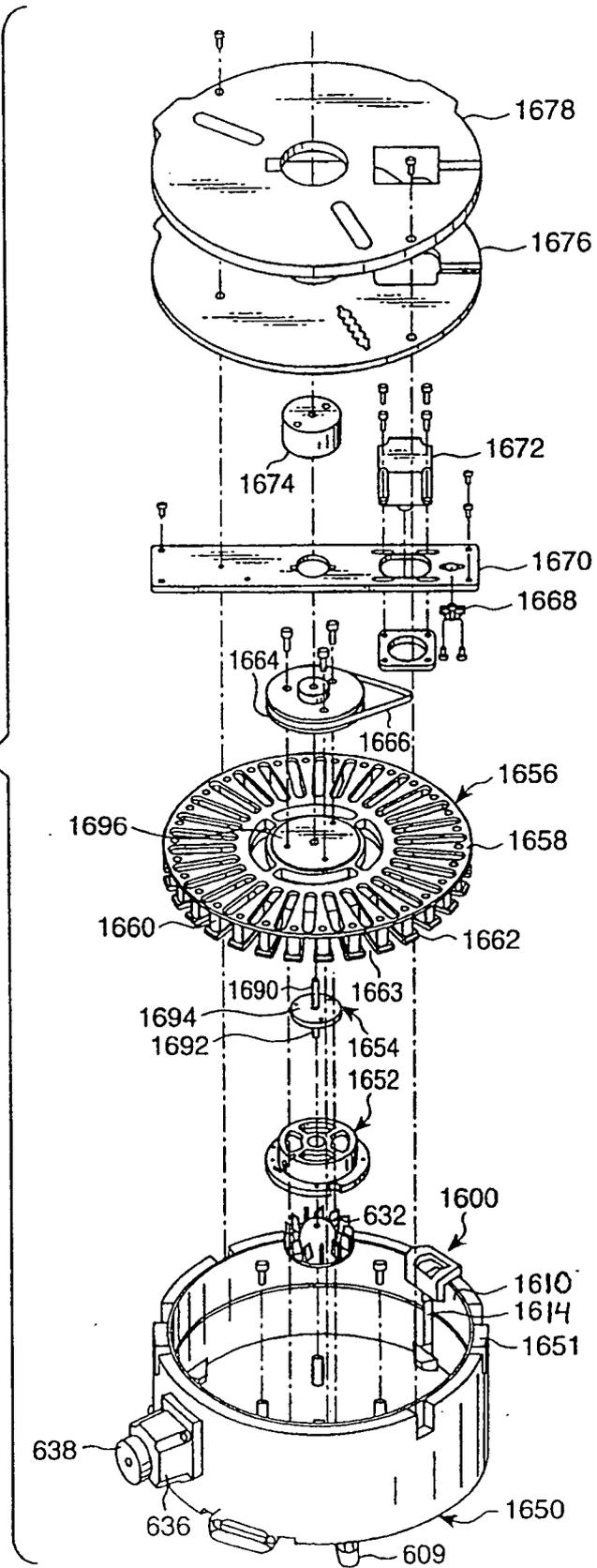


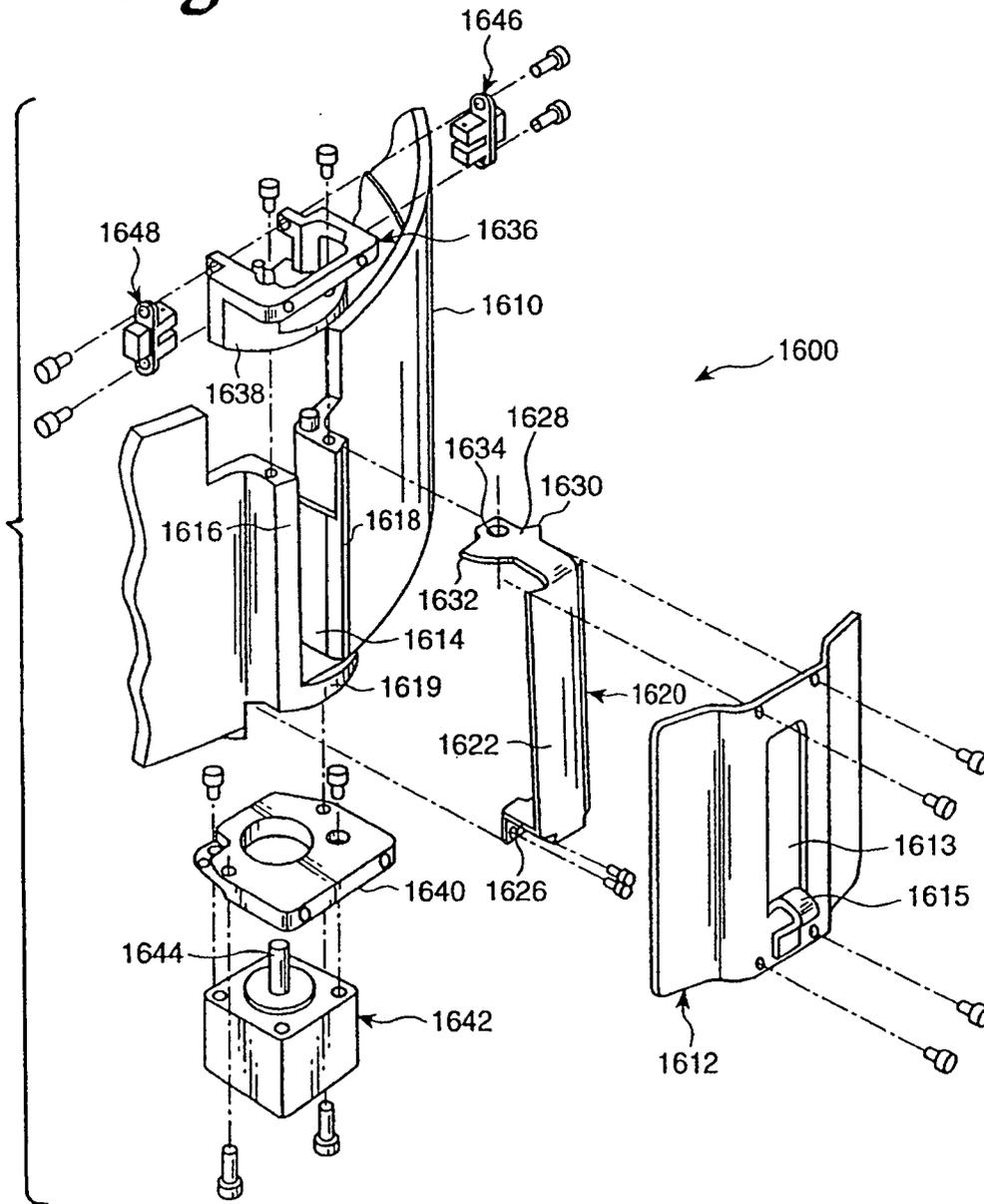
Fig. 23



*Fig. 23A*



*Fig. 23B*



*Fig. 23C*

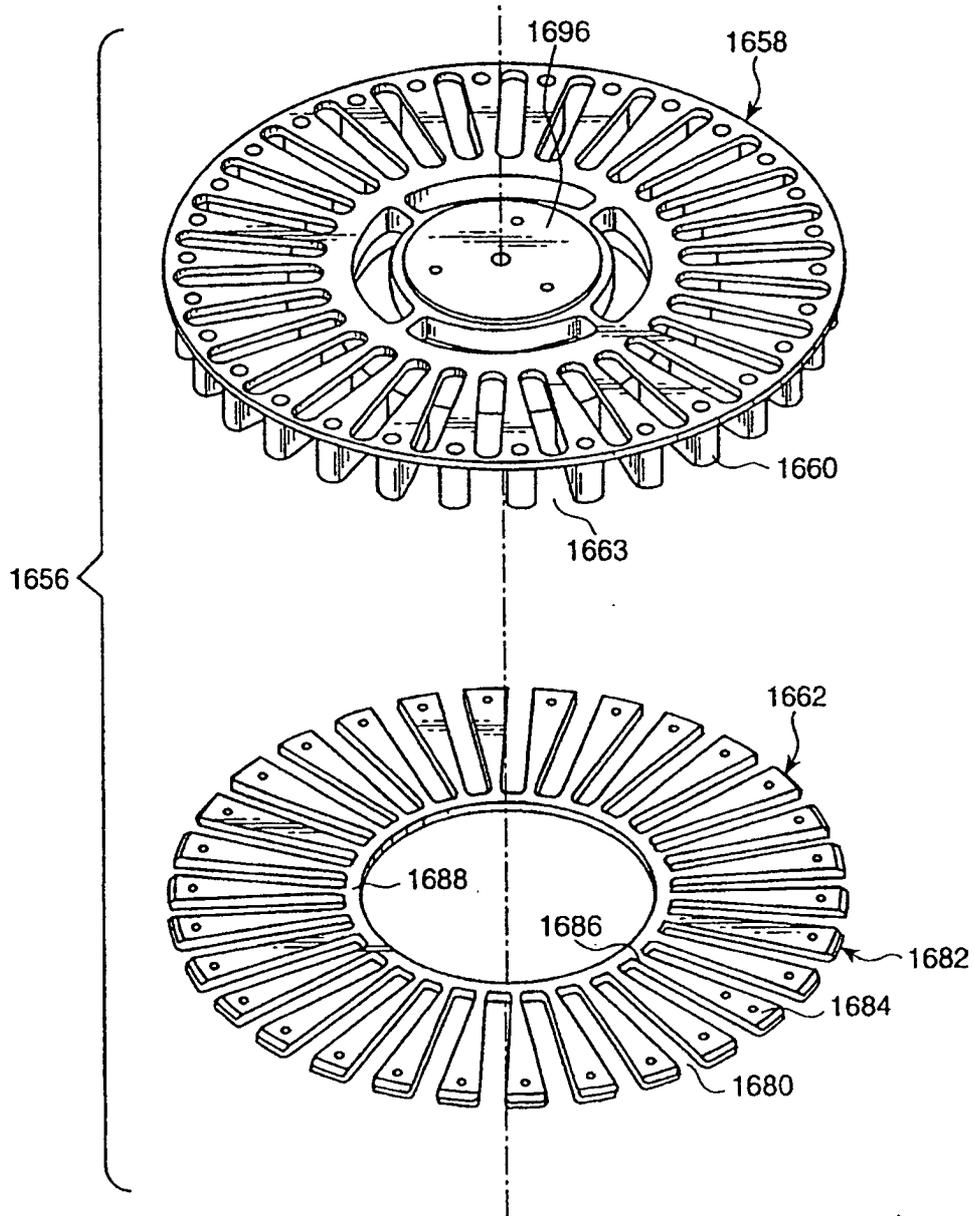


