

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. September 2012 (20.09.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/123376 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
B01L 3/14 (2006.01) *G01N 35/04* (2006.01)
B65B 7/28 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/054169
- (22) Internationales Anmeldedatum:
9. März 2012 (09.03.2012)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
11157911.6 11. März 2011 (11.03.2011) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **QIAGEN INSTRUMENTS AG** [CH/CH]; Garstligweg 8, CH-8634 Hombrechtikon (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SIMONS, Daniel** [CH/CH]; Grossweid 98, CH-8607 Aathal (CH). **LEBER, Dirk** [DE/CH]; Zelgliweg 1, CH-8624 Grüt (CH). **QUINTEL, Harald** [DE/CH]; Bächlistrasse 10, CH-8266 Steckborn (CH). **WALDER, Bruno** [CH/CH]; Am Klusbach 14, CH-8616 Riedikon (CH). **BRETSCHER, Andreas** [CH/CH]; Im Werk 2, CH-8610 Uster (CH).
- (74) Anwälte: **KÖNIG, Gregor** et al.; König - Szyntka - Tilmann - Von Renesse, Mönchenwertherstraße 11, 40545 Düsseldorf (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR CLOSING A SAMPLE RECEPTACLE WITH A SPHERICAL CLOSURE ELEMENT

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG ZUM VERSCHLIESSEN EINES PROBENBEHÄLTNISSES MIT EINEM KUGELFÖRMIGEN VERSCHLUSSELEMENT

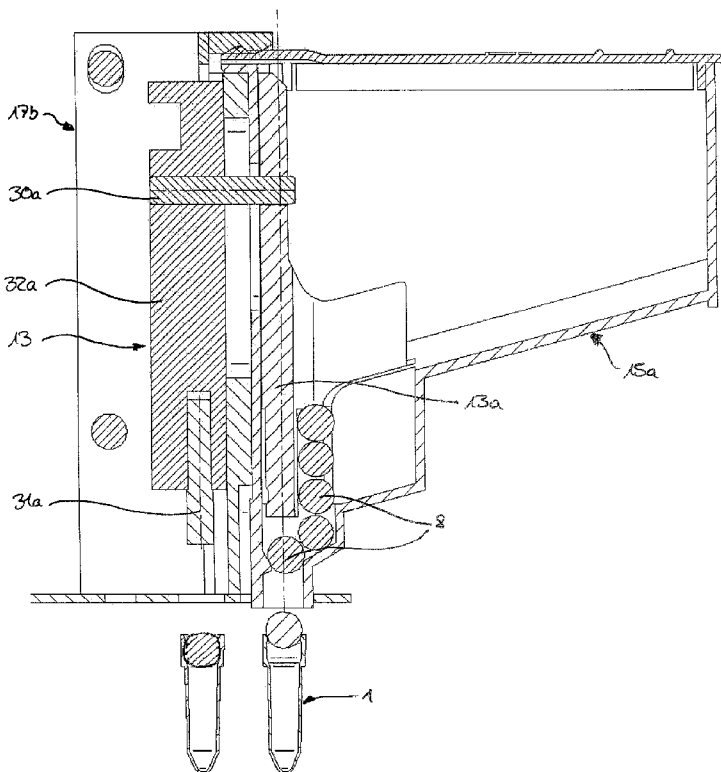


Fig. 16

(57) Abstract: The invention relates to a device for closing a sample receptacle with a spherical closure element, said device comprising a storage container for a plurality of spherical closure elements, expelling means for expelling one of the closure elements through an outlet opening of a housing of the device and means for limiting the force exerted by the expelling means on the closure element.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Verschließen eines Probenbehältnisses mit einem kugelförmigen Verschlusselement, wobei die Vorrichtung einen Vorratsbehälter für eine Mehrzahl von kugelförmigen Verschlusselementen, Ausstoßmittel zum Ausstoßen eines der Verschlusselemente durch eine Austrittsöffnung eines Gehäuses der Vorrichtung und Mittel zur Begrenzung der von den Ausstoßmitteln auf das Verschlusselement ausgeübten Kräfte aufweist.

WO 2012/123376 A1



ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Vorrichtung zum Verschließen eines Probenbehältnisses mit einem kugelförmigen
Verschlusselement

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Verschließen eines Probenbehältnisses mit einem kugelförmigen Verschlusselement sowie ein System aus einer solchen Vorrichtung und einem entsprechendem Probenbehältnis.

5 Probenbehältnisse finden insbesondere im Rahmen von biotechnologischen Verfahren Anwendung, um eine biologische Probe bzw. ein biologisches Material wie beispielsweise Nukleinsäuren enthaltende Probe zu prozessieren. Sie können beispielsweise im Rahmen von Amplifikationsreaktionen wie bspw. einer Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR) verwendet werden, um
10 Nukleinsäuren in vitro zu vervielfältigen. Die Probenbehältnisse dienen dabei der Aufnahme der die Nukleinsäuren umfassenden Probe.

Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl unterschiedlicher Probenbehältnisse bekannt, die im Rahmen von entsprechenden biotechnologischen Verfahren wie
15 beispielsweise der PCR regelmäßig als Einwegprodukte verwendet werden. Die Probenbehältnisse werden dabei zunächst mit der Probe befüllt, dann luftdicht verschlossen und schließlich dem PCR-Prozess zugeführt. An das Verschließen der Probenbehältnisse werden dabei hohe Anforderungen gestellt. Zum einen müssen die Probenbehältnisse zuverlässig dicht verschlossen werden, um das Ergebnis des PCR-
20 Prozesses nicht durch den Ein- und Austritt von Probenmaterial oder durch ungewollte Druckänderung zu beeinträchtigen. Zum anderen werden im Rahmen eines PCR-Prozesses regelmäßig eine Vielzahl von Proben und somit von Probenbehältnissen

verwendet, die befüllt und verschlossen werden müssen. Dies sollte daher möglichst automatisiert erfolgen. Weiterhin müssen die Probenbehältnisse kostengünstig herstellbar sein, insbesondere weil sie in großer Anzahl benötigt werden und als Einwegprodukte zum Einsatz kommen.

5

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

10

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

15

Ausgehend von diesem Stand der Technik lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein System aus einem Probenbehältnis und einer Vorrichtung anzugeben, das ein sicheres automatisiertes Verschließen des Probenbehältnisses gewährleistet.

20

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gemäß dem unabhängigen Patentanspruch 1 sowie durch ein System aus einer solchen Vorrichtung und einem Probenbehältnis gemäß dem unabhängigen Patentanspruch 12 gelöst. Gegenstand des unabhängigen Patentanspruchs 16 ist ein Vorratsbehälter, der in Verbindung mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß Patentanspruch 1 zum Einsatz kommen soll. Vorteilhaft Weiterbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung, des erfindungsgemäßen Systems und des erfindungsgemäßen Vorratsbehälters sind Gegenstand der jeweiligen abhängigen Patentansprüche und ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Erfindung.