Fig. 24

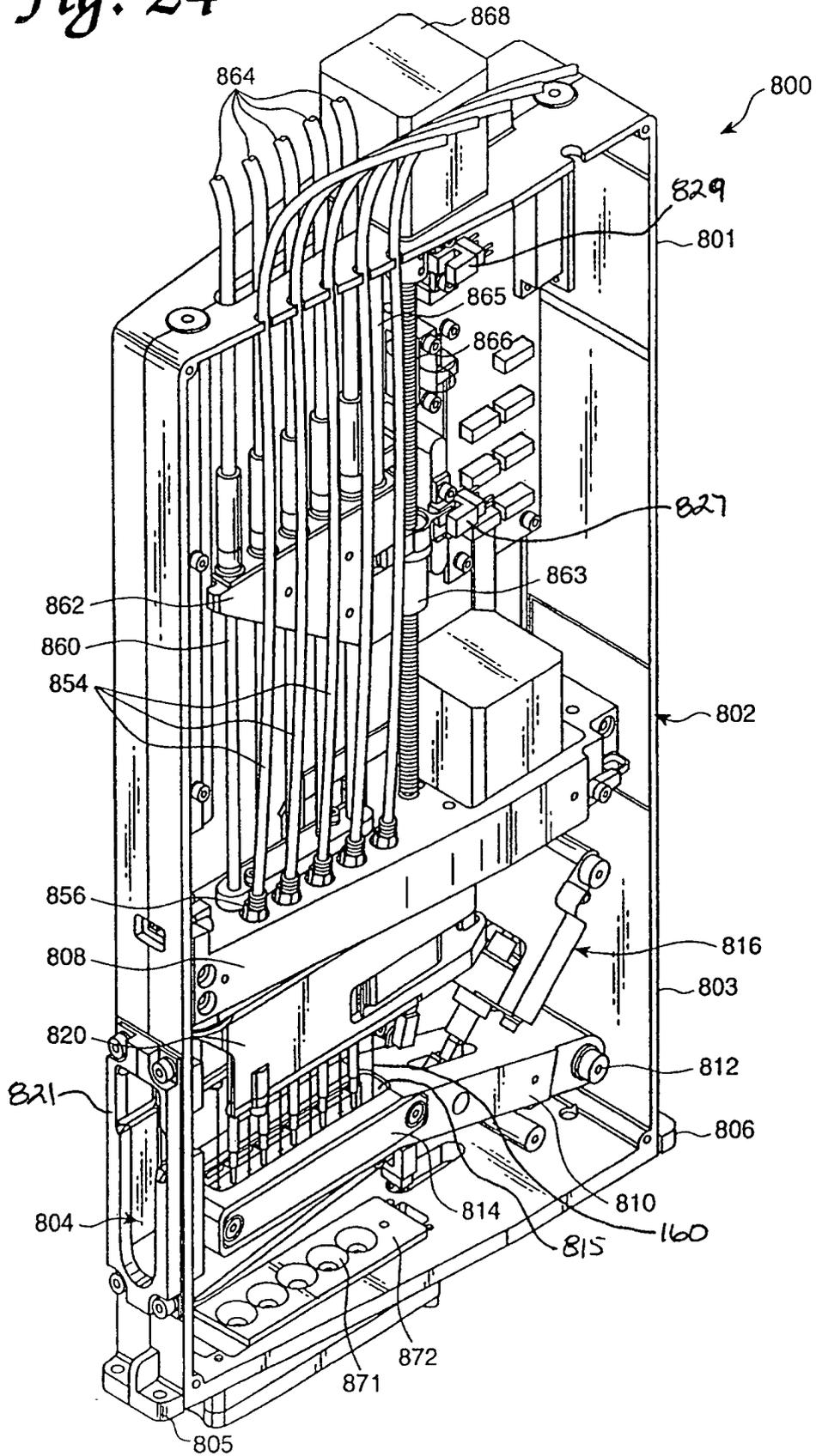
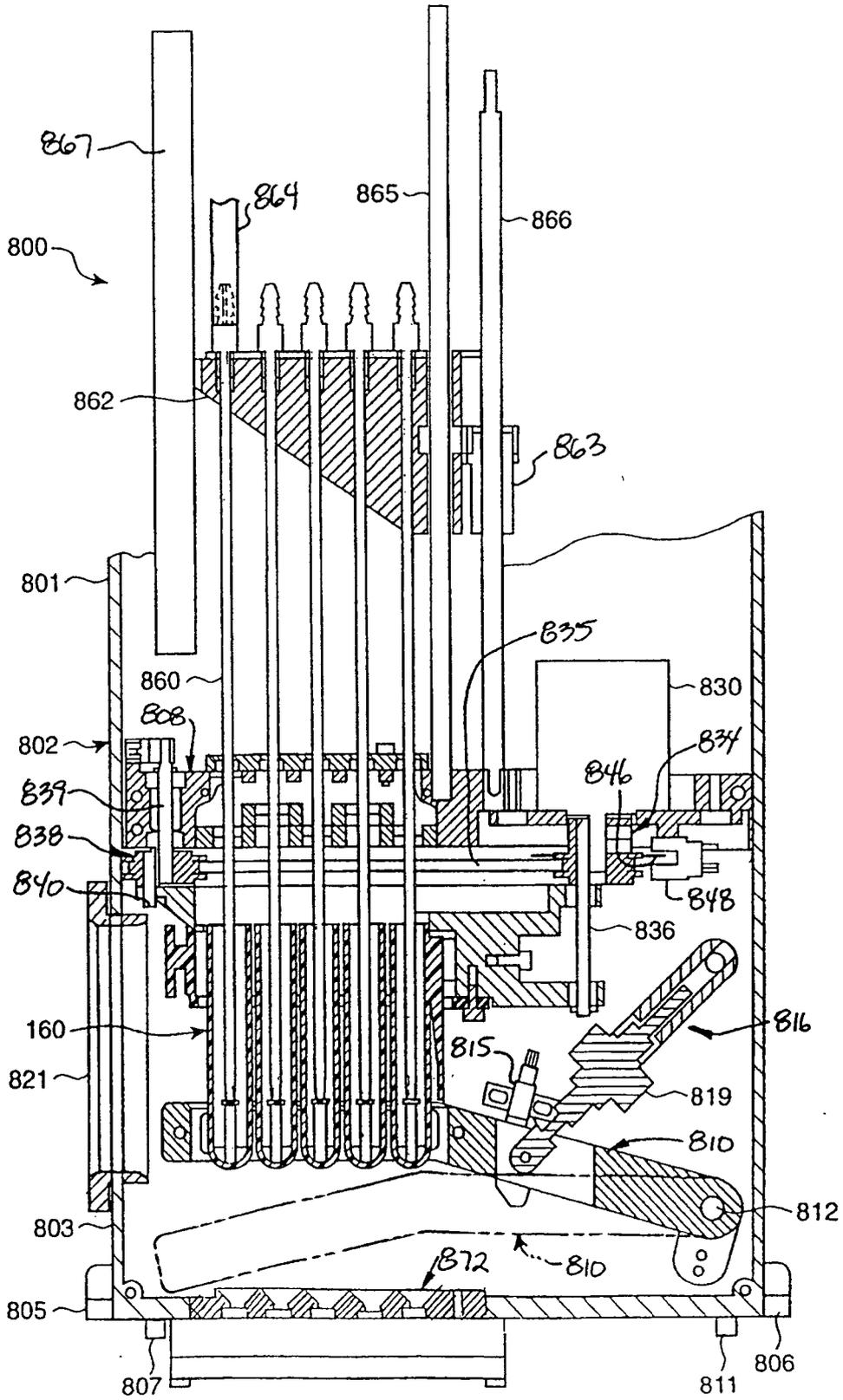
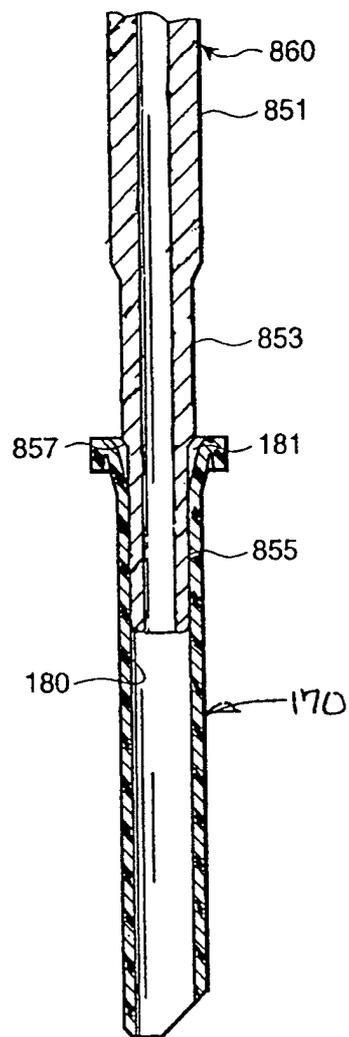
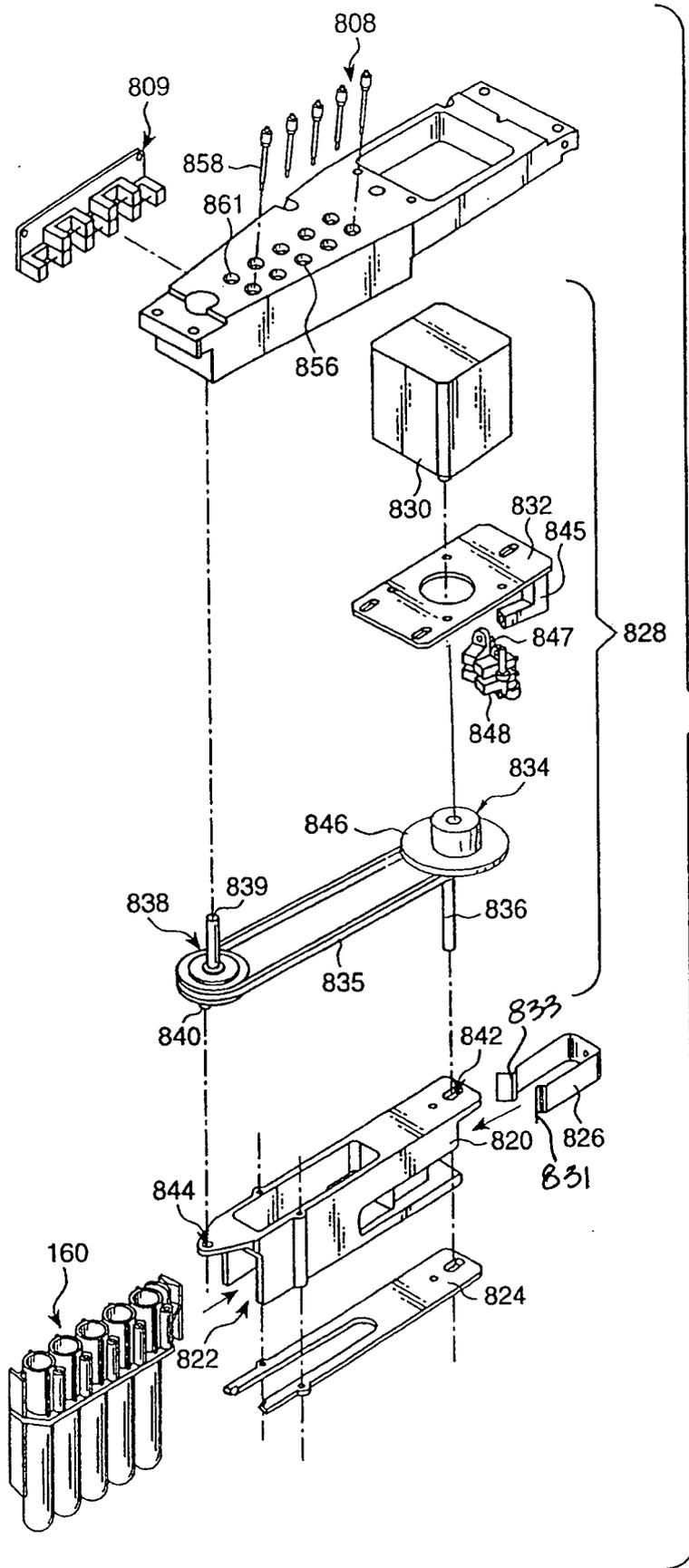


Fig. 25



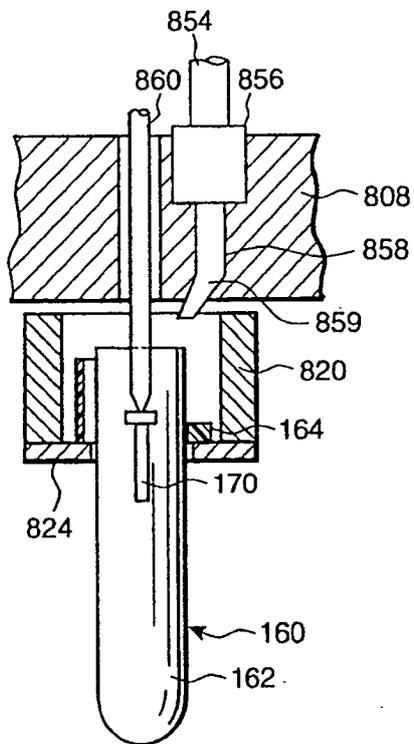
*Fig. 25A*



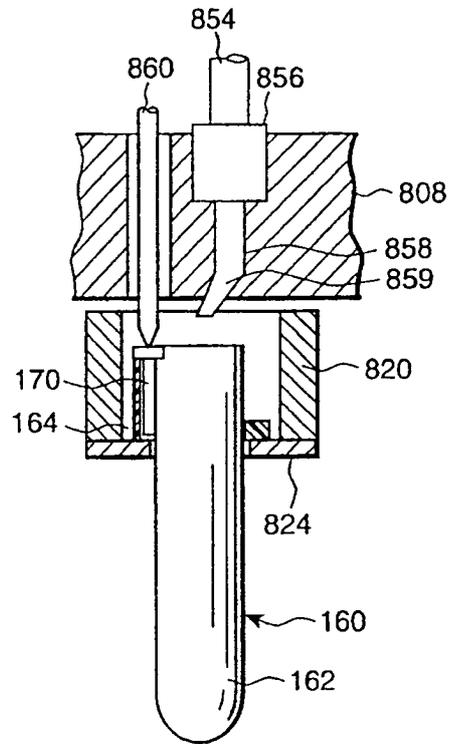


*Fig. 26*

*Fig. 27*



*Fig. 28*



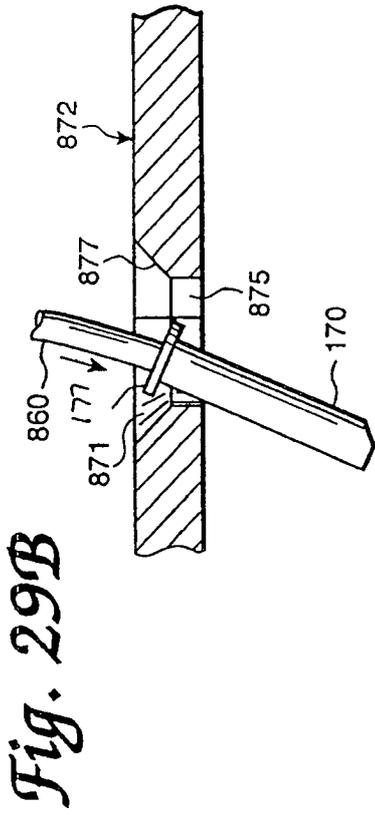


Fig. 29D

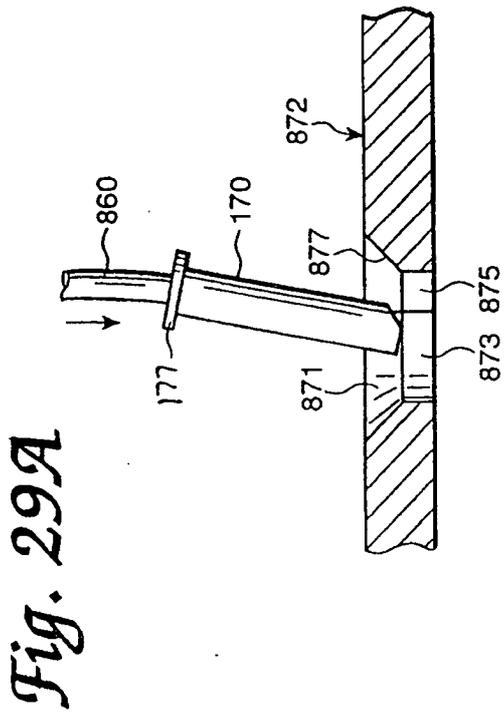
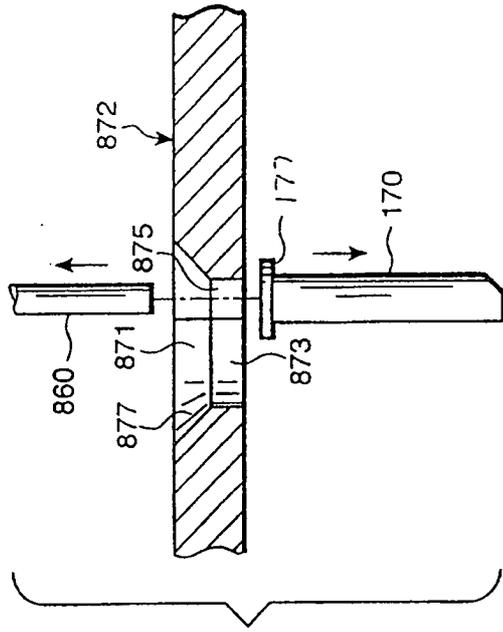
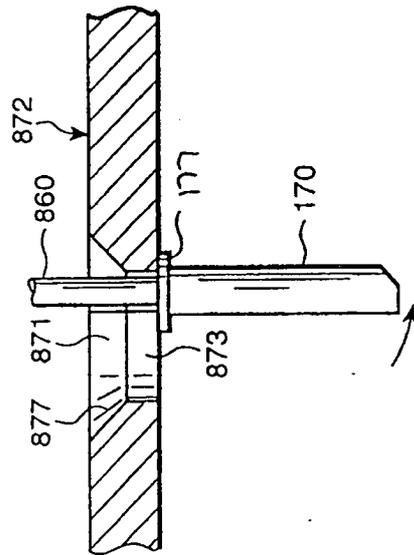
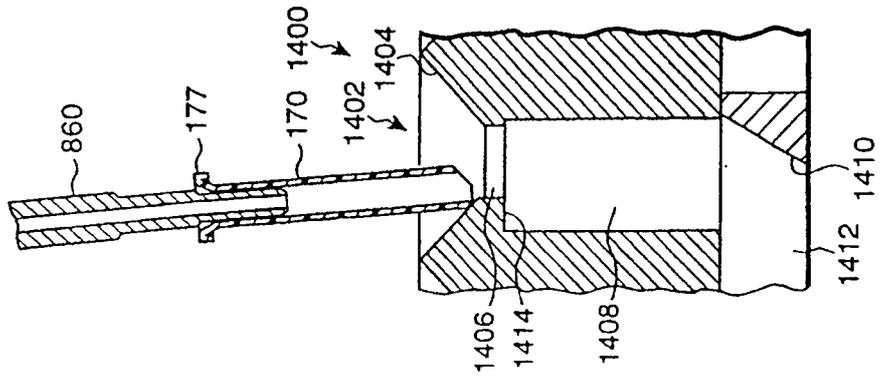


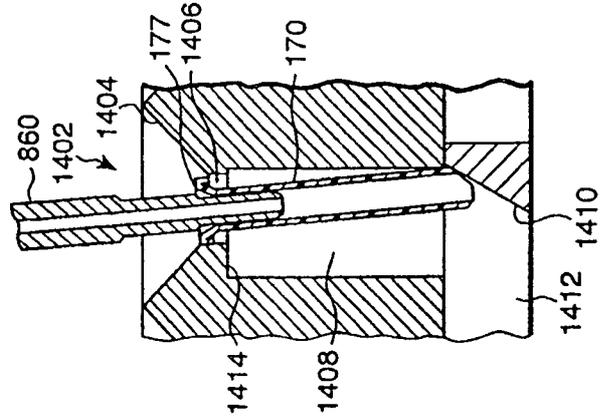
Fig. 29C



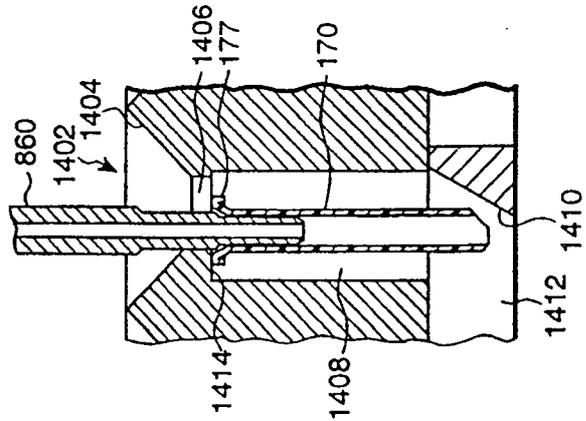
*Fig. 30A*



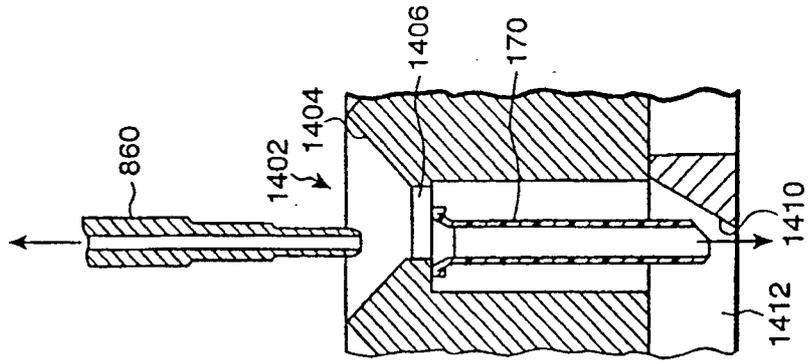
*Fig. 30B*



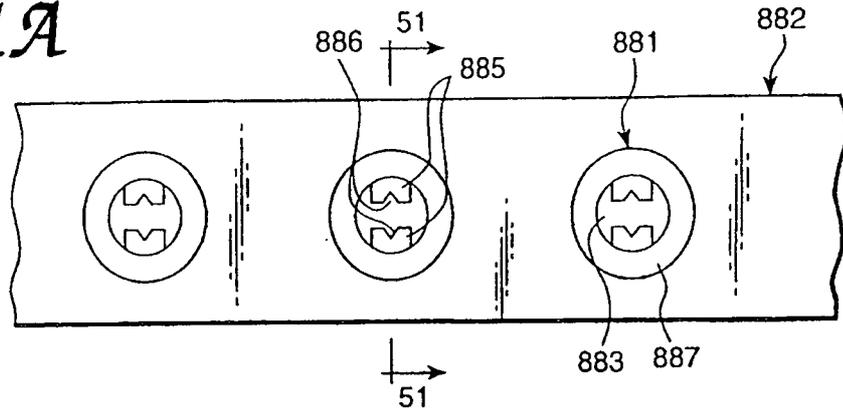
*Fig. 30C*



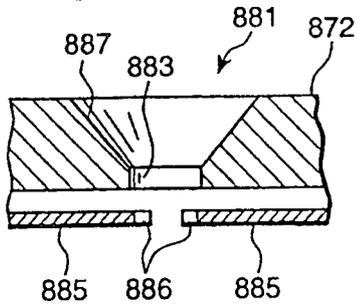
*Fig. 30D*



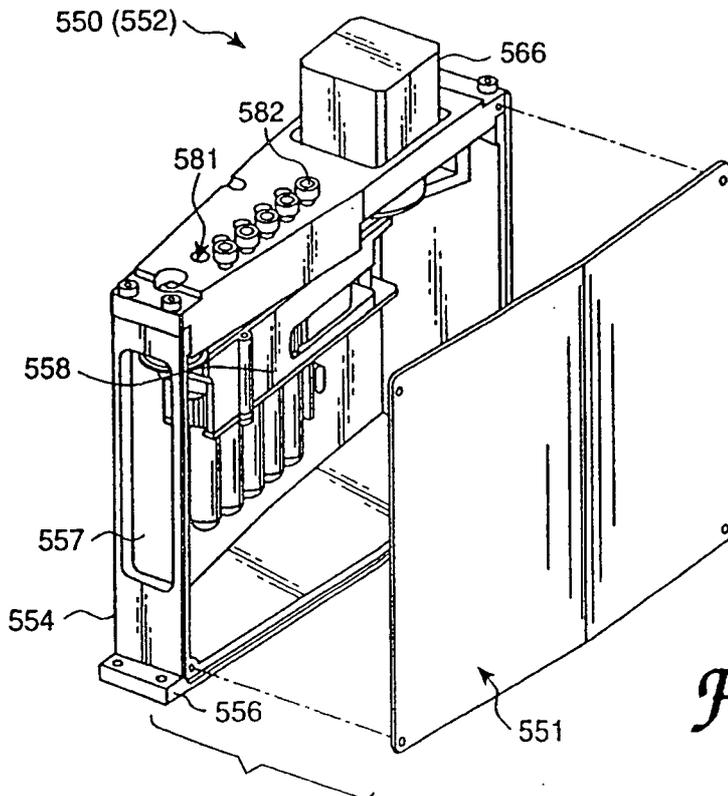
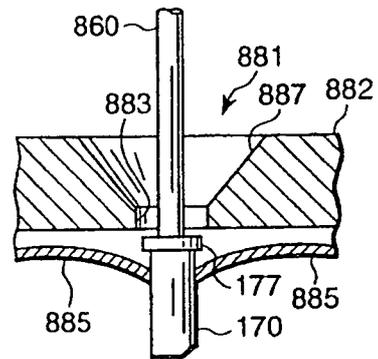
*Fig. 31A*