25

30

Das erfindungsgemäße System umfasst ein Probenbehältnis, das ein Gehäuse aufweist, das einen Probenraum zur Aufnahme einer Probe ausbildet und zumindest eine kreisförmige Öffnung aufweist, die sich kanalförmig in den Probenraum erstreckt. Das Probenbehältnis kann mittels eines kugelförmigen Verschlusselements verschlossen werden, wobei der Durchmesser des Verschlusselements den Durchmesser des Öffnungskanals in zumindest einem (Verschluss-)Abschnitt nur so weit übersteigt, dass eines der Verschlusselemente mit seinem größten Umfang in dem Verschlussabschnitt kraftschlüssig fixierbar ist.

35

40

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

Bei dem Probenbehältnis des erfindungsgemäßen Systems bewirkt das kugelförmige Verschlusselement in Verbindung mit dem Gehäuse des Probenbehältnisses somit nicht nur die Abdichtung sondern es wird auch ohne zusätzliche Haltemittel, beispielsweise einen Verschlussstopfen, wie er von dem Probenbehältnis der EP 0 449 425 A2 bekannt ist, prozesssicher fixiert. Ein solches Probenbehältnis kann demnach auf einfache Weise automatisiert verschlossen werden, indem das Verschlusselement lediglich in geeigneter Weise in den Öffnungskanal des Gehäuses eingetrieben wird.

Zum Verschließen eines solchen Probenbehältnisses weist das erfindungsgemäße System eine Vorrichtung auf, die einen Vorratsbehälter für eine Mehrzahl von kugelförmigen Verschlusselementen sowie Ausstoßmittel zum Ausstoßen eines der Verschlusselemente durch eine Austrittsöffnung eines Gehäuses der Vorrichtung umfasst. Zum Verschließen des Probenbehältnisses wird somit eines der kugelförmigen Verschlusselemente mittels der Ausstoßmittel der Vorrichtung in den Öffnungskanal des Gehäuses des Probenbehältnisses getrieben und dort kraftschlüssig fixiert.

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind Mittel vorgesehen, die die von dem Ausstoßmittel (vorzugsweise Stößel) auf das Verschlusselement ausgeübten Kräfte begrenzen. Diese können dazu dienen, die Belastung des Verschlusselements bzw. des damit belasteten Gehäuses eines Probenbehältnisses zu begrenzen. Insbesondere können dadurch geringere Anforderungen an die Vorschubsteuerung

des Stößels gestellt werden, da ein zu großer Hub des Stößels durch die Kraftbegrenzung kompensiert und somit ein zu weites Eintreiben des Verschlusselements in den Öffnungskanal des Probenbehältnisses vermieden werden kann.

5

Die Mittel zur Kraftbegrenzung können vorzugsweise als (mindestens eine) Feder ausgebildet sein, die beispielsweise zwischen dem Stößel und den Antriebsmitteln, die die periodische Bewegung des Stößels bewirken, angeordnet ist. Ein zu großer Hub des Stößels kann dann durch eine elastische Deformation der Feder kompensiert werden. Selbstverständlich besteht aber auch die Möglichkeit, die Feder an einer beliebigen Stelle des Kraftflusses zwischen den Antriebsmitteln und der Abstützung des Probenbehältnisses anzuordnen. Beispielsweise kann das Probenbehältnis federnd in einer Aufnahme gelagert sein oder die Aufnahme ist entsprechend federnd gelagert. Die Feder ist vorzugsweise vorgespannt in die Vorrichtung integriert, um ein Ansprechen erst bei der Überschreitung einer definierten Kraft erfolgen zu lassen.

10

15

Andererseits ist natürlich auch möglich, die Krafteinleitung von dem Ausstoßmittel auf das Verschlusselement durch eine elektronische Steuerung der Ausstoßbewegung zu kontrollieren.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform der Vorrichtung zum Verschließen kann vorgesehen sein, dass die Ausstoßmittel einen Stößel umfassen. Dies ermöglicht auf konstruktive einfache Art eines der Verschlusselemente in den Öffnungskanal des Probenbehältnisses einzutreiben.

25

30

Da vorzugsweise vorgesehen ist, die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Verschließen von einer Vielzahl von Probenbehältnissen in kurzer Taktung zu verwenden, kann bevorzugt vorgesehen sein, den Stößel mittels geeigneter Antriebsmittel in einer periodischen (Hin-und-her-)Bewegung anzutreiben. Die Vorrichtung sollte dann in Kombination mit einer Einrichtung verwendet werden, die in einer der periodischen Bewegung des Stößels entsprechenden Taktung entweder der erfindungsgemäßen Vorrichtung die einzelnen zu verschließenden Probenbehältnisse zuführt oder die erfindungsgemäße Vorrichtung nacheinander die einzelnen Probenbehältnisse abfahren lässt.

35

Die Antriebsmittel zum periodischen Bewegen des Stößels können vorzugsweise einen Rotationsantrieb aufweisen, der über ein Getriebe mit dem Stößel verbunden ist, um die Rotationsbewegung des Rotationsantriebs in die periodische Translationsbewegung des Stößels zu übersetzen.

40

In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Rotationsantrieb hierfür eine Antriebsscheibe aufweisen, an der dezentral ein Bolzen angeordnet ist, der in einem Langloch des Stößels oder eines mit dem Stößel verbundenen Führungselements geführt ist, wobei die Ausrichtung des Langlochs nicht-parallel (auch nicht-koaxial) zur Bewegungsrichtung ist. Dadurch kann auf konstruktiv einfache Weise die Rotationsbewegung der Antriebsscheibe in eine periodische Translationsbewegung des Stößels übersetzt werden. Für einen Antrieb des Stößels in einer periodischen Translationsbewegung kann dadurch auf kostengünstig am Markt erhältliche Rotationsantriebe (insbesondere Elektrorotationsmotoren) zurückgegriffen werden. Selbstverständlich ist es auch möglich, eine beliebige andere Verbindung zwischen der Antriebsscheibe und dem Stößel bzw. dem Führungselement des Stößels vorzusehen.

Die Antriebsmittel können selbstverständlich auch auf beliebig andere Art, beispielsweise durch ein Kniehebel-Getriebe oder einen (beliebigen) Linearmotor, beispielsweise in Form eines in einer elektrisch beaufschlagten Spule beweglich geführten Tauchankers („Solenoid“), ausgebildet werden

Um einen reibungslosen Betrieb der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu erreichen und insbesondere um sicherzustellen, dass von dem Stößel jeweils nur ein Verschlusselement mitgenommen und in den Öffnungskanal des Gehäuses eines Probenbehältnisses eingetrieben wird, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung vorzugsweise eine Vereinzelsingeinrichtung umfassen. Diese kann vorzugsweise einen Zuführkanal umfassen, in dem die Verschlusselemente hintereinander angeordnet sind und über den diese nacheinander einer in der Bewegungsbahn des Stößels liegenden Übergabeposition zugeführt werden. Die Bewegung der Verschlusselemente in dem Zuführkanal kann dabei schwerkraftbeaufschlagt erfolgen. Alternativ oder zusätzlich können auch beliebige andere Transportmittel, beispielsweise Mittel zur Ausübung von Vibrationen oder Drucklufttransportmittel eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann weiterhin ein Sperrelement aufweisen, das die vereinzelt Verschlusselemente in der Übergabeposition temporär fixiert. Die Fixierung des jeweiligen Verschlusselements durch das Sperrelement wird vorzugsweise dann erst freigegeben, wenn der Stößel dieses mitnimmt. Dies kann auf einfache Weise mittels eines federbelasteten oder federnd aufgehängten Sperrelements erreicht werden, das bei der Überschreitung einer von dem Stößel auf das Verschlusselement ausgeübten Kraft seitlich verdrängt wird, so dass die Bewegungsbahn des Verschlusselements freigegeben wird.

In einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist diese Unterstützungsmittel zur Unterstützung des Transports des

5 Verschlusselements aus dem Vorratsbehälter zu den Ausstoßmitteln auf. Diese können vorzugsweise vibrierend und/oder pneumatisch wirken. Die Unterstützungsmittel können den Transport in Alleinstellung bewirken oder nur unterstützen, beispielsweise in Verbindung mit einem schwerkraftbeaufschlagten Transport ausüben.

10 Vorzugsweise kann vorgesehen sein, den Stößel auswechselbar in die Vorrichtung zu integrieren. Eine solche Ausgestaltung ist insbesondere bei einer Verwendung zum Verschließen von Probenbehältnissen für ein biotechnologisches Verfahren, wie bspw. einen PCR-Prozess sinnvoll, da dort besondere Anforderungen an die Sterilität gestellt werden. Die auswechselbare Integration des Stößels in die Vorrichtung ermöglicht somit eine einfache und kostengünstige Wartung zur Erfüllung der Sterilitätsanforderungen bei solchen Anwendungen. Alternativ oder zusätzlich dazu kann der Stößel auch mit einem auswechselbaren (Oberflächen-)Bezug versehen sein. 15 Diese Ausführungsform kann ermöglichen, die Anforderung an die Sterilität des Systems mit – im Vergleich zu einem auswechselbaren Stößel - geringeren Kosten zu erfüllen.

20 Vorzugsweise weist die Vorrichtung zumindest einen Sensor zur Erfassung des Ausstoßes eines Verschlusselements, des Füllstands des Vorratsbehälters und/oder der von dem Stößel auf das jeweilige Verschlusselement ausgeübten Kraft auf. Ein solcher Sensor ermöglicht eine Überwachung und Dokumentation des Verschließprozesses.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Systems kann vorgesehen sein, die Kontaktfläche des Stößels, die beim Ausstoßen mit dem Verschlusselement in Kontakt kommt, größer als die außenseitige Querschnittsfläche des Öffnungskanals des Gehäuses des Probenbehältnisses auszubilden. Dadurch kann der den Öffnungskanal umgebende Abschnitt des Gehäuses als (Maximal-) 30 Anschlag für den Stößel dienen, wodurch verhindert werden kann, dass das Verschlusselement weiter als vorgesehen in den Öffnungskanal des Gehäuses eingetrieben wird. Zudem kann durch die relativ große Fläche des Stößels sichergestellt werden, dass ein sicheres Verschließen auch bei einer relativ ungenauen Positionierung der Vorrichtung relativ zu dem Gehäuse des Probenbehältnisses 35 erreicht werden kann. Diese Ausführungsform sollte vorzugsweise mit Mitteln zur Begrenzung für die von dem Ausstoßmittel auf das Verschlusselement ausgeübten Kräfte kombiniert werden, um eine Beschädigung des Probenbehältnisses zu vermeiden.

40 Das erfindungsgemäße System kann weiterhin einen Sensor aufweisen, der die Position des Verschlusselements in dem Gehäuse des Probenbehältnisses ermitteln

kann. Auch dies kann zur Überprüfung und Dokumentation des Verschließvorgangs sinnvoll oder erforderlich sein. Eine Möglichkeit hierzu kann darin bestehen, das Gehäuse des Probenbehältnisses zumindest in einem Abschnitt des Verschlussabschnitts optisch transparent auszubilden, wobei der Sensor Mittel zur Detektion des Brechungsindex des Gehäusewerkstoffs in dem transparenten Abschnitt umfasst. Die Funktion des Sensors kann demnach darauf beruhen, eine Veränderung des Brechungsindex festzustellen, die sich dadurch ergibt, dass sich bei einem Übergang des Lichts von einem ersten Feststoff (Wand des Öffnungskanals an der Stelle, an der das Verschlusselement positioniert ist) zu einem zweiten Feststoff (Verschlusselement) keine Totalreflexion an der Innenwand des Öffnungskanals einstellt, während sich bei einem Übergang von einem Feststoff (Wand des Öffnungskanals) zu Luft (oder einem anderen Gas) an der Innenwand eine teilweise Spiegelung einstellt.

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

Ein Vorratsbehälter zur Verwendung in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung weist ein Gehäuse und eine innerhalb des Gehäuses angeordnete Führungs- und/oder Lagereinrichtung auf, in der eine Mehrzahl von kugelförmigen Verschlusselementen aneinandergereiht angeordnet sind.

Vorzugsweise kann die Führungs- und Lagereinrichtung einen spiralförmig verlaufenden Führungs- und Lagerkanal aufweisen.

Weiterhin bevorzugt kann vorgesehen sein, dass das Gehäuse des Vorratsbehälters eine Befüllöffnung aufweist, die nach dem Befüllen des Vorratsbehälters mit den Verschlusselementen unlösbar verschlossen wird. Ein solcher Vorratsbehälter ist demnach erfindungsgemäß bevorzugt als Einwegprodukt vorgesehen, was insbesondere aus Sterilitätsgründen vorteilhaft sein kann. Unter diesem Gesichtspunkt kann auch vorgesehen sein, dass das Ausstoßmittel (insbesondere der Stößel) in den als Einwegprodukt vorgesehenen Vorratsbehälter integriert ist.