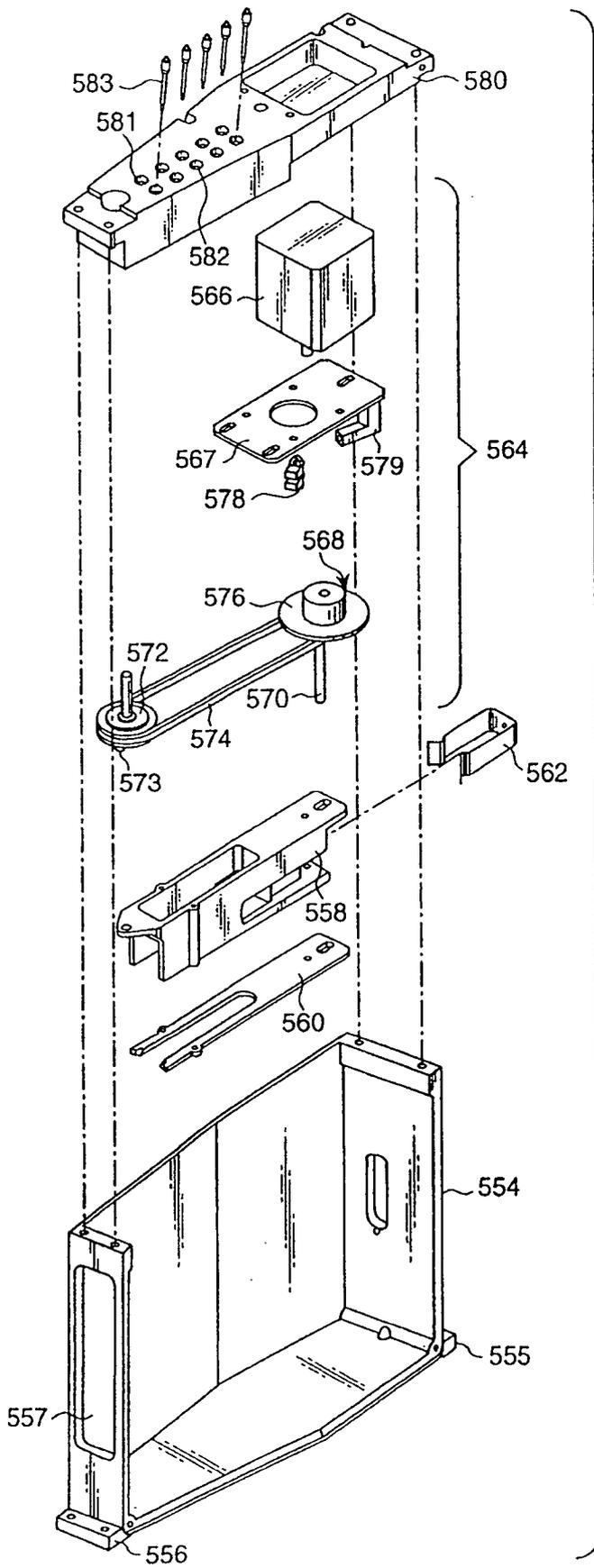
*Fig. 31B*



*Fig. 31C*



*Fig. 32*



*Fig. 33*

Fig. 34

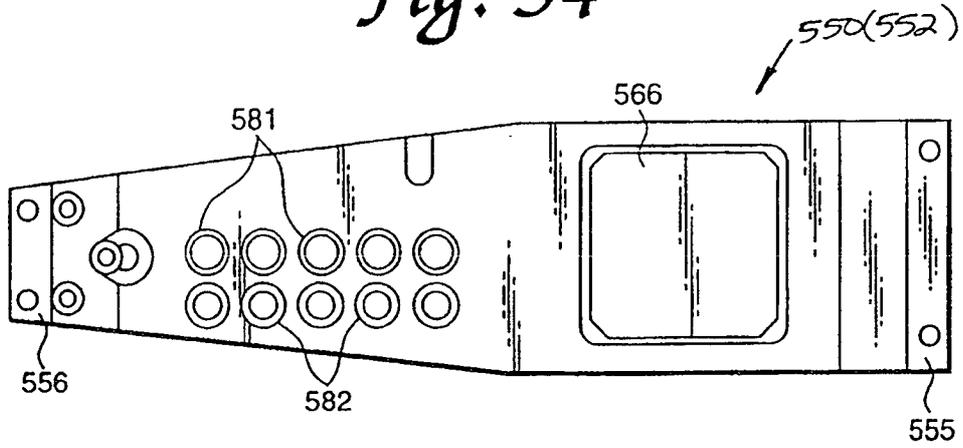
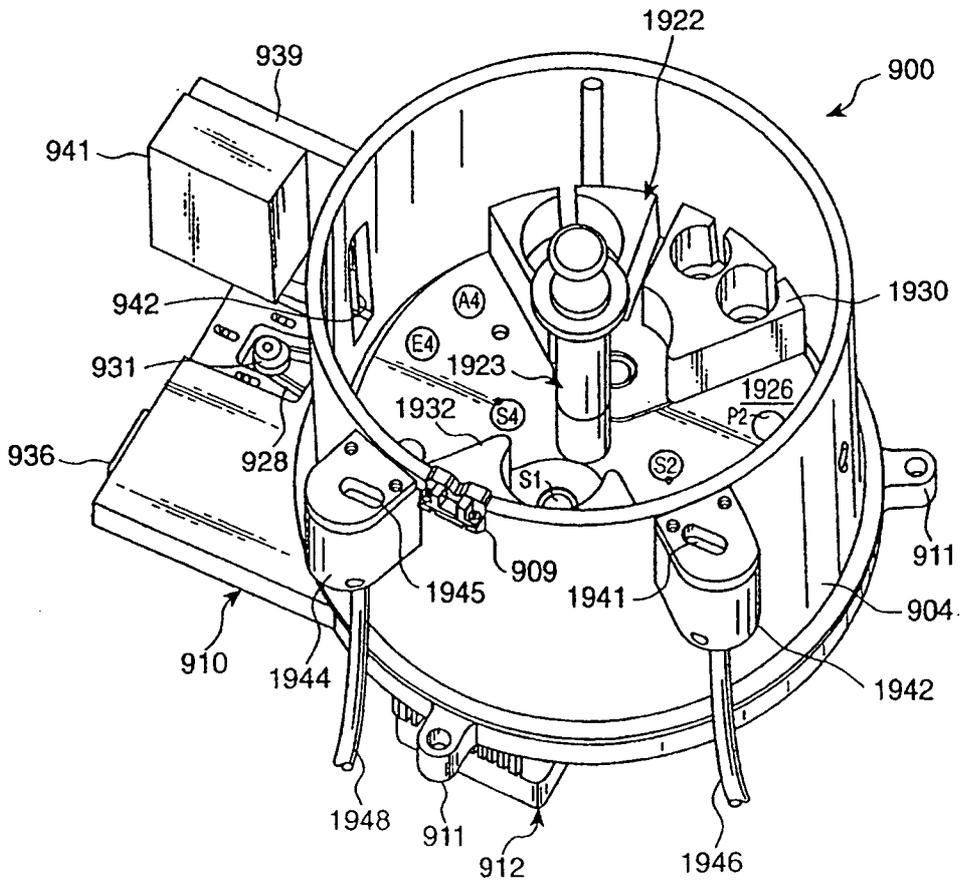
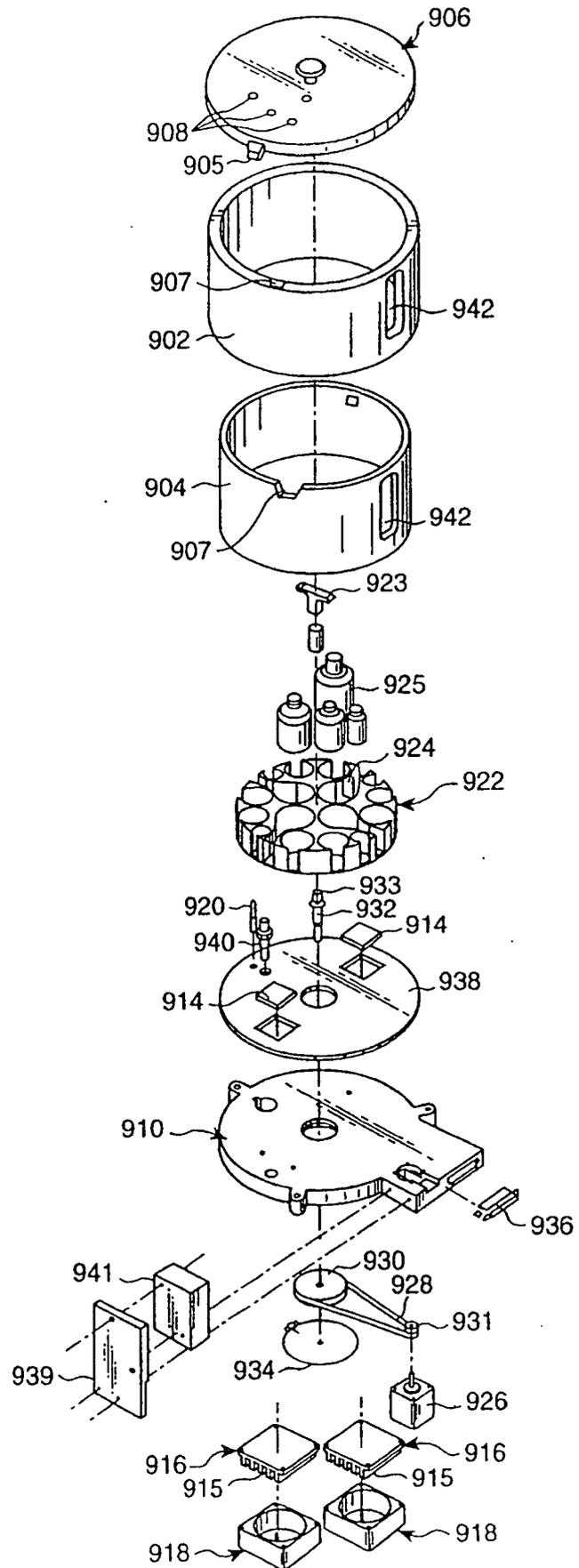


Fig. 35

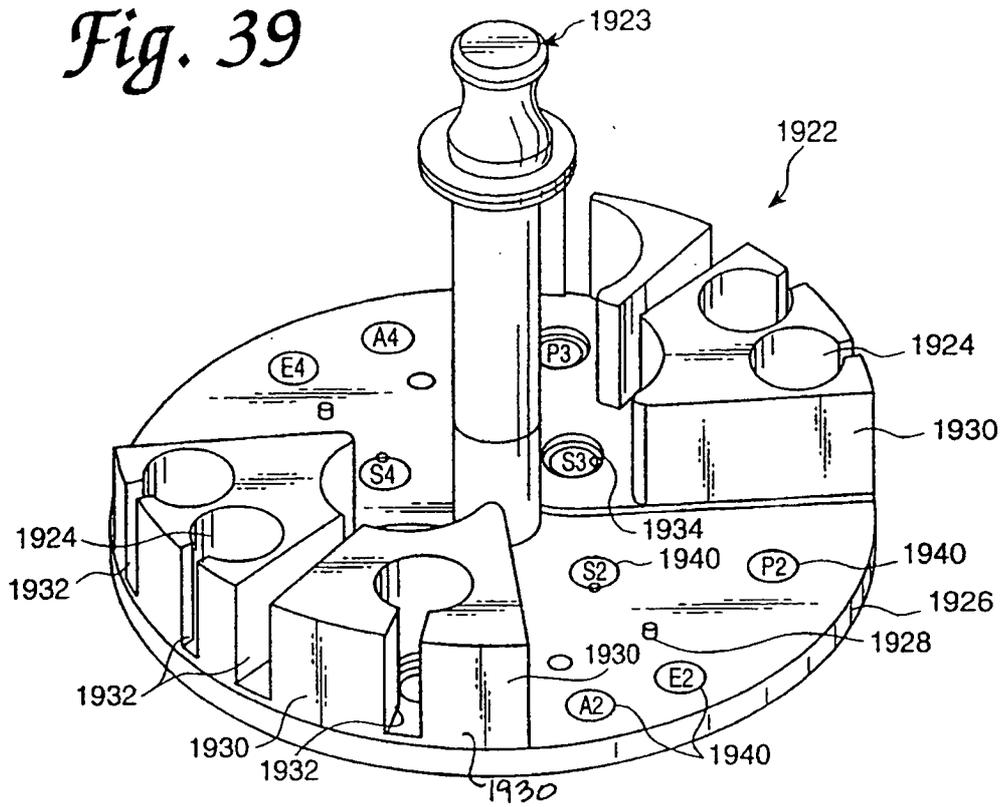




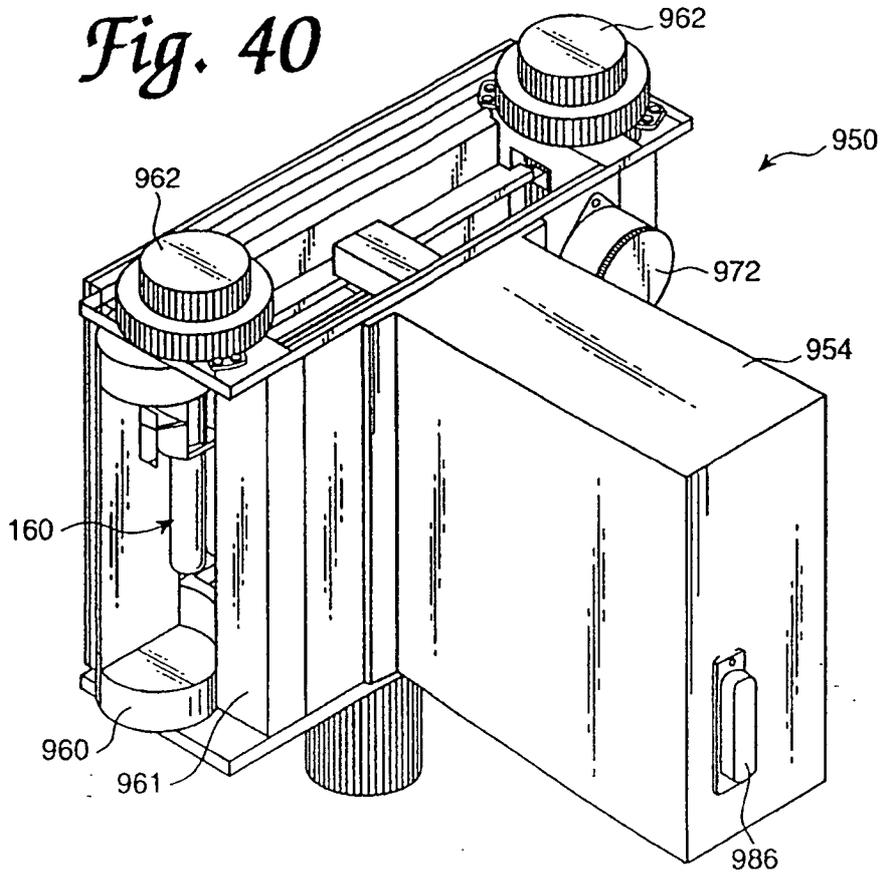
*Fig. 38*



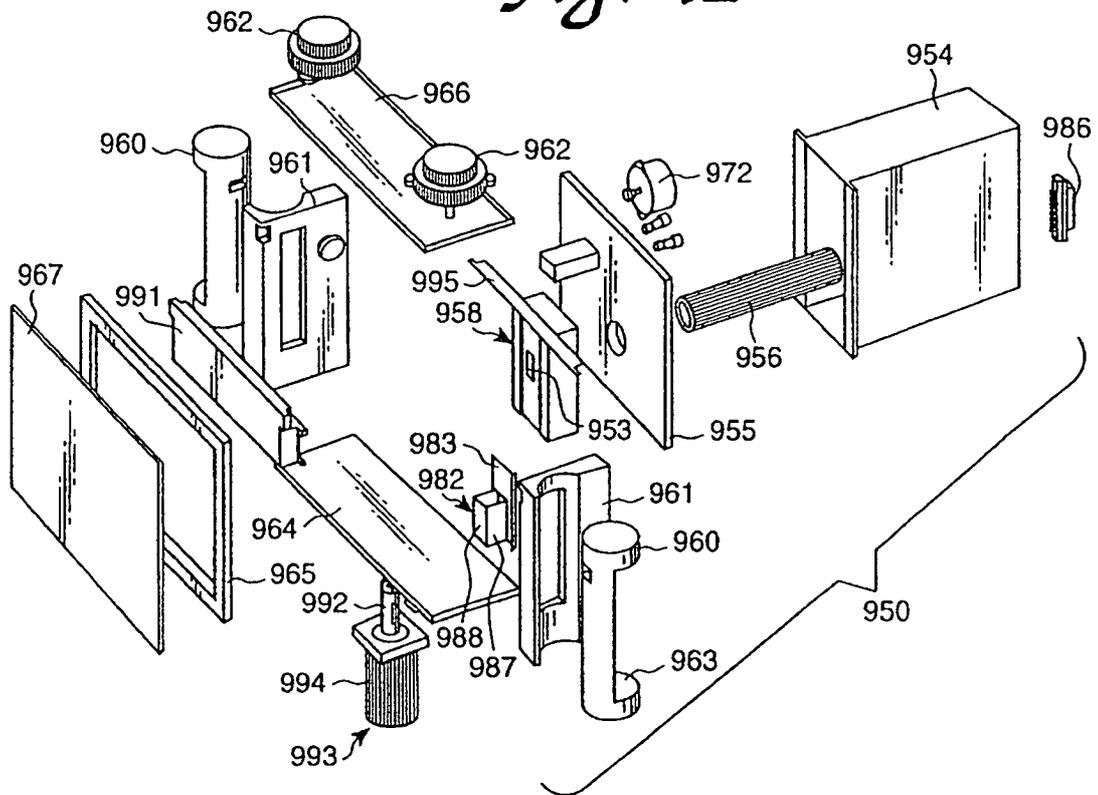
*Fig. 39*



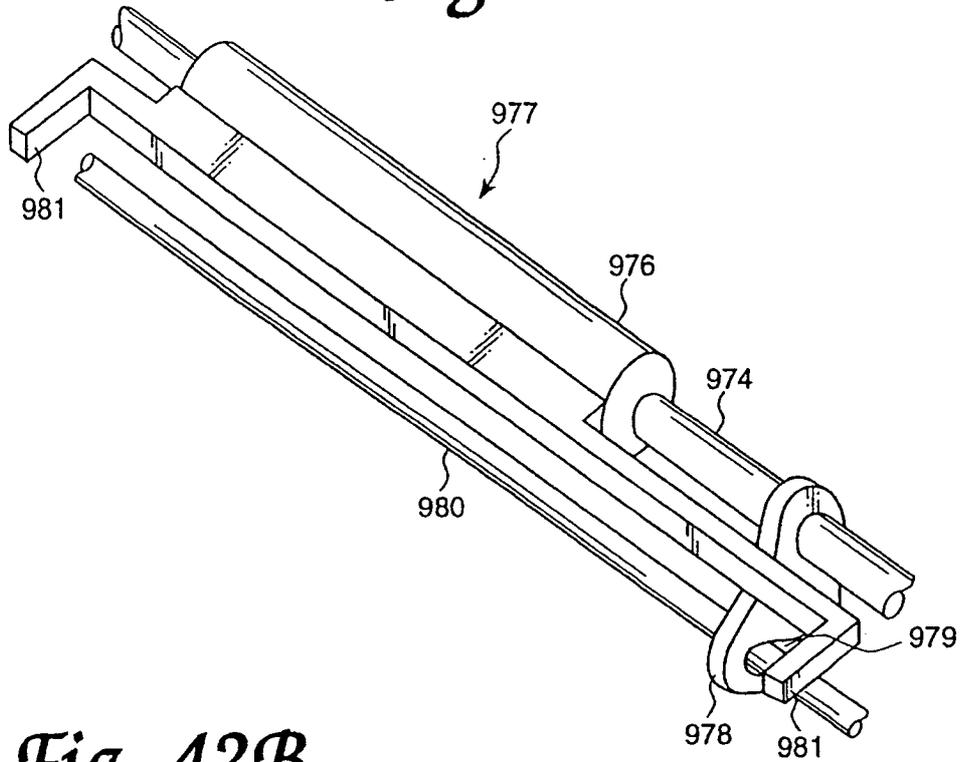
*Fig. 40*



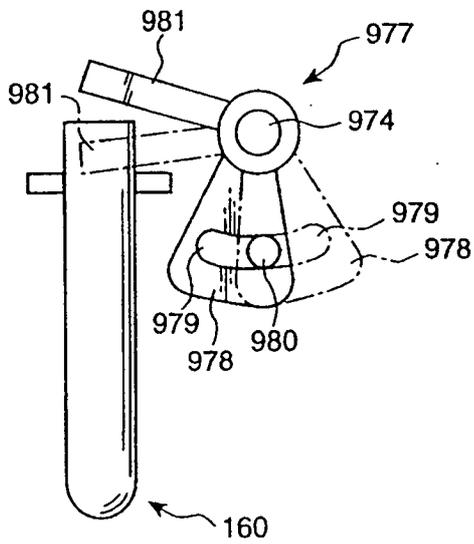
*Fig. 41*