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

In den Zeichnungen zeigt:

- 5 Fig. 1: ein Probenbehältnis eines erfindungsgemäßen Systems;
Fig. 2: einen Ausschnitt des Probenbehältnisses der Fig. 1 in einer geschnittenen Seitenansicht ;
Fig. 3: einen weiteren Ausschnitt des Probenbehältnisses der Fig. 1 in einer geschnittenen Seitenansicht;
10 Fig. 4: das Einbringen des Verschlusselements in das Probenbehältnis gemäß den Fig. 1 bis 3 mittels eines Stößels in einer ersten Ausführungsform;
Fig. 5 und 6: das Einbringen eines Verschlusselements in ein Probenbehältnis gemäß Fig. 1 mittels eines Stößels in einer zweiten Ausführungsform;
15 Fig. 7a: den Kraftverlauf beim Einbringen von Verschlusselementen in Probenbehältnisse gemäß den Fig. 1 bis 3 unter Verwendung eines Stößels gemäß Fig. 4;
Fig. 7b: den Kraftverlauf beim Einbringen von Verschlusselementen in Probenbehältnisse gemäß den Fig. 1 bis 3 unter Verwendung eines Stößels gemäß den Fig. 5 und 6;
20 Fig. 8a und 8b: ein Probenbehältnis eines erfindungsgemäßen Systems in einer zweiten Ausführungsform in zwei unterschiedlichen Schnittdarstellungen;
Fig. 9a und 9b: ein Probenbehältnis eines erfindungsgemäßen Systems in einer dritten Ausführungsform;
25 Fig. 10: ein Probenbehältnis eines erfindungsgemäßen Systems in einer vierten Ausführungsform;
Fig. 11: ein Vorratsbehälter einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum automatischen Verschließen von Probenbehältnissen in einer ersten Ausführungsform;
30 Fig. 12: eine Verschließeinheit einer Vorrichtung zum automatisierten Verschließen von erfindungsgemäßen Probenbehältnissen;
Fig. 13: eine Prinzipzeichnung zur Funktionsweise der Verschließeinheit gemäß der Fig. 12;
Fig. 14: eine isometrische Ansicht eines Vorratsbehälters einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum automatischen Verschließen von Probenbehältnissen in einer zweiten Ausführungsform;
35 Fig. 15: den Vorratsbehälter gemäß Fig. 14 in Kombination mit einer Verschließeinheit in einem Längsschnitt;
Fig. 16: den Vorratsbehälter gemäß Fig. 14 in Kombination mit einer alternativen Verschließeinheit in einem Längsschnitt;
40

- Fig. 17: die Integration der Komponenten gemäß Fig. 11 und 12 in eine automatisierte Verschließvorrichtung;
- Fig. 18: die Integration der automatisierten Verschließvorrichtung gemäß Fig. 17 in eine Vorrichtung zur Durchführung einer PCR;
- 5 Fig. 18: in einer schematischen Darstellung eine alternative Zuführung von Verschlusselementen zu einer Vorrichtung zum automatisierten Verschließen von erfindungsgemäßen Probenbehältnissen; und
- Fig. 20a bis 20f: Gegenüberstellungen eines „normalen“ zu abweichenden Kraftverläufen, hervorgerufen durch verschiedene Ursachen.

L0

Die Fig. 1 zeigt ein erfindungsgemäßes Probenbehältnis 1 in einer ersten Ausführungsform. Das Probenbehältnis 1 weist ein Gehäuse 2 auf, das in einem ersten (Kopfabschnitt 3) und einem zweiten (Mittelabschnitt 4) Abschnitt mit einer weitgehend zylindrischen Mantelfläche ausgebildet ist. Die Mantelfläche weist lediglich eine geringe

15 konische Verjüngung auf, die dazu dient, das aus Kunststoff bestehende Gehäuse 2 nach dem Spritzgießen leichter entformen zu können. An dem dem Kopfabschnitt 3 gegenüberliegenden Ende des Mittelabschnitts 4 schließt sich ein Endabschnitt 5 an, in dem sich das Gehäuse 2 verjüngt und somit im weiteren Sinne spitz zulaufend ausgebildet ist. In dem Endabschnitt 5 ist das Gehäuse 2 aus einem (optisch)

20 transparenten Werkstoff ausgebildet, das die Verwendung optischer Messelemente im Rahmen eines biotechnologischen Verfahrens, wie bspw. eines PCR-Prozesses, in dem das Probenbehältnis 1 zum Einsatz kommen soll, ermöglicht.

25

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

30

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

35

40

In dem Kopfabschnitt 3 des Gehäuses 2 ist ein Öffnungskanal ausgebildet, der es ermöglicht, das Probenbehältnis 1 mit der zu untersuchenden Probe zu befüllen. Nach dem Befüllen wird der Probenraum durch das Einbringen eines kugelförmigen Verschlusselements 8 in erfindungsgemäßer Art und Weise verschlossen. Die Verschlusswirkung, d.h. sowohl das Abdichten als auch das Fixieren des Verschlusselements 8 in dem Öffnungskanal wird dadurch bewirkt, dass der größte Außendurchmesser des Verschlusselements 8 geringfügig größer ist als der

Öffnungskanal in einem definierten Abschnitt (Verschlussabschnitt 11) (vgl. Fig. 2) und das Verschlusselement 8 somit klemmend in dem Öffnungskanal fixiert ist. .

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

15 Die Kraft ist so hoch bemessen, dass es zu einer Deformation sowohl des Gehäuses 2 im Bereich des Kopfabschnitts 3 als auch des Verschlusselements 8 selbst kommt, die ermöglicht, dass das Verschlusselement 8 den ersten Vorsprung 10 passiert und bis in den Verschlussabschnitt 11 des Öffnungskanals geschoben wird. Dort wird das Verschlusselement 8 durch seinen größeren (maximalen) Durchmesser im Vergleich
20 zu dem Durchmesser des Öffnungskanals in dem Verschlussabschnitt 11 kraftschlüssig fixiert, d.h. geklemmt. Die Kräfte werden dabei durch eine (weitgehend elastische) Deformation des Gehäuses 2 im Bereich des Verschlussabschnitts 11 sowie des Verschlusselements 8 erreicht. Durch die symmetrische kraftschlüssige
25 Fixierung des kugelförmigen Verschlusselements 8 im Bereich seines größten Querschnitts weisen die Reaktionskräfte, die von der Wand des Öffnungskanals auf die Kugel – und andersherum - wirken, keine Komponente in längsaxialer Richtung des Gehäuses auf. Dadurch wird das Verschlusselement 8 nach dem Einbringen in den Verschlussabschnitt 11 sicher gehalten, sofern nicht erhebliche äußere Kräfte in
30 längsaxialer Richtung des Gehäuses 2 darauf einwirken.

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

40 Weiterhin dient dieser Vorsprung 10 dazu, einen beim Einbringen des Verschlusselements 8 charakteristischen Kraftverlauf zu erzeugen, anhand dessen ein

tatsächliches Einbringen des Verschlusselements 8 bis in den Verschlussabschnitt 11 detektiert werden kann (in der Art eines Einrastens).