*Fig. 42A*



*Fig. 42B*



*Fig. 42C*

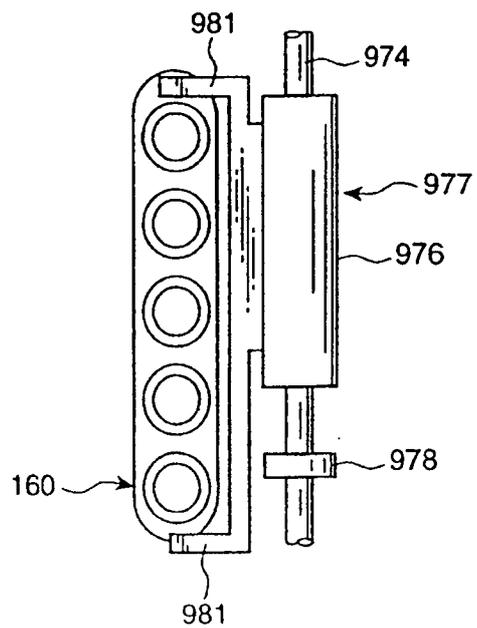


Fig. 43

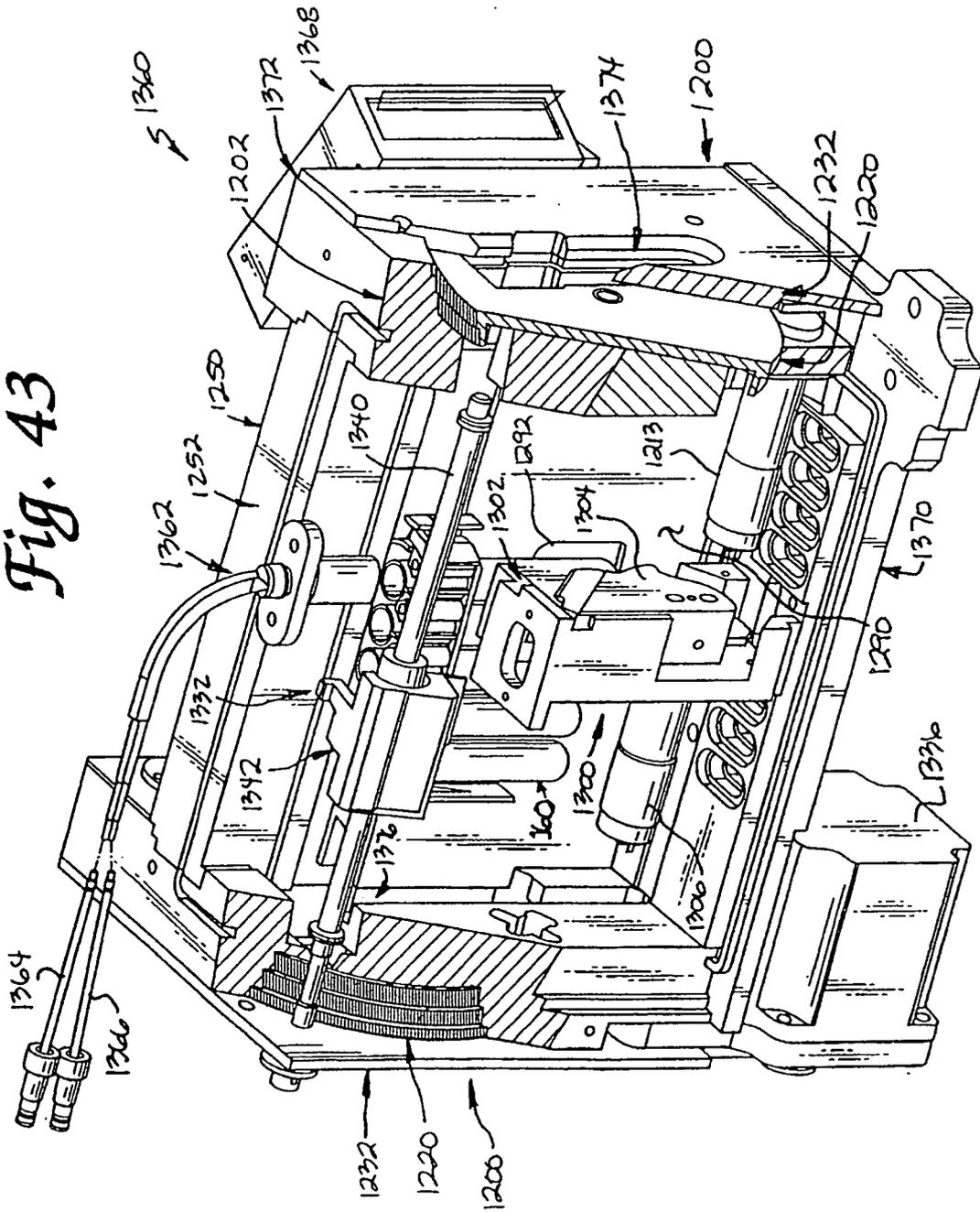
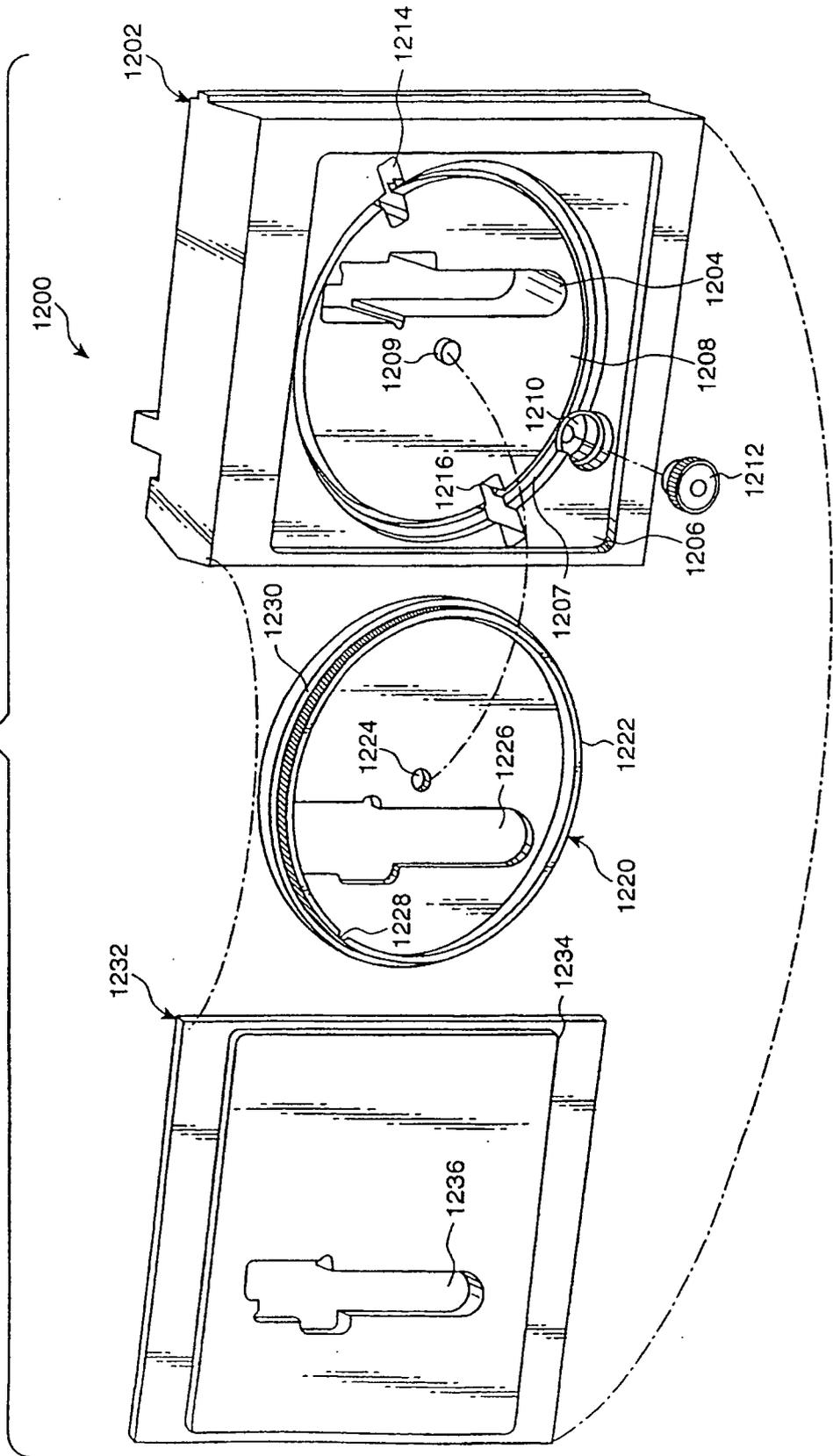


Fig. 44



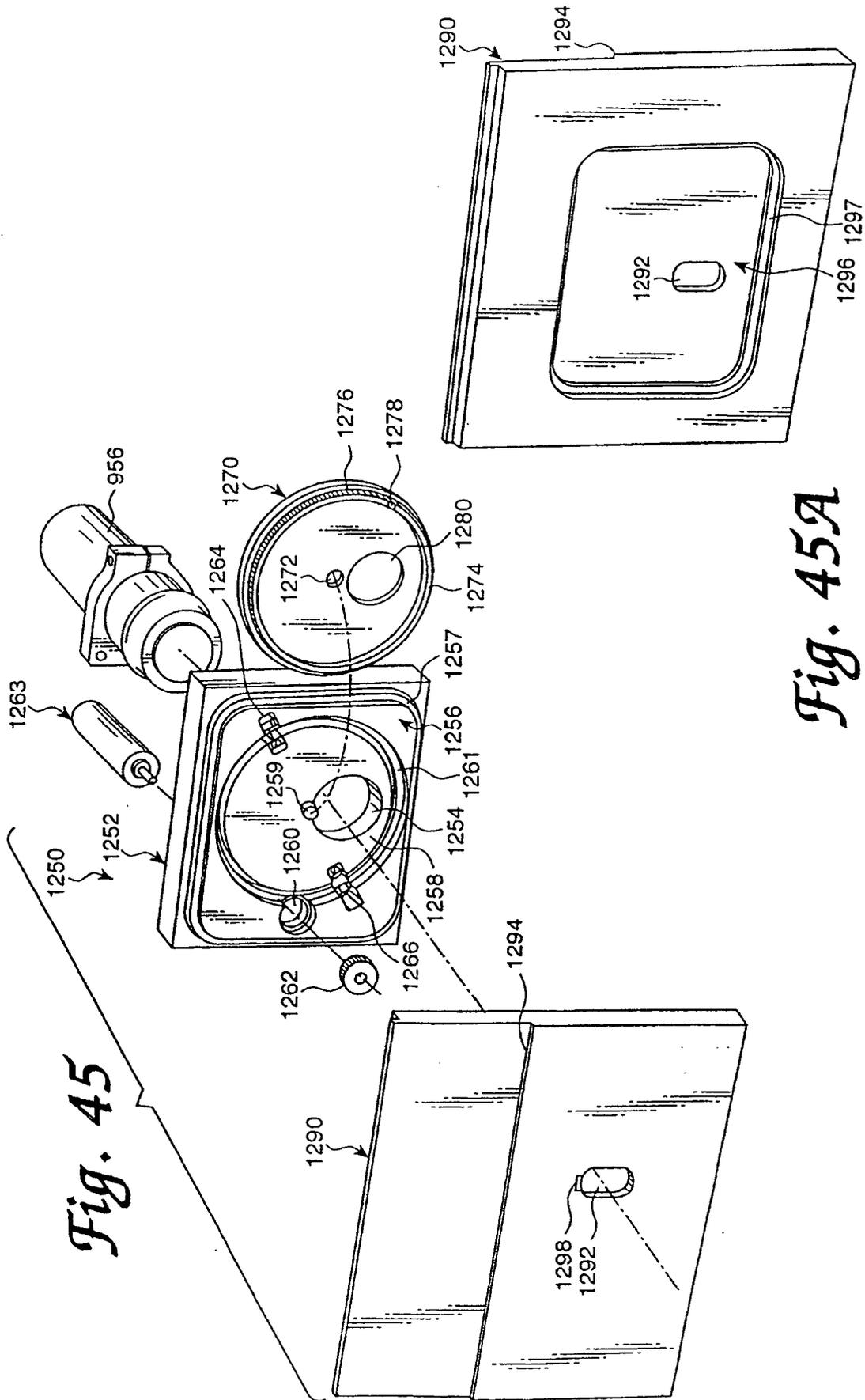
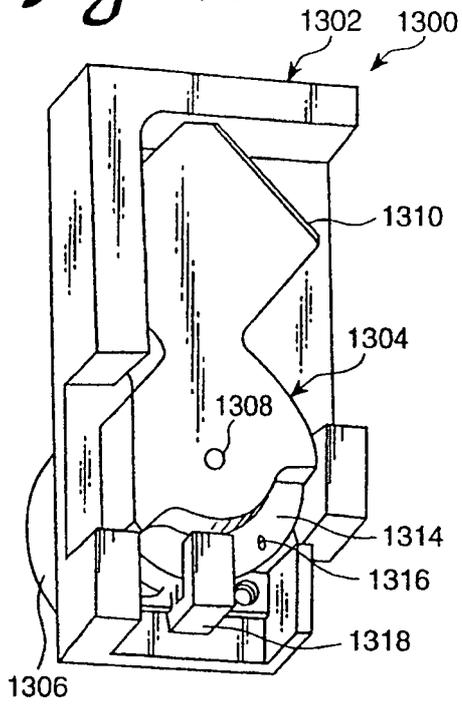


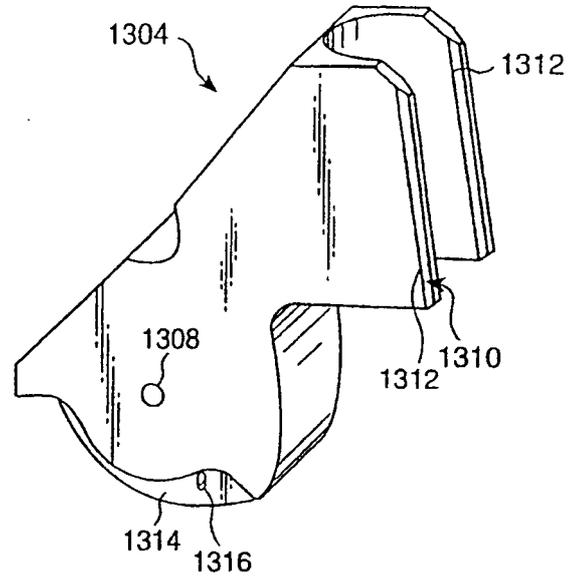
Fig. 45

Fig. 45A

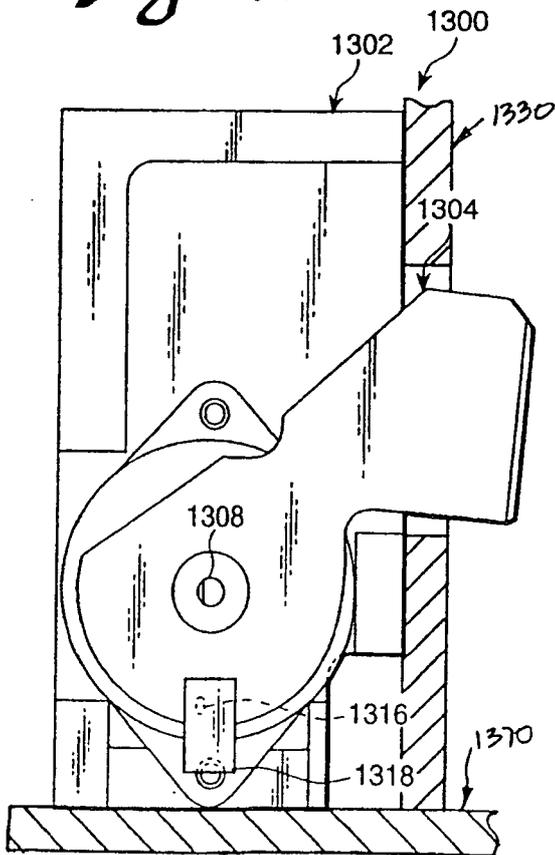
*Fig. 46*



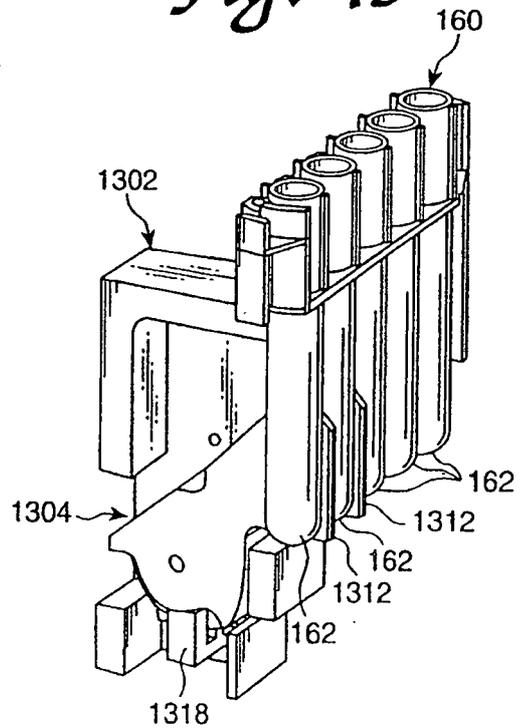
*Fig. 47*



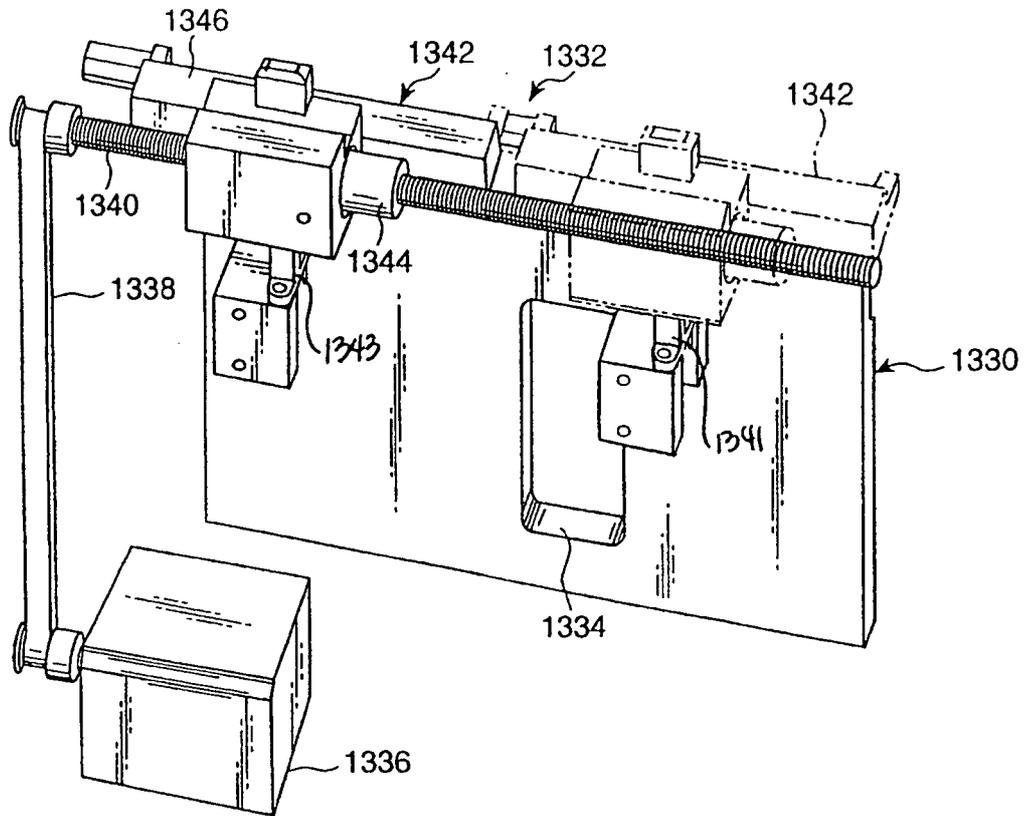
*Fig. 48*



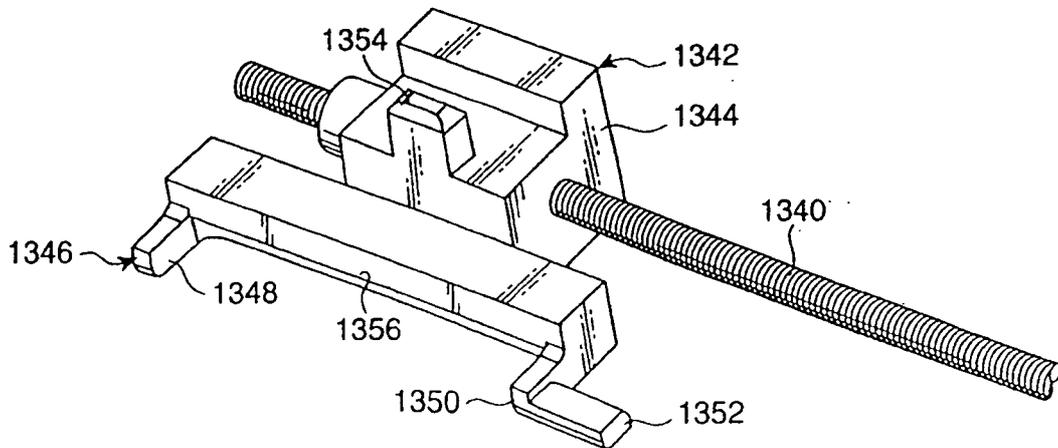
*Fig. 49*



*Fig. 50*



*Fig. 51*



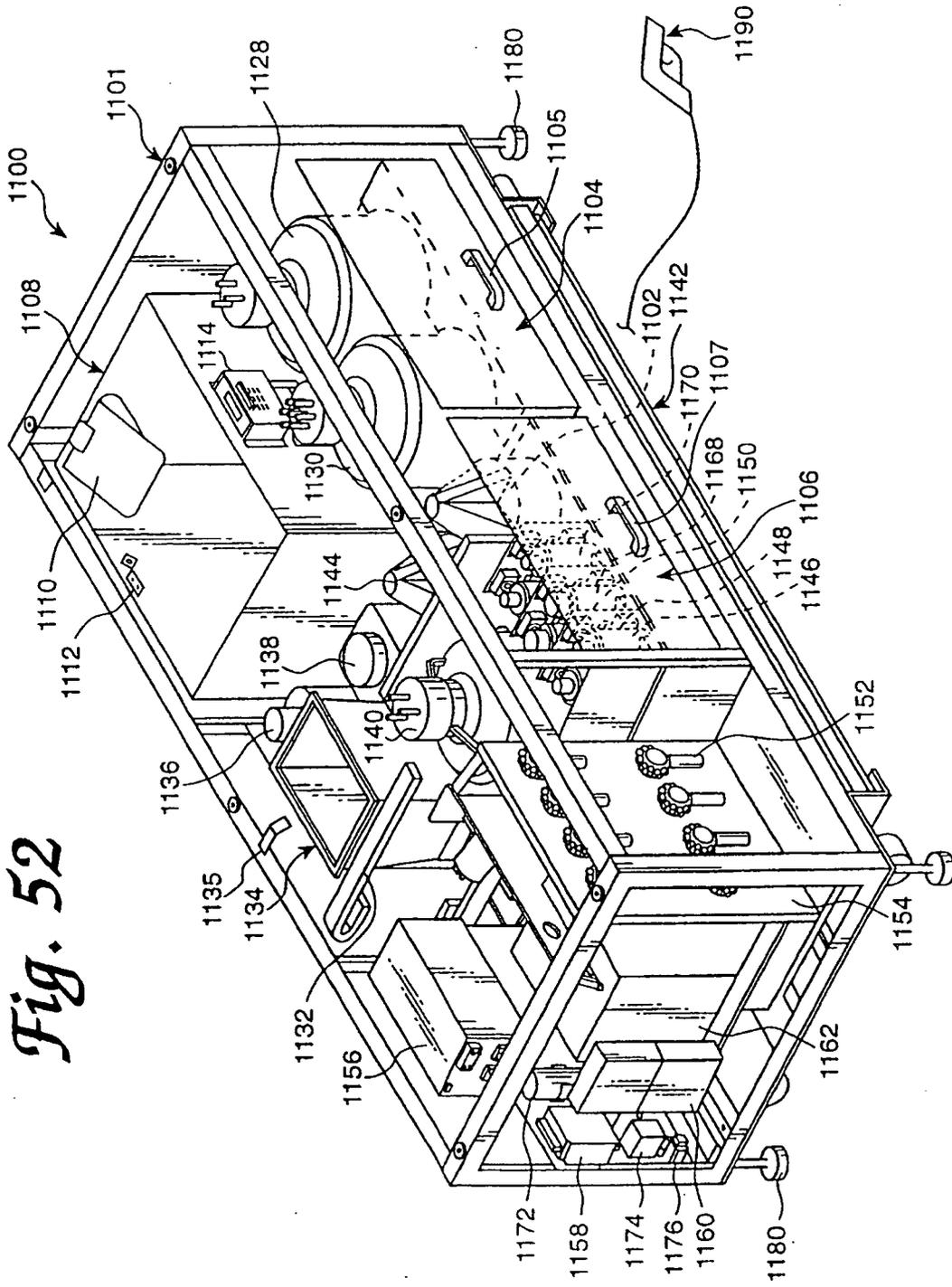
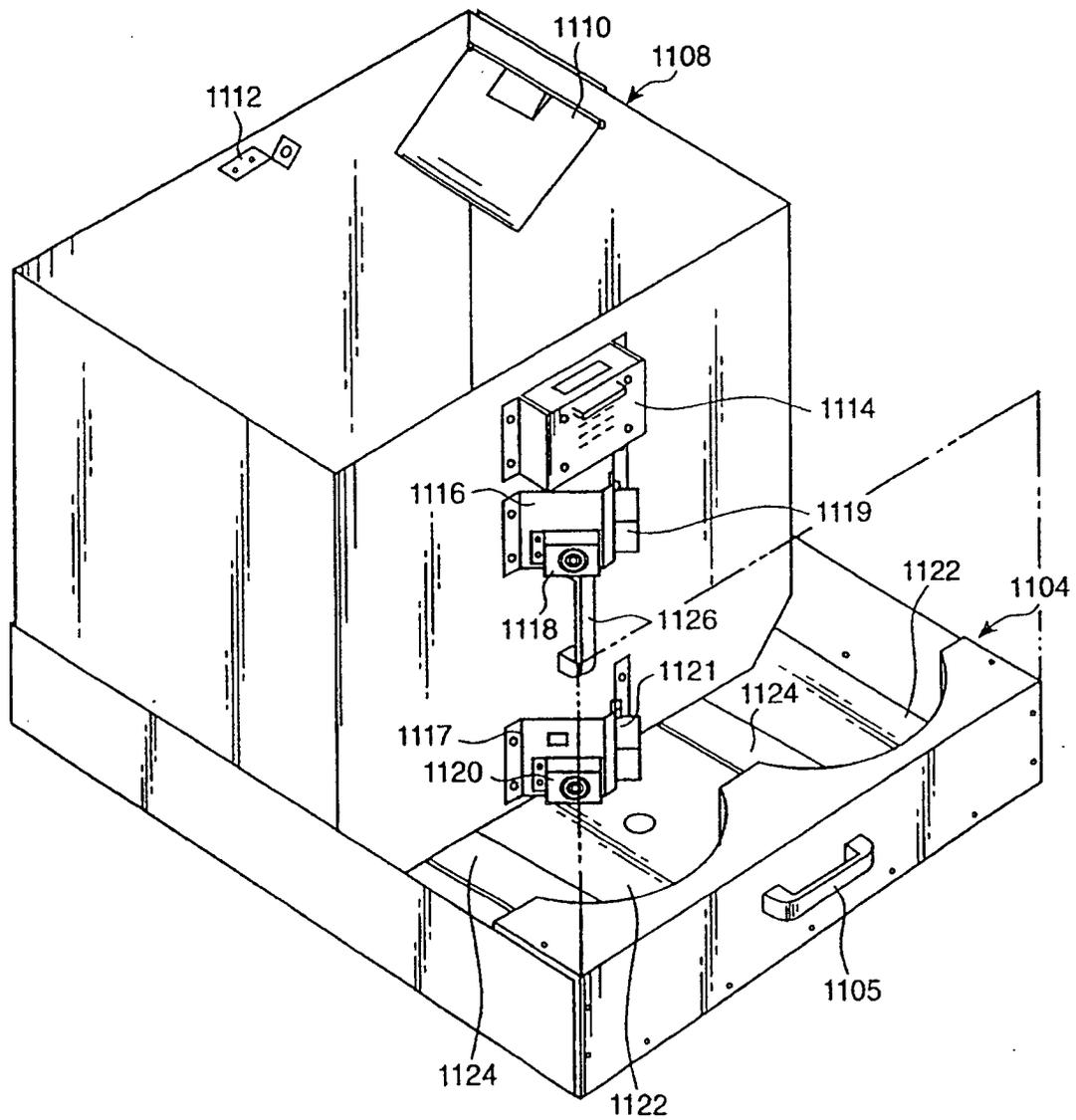