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

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

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

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

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

Die Fig. 7b zeigt einen entsprechenden exemplarischen Kraftverlauf für die Benutzung eines Stößels gemäß den Fig. 5 und 6. Der Kraftverlauf entspricht in den Abschnitten (a) und (d) sowie dazwischen noch demjenigen der Fig. 7a. Nach dem Abschnitt (d) erfolgt dann ein Kraftanstieg (h), der noch stärker ausfällt als bei dem Verlauf gemäß der Fig. 7a. Dieser ergibt sich durch das Auftreffen des Stößels 13 auf den Rand des Probenbehältnisses 1. Der Stößel 13 sollte dann nur noch einen relativ geringen Weg weiter bewegt werden, um eine Überbelastung des Probenbehältnisses 1 (oder des Stößels 13) zu vermeiden. Zur Steuerung des Hubs des Stößels kann der Kraftverlauf ausgewertet werden, so dass beispielsweise beim Erreichen des Endes des Abschnitts (h) ein (Kraft-)Grenzwert erreicht wird, der beispielsweise zu einem Abschalten eines Stößelantriebs führen kann. In der Fig. 7b ist in gestrichelter Linienführung auch der weitere Kraftverlauf dargestellt, der bis zu einem Bruch des Probenbehältnisses wegen Überbelastung führt. Dieser ist durch eine Fortsetzung des Abschnitts (h) gekennzeichnet (Abschnitt (i)), an dessen Ende der Bruch auftritt. Dieser ist durch einen direkten Abfall der Kraft auf ein Niveau nahe Null gekennzeichnet (Abschnitt (k)).

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

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

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

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

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

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

Die Verschließeinheit 17 umfasst einen in einem Gehäuse 18 angeordneten Elektromotor, über den eine Antriebsscheibe 19 rotierend antreibbar ist. Die Antriebsscheibe 19 ist dezentral mit einem Bolzen 20 versehen, der in einem Langloch 21 einer Stößelführung 22 geführt ist. Die Führung des Bolzens 20 in dem Langloch 21 übersetzt die Drehbewegung der Antriebsscheibe 19 in eine zyklische Aufwärts- und Abwärtsbewegung der Stößelführung 22 einschließlich eines daran befestigten Stößels 13, wie dies prinzipiell in der Figur 13 dargestellt ist. Bei jeder Abwärtsbewegung des Stößels 13 wird ein in einer Übergabeposition gehaltenes Verschlusselement 8 mitgenommen und über eine Austrittsöffnung der Verschließeinheit in den Öffnungskanal eines darunter angeordneten Gehäuses 2 eines Probenbehältnisses 1

(in der Fig. 13 nicht dargestellt) gedrückt. Nach dem erneuten Hochfahren des Stößels 13 kann dann ein weiteres der hintereinander in einem Zuführkanal 23 zwischengelagerten Verschlusselemente 8 (schwerkraftbeaufschlagt) in die Übergabeposition rollen, wo dieses über ein federnd gelagertes Sperrelement 24 gehalten wird. Bei der darauf folgenden Abwärtsbewegung des Stößels 13 wird dann das nächste Verschlusselement 8 mitgenommen, wobei das Sperrelement 24 seitlich verdrängt wird, um die Austrittsöffnung freizugeben.

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

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

Die Fig. 15 zeigt die Verwendung des Vorratsbehälters gemäß der Fig. 14 in Kombination mit einer alternativen Verschiebeinheit 17a (nur teilweise dargestellt). Eine Besonderheit dieser Kombination ist die Verwendung von insgesamt zwei Stößeln, zum Einen dem in den Vorratsbehälter 15a integrierten Stößel 13a, der zum vereinzelt Ausgeben der Verschlusselemente 8 aus dem Vorratsbehälter dient, wodurch diese auf ein darunter liegendes Probenbehältnis 1 gelegt werden. Ein

zweiter, in die Verschießeinheit 17a integrierter Stößel 13 dient dagegen dazu, das zuvor auf ein (anderes) Probenbehältnis 1 gelegtes Verschlusselement 8 in den Verschlussabschnitt des Öffnungskanals dieses Probenbehältnisses zu treiben. Der wesentliche Vorteil der Verwendung von zwei Stößeln liegt in einer verbesserten Hygiene, wenn der Vorratsbehälter 17a einschließlich des Stößels 13a als Einwegbehälter zum Einsatz kommt, der somit nach der Benutzung entsorgt wird.

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

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

Die Verschießeinheiten 17, 17a, 17b und Vorratsbehälter 15, 15a können in eine automatische Verschießvorrichtung 25 integriert werden, wie sie in der Figur 17 dargestellt ist. Dort ist die Einheit aus Verschießeinheit 17 und Vorratsbehälter 15 über einen Linearantrieb 26 entlang einer ersten Achse (in Querrichtung) verfahrbar.

Die automatische Verschießvorrichtung gemäß der Figur 17 ist wiederum so in eine Vorrichtung zur Durchführung eines PCR-Prozesses gemäß Figur 18 integrierbar, dass

- 17 -

5 die gesamte Verschließvorrichtung 25 über einen zweiten Linearantrieb 27 zu einer zweiten Achse (in Längsrichtung), die senkrecht zu der ersten Achse (der Verfahrachse des Linearantriebs 26 der Verschließvorrichtung) ausgerichtet ist, verfahrbar ist. Die Verfahrbarkeit der Einheit aus Verschließeinheit 17 und
10 Vorratsbehälter 15 in zwei senkrecht zueinander ausgerichteten Achsen ermöglicht, eine Vielzahl von Gehäusen 2 von Probenbehältnisse 1, die in mehreren Reihen in insgesamt drei Probenbehältnisträgern 7 positioniert sind, abzufahren und jeweils mit einem Verschlusselement 8 zu verschließen. Die korrekte Platzierung des
15 Verschlusselements 8 in den einzelnen Gehäusen 2 wird dabei mit Hilfe eines Laserdistanzsensors (nicht dargestellt) überprüft.

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

Patentansprüche:

- 5 1. Vorrichtung zum Verschließen eines Probenbehältnisses (1) mit einem kugelförmigen Verschlusselement (8), **gekennzeichnet durch** einen Vorratsbehälter (15) für eine Mehrzahl von kugelförmigen Verschlusselementen (8), Ausstoßmittel zum Ausstoßen eines der Verschlusselemente (8) durch eine Austrittsöffnung eines Gehäuses der Vorrichtung und Mittel zur Begrenzung der von den Ausstoßmitteln auf das Verschlusselement (8) ausgeübten Kräfte.
- 10 2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ausstoßmittel einen Stößel (13) umfassen.
3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2, **gekennzeichnet durch** Antriebsmittel zum periodischen Bewegen des Stößels (13).
4. Vorrichtung gemäß Anspruch 3, **gekennzeichnet durch** einen Rotationsantrieb, der über ein Getriebe mit dem Stößel (13) verbunden ist.
- 15 5. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** eine Vereinzelungseinrichtung zur vereinzelt Positionierung der Verschlusselemente (8) in einer Übergabeposition in der Bewegungsbahn des Stößels.
- 20 6. Vorrichtung gemäß Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vereinzelungseinrichtung einen Zuführkanal (23) umfasst, über den die Verschlusselemente (8) in die Übergabeposition transportiert werden.
7. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, **gekennzeichnet durch** ein Sperrelement (24) zur temporären Fixierung der vereinzelt Verschlusselemente (8) in der Übergabeposition.
- 25 8. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** vorzugsweise vibrierend und/oder pneumatisch wirkende Mittel zum Transportieren oder zur Unterstützung des Transports der Verschlusselemente (8) aus dem Vorratsbehälter (15) zu den Ausstoßmitteln.
- 30 9. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ausstoßmittel auswechselbar integriert sind.
10. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ausstoßmittel mit einem auswechselbaren Bezug versehen ist.

11. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** mindestens einen Sensor zur Erfassung des Ausstoßes eines Verschlusselements(8), des Füllstands des Vorratsbehälters (15) und/oder der von den Ausstoßmitteln auf das die Verschlusselemente (8) ausgeübten Kräfte.
- 5 12. System aus
- einer Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche und
 - einem Gehäuse (2) eines Probenbehältnisses (1), wobei das Gehäuse (2) einen Probenraum zur Aufnahme einer Probe ausbildet und zumindest eine kreisförmige Öffnung aufweist, wobei sich die Öffnung kanalförmig in den
- 10 Probenraum erstreckt und wobei der Durchmesser der Verschlusselemente (8) den Durchmesser des Öffnungskanals in zumindest einem (Verschluss-)Abschnitt (11) nur so weit übersteigt, dass eines der Verschlusselemente (8) mit seinem breitesten Umfang in dem Verschlussabschnitt (11) kraftschlüssig fixierbar ist.
- 15 13. System gemäß Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die mit den Verschlusselementen (8) in Kontakt kommende Kontaktfläche der Ausstoßmittel größer als die außenseitige Querschnittsfläche des Öffnungskanals des Probenbehältnisses (1) ist.
- 20 14. System gemäß Anspruch 12 oder 13, **gekennzeichnet durch** einen Sensor zur Detektion der Anwesenheit und/oder der Position des Verschlusselements (8) in dem Gehäuse (2) des Probenbehältnisses (1).
- 25 15. System gemäß Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gehäuse (2) des Probenbehältnisses (1) zumindest in einem Abschnitt des Verschlussabschnitts (11) optisch transparent ausgebildet ist und der Sensor Mittel zur Detektion des Brechungsindex des Gehäusewerkstoffs in dem transparenten Abschnitt umfasst.
- 30 16. Vorratsbehälter (15) mit einer Vielzahl von kugelförmigen Verschlusselementen (8) zur Verwendung in einer Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** ein Gehäuse (2) und eine innerhalb des Gehäuses (2) angeordnete Führungs- und/oder Lagereinrichtung, in der die Verschlusselemente (8) aneinandergereiht angeordnet sind.
- 35 17. Vorratsbehälter (15) gemäß Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Führungs- und Lagereinrichtung einen spiralförmig verlaufenden Führungs- und Lagerkanal aufweist.

18. Vorratsbehälter (15) gemäß Anspruch 16 oder 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gehäuse (2) eine Befüllöffnung aufweist, die nach dem Befüllen des Vorratsbehälters (15) mit den Verschlusselementen (8) unlösbar verschlossen wird.

5 19. Vorratsbehälter gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, **gekennzeichnet durch** integrierte Ausstoßmittel zum Ausstoßen eines der Verschlusselemente (8) durch eine Austrittsöffnung des Gehäuses (2).

10

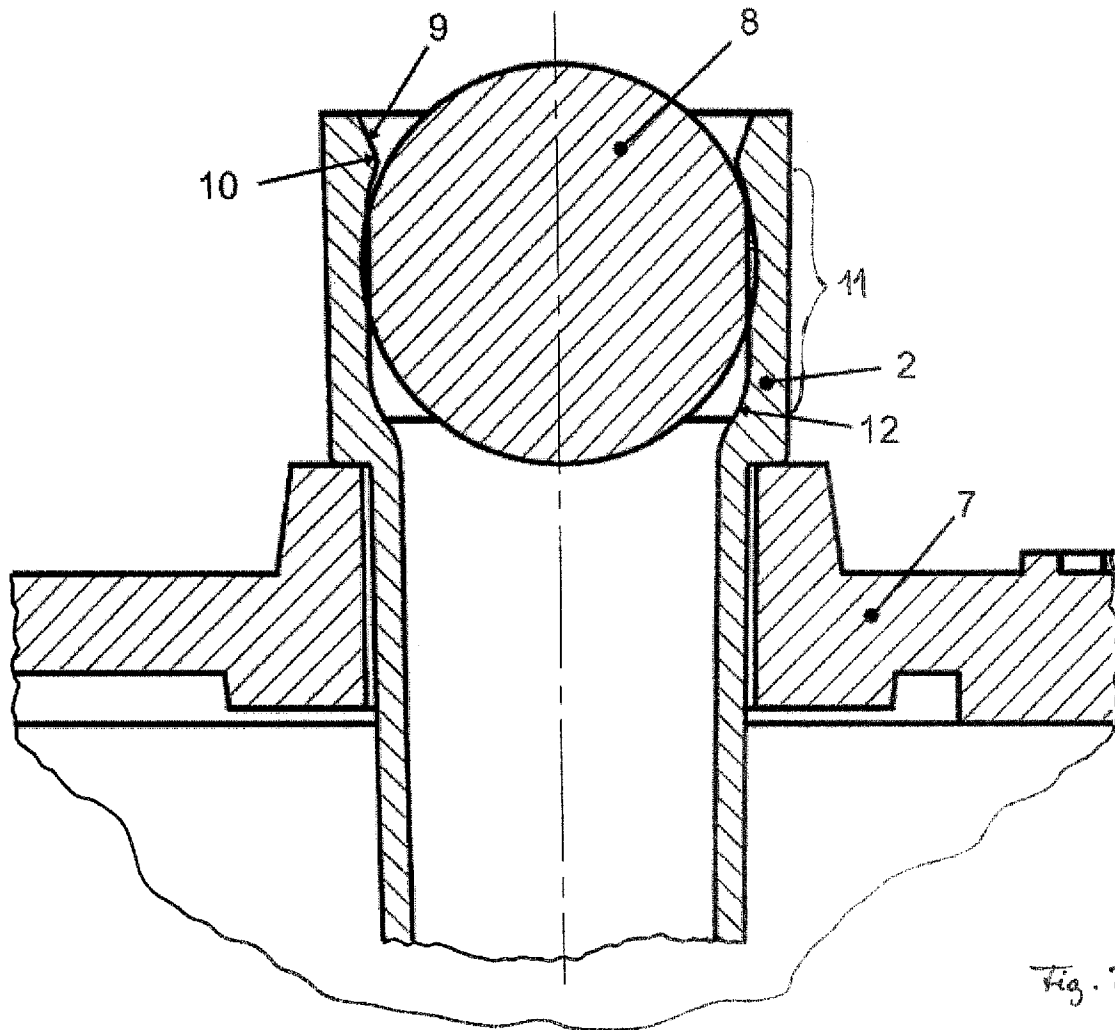
15

20

25



Fig. 1



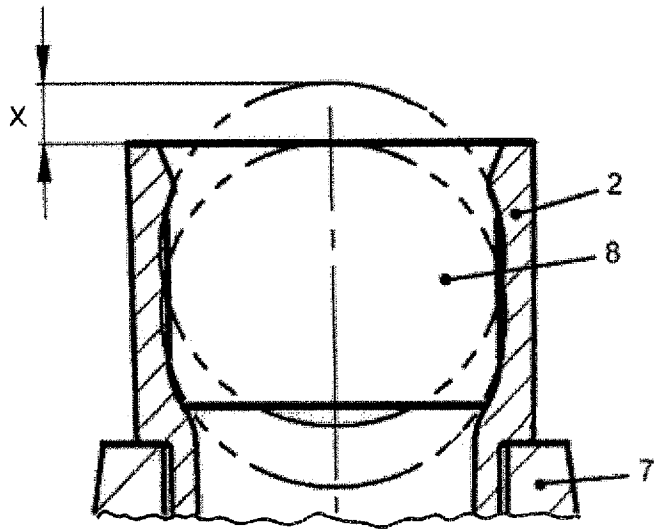


Fig. 3

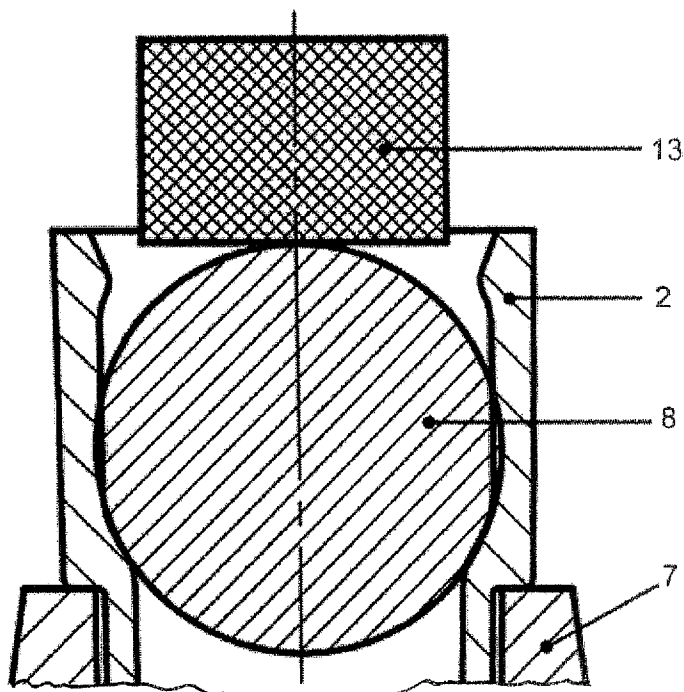


Fig. 4

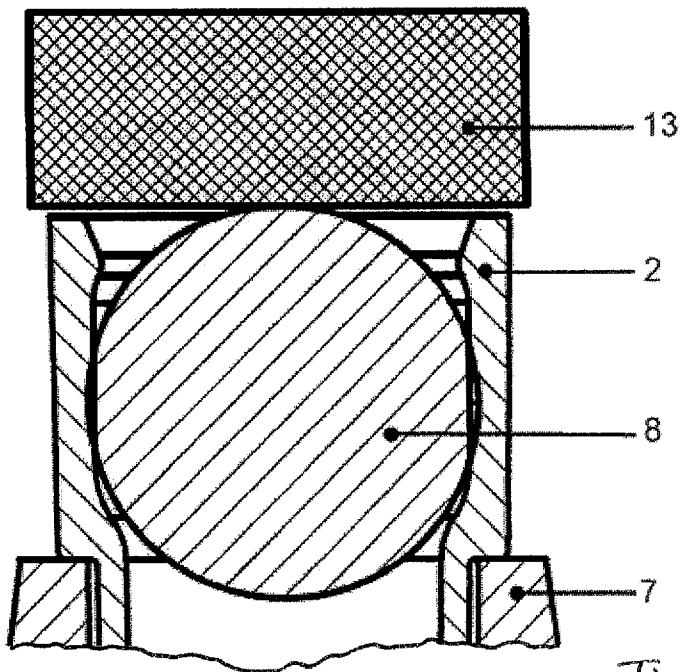


Fig. 5