Fig. 52

*Fig. 53*



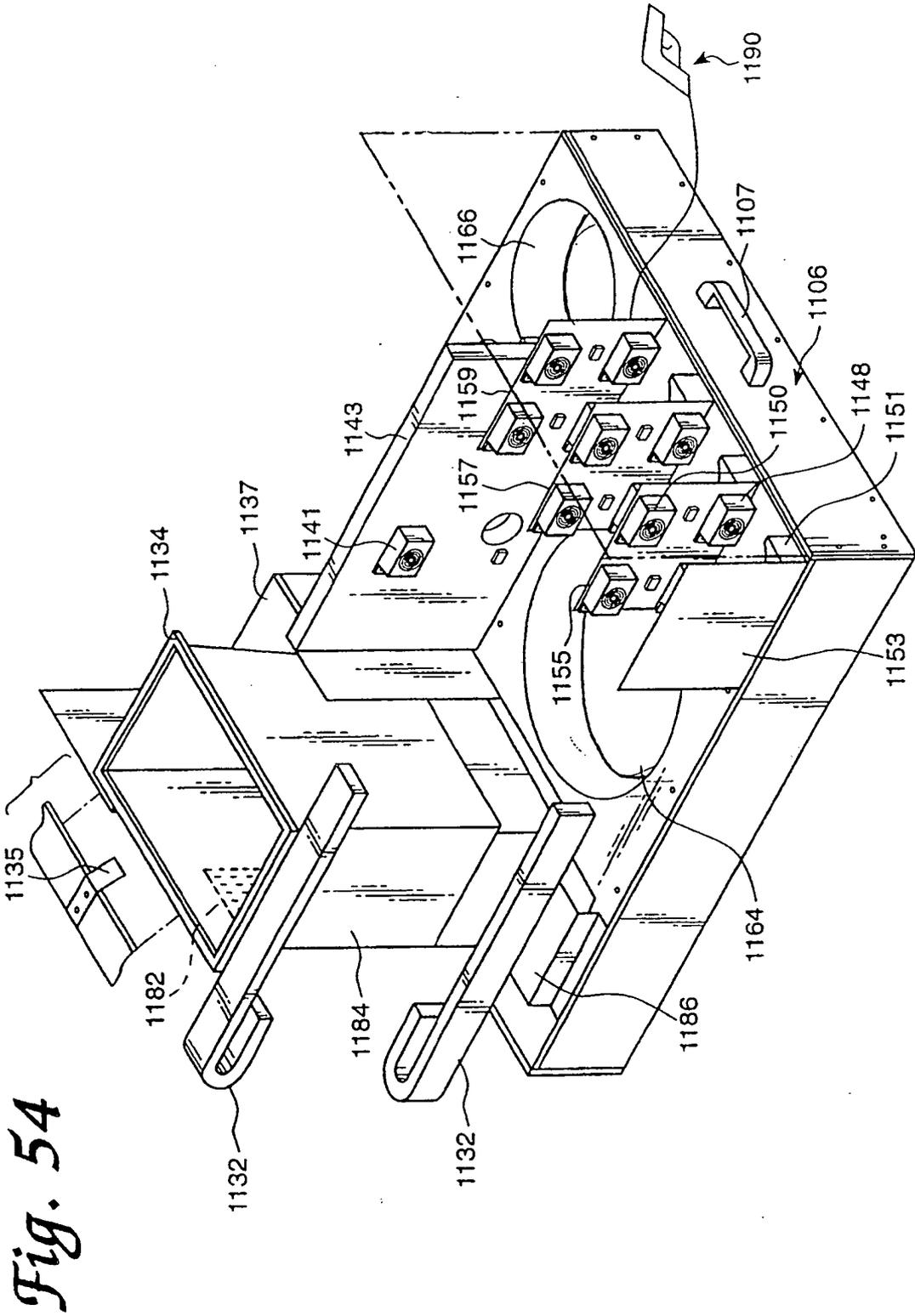
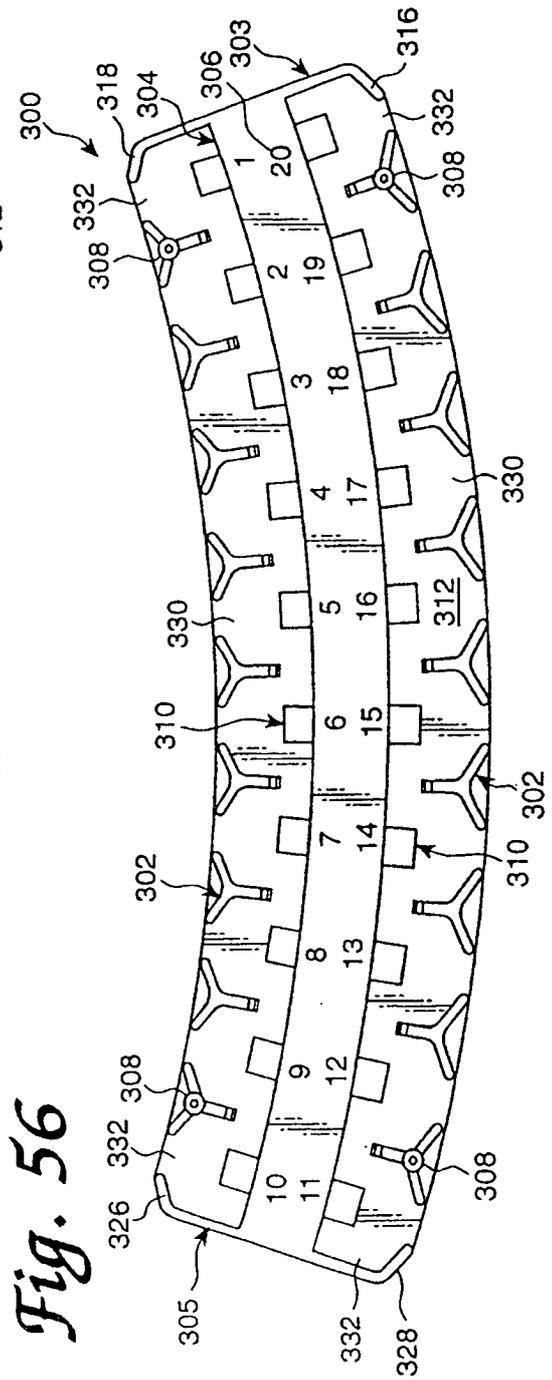
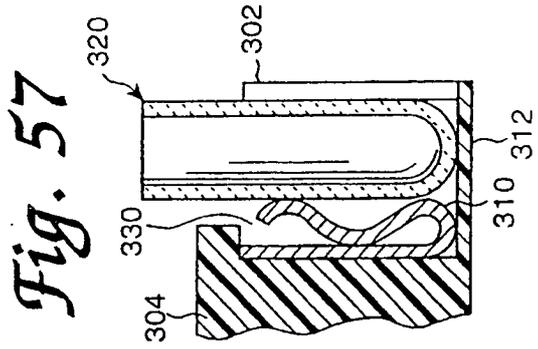
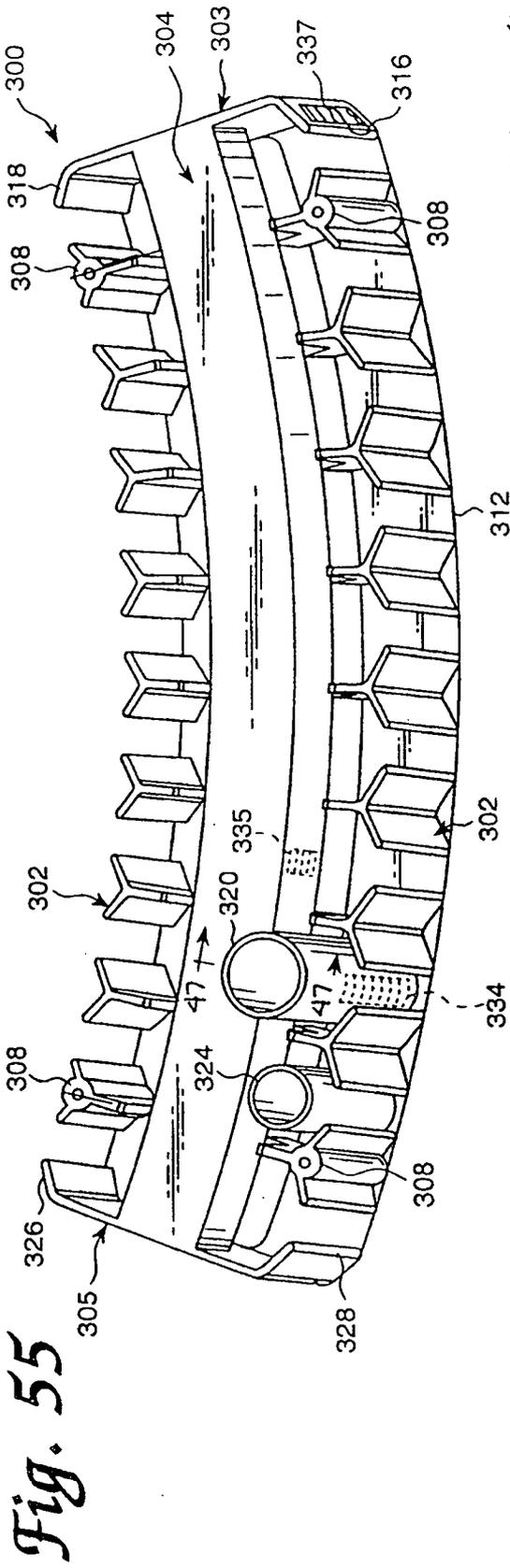
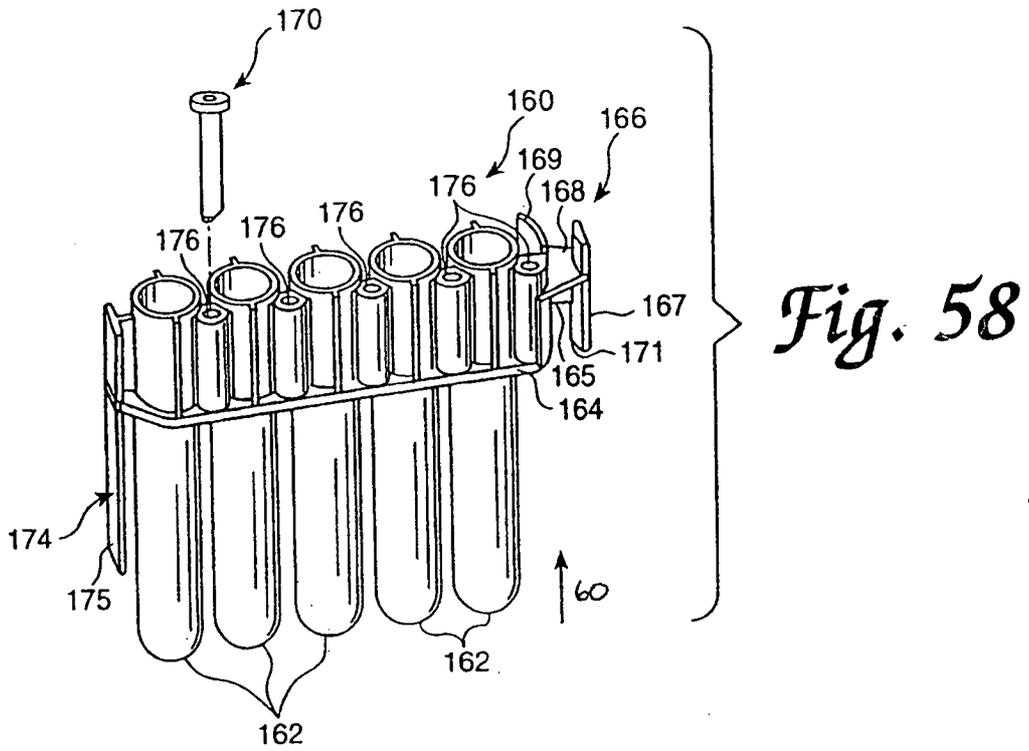
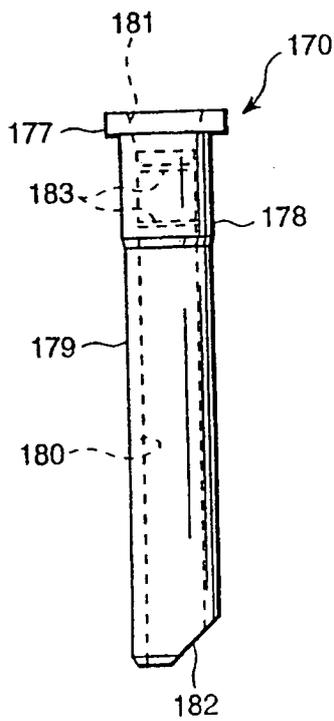


Fig. 54





*Fig. 59*



*Fig. 60*