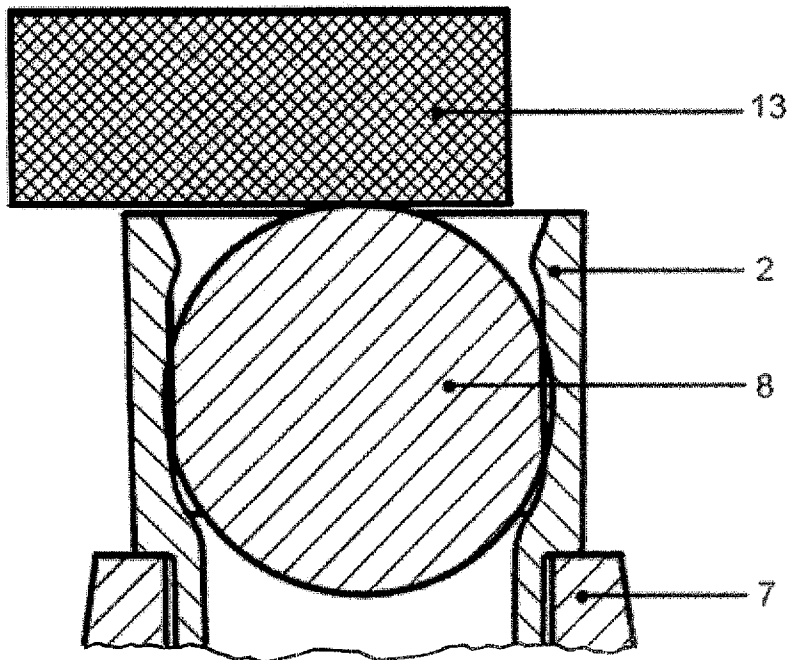


Fig. 6

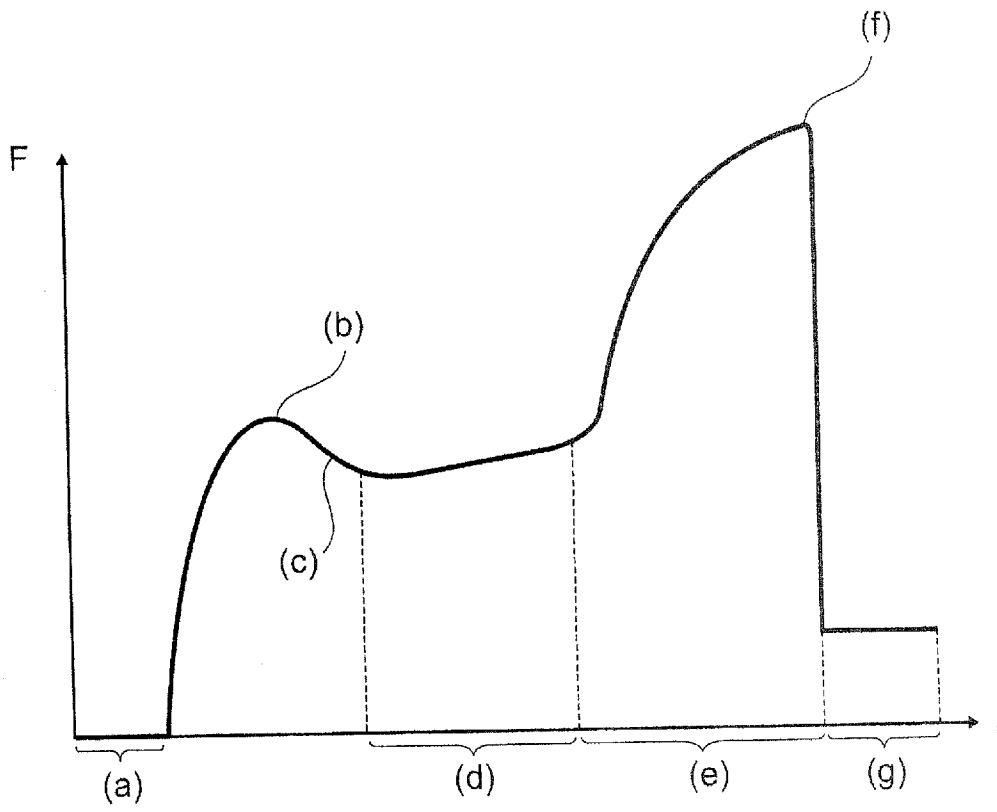


Fig. 7a

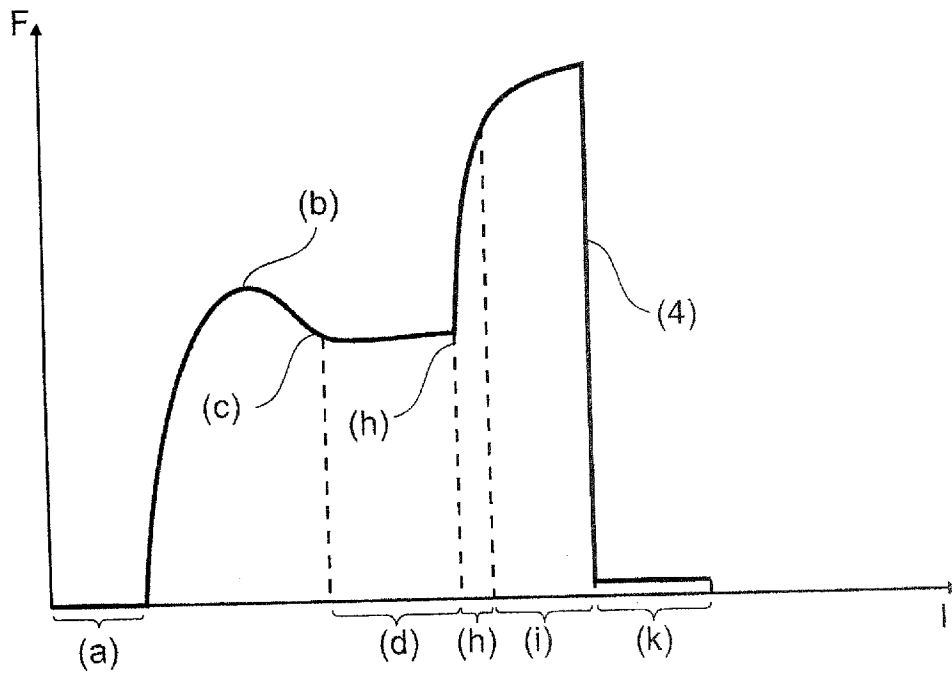


Fig. 7b

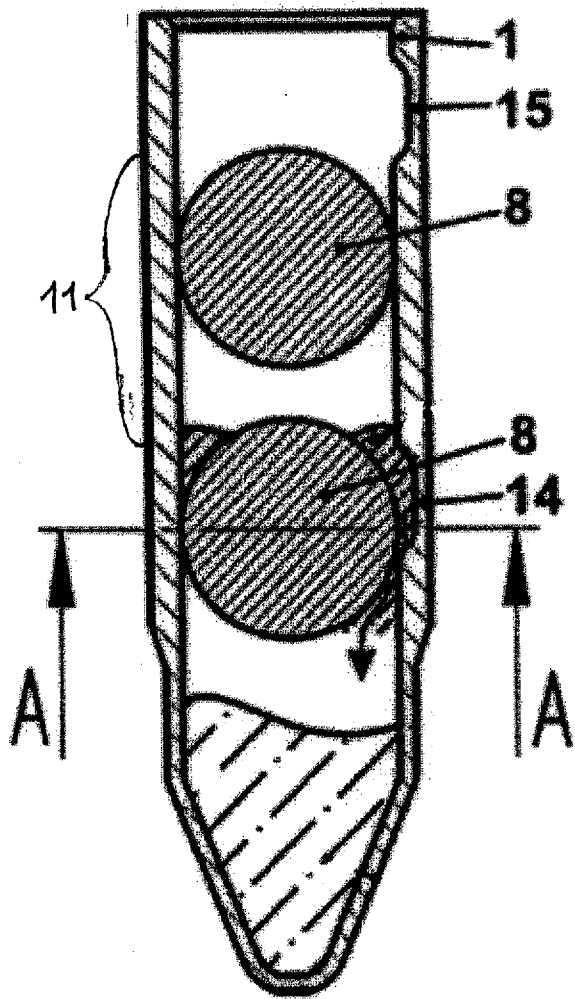


Fig. 8a

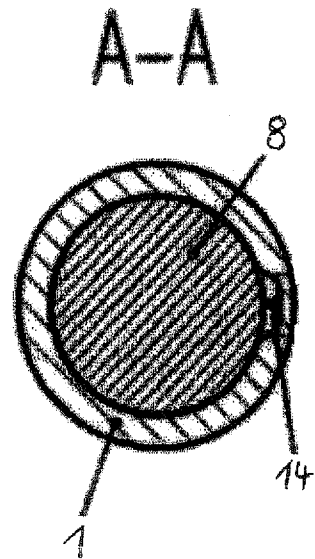


Fig. 8b

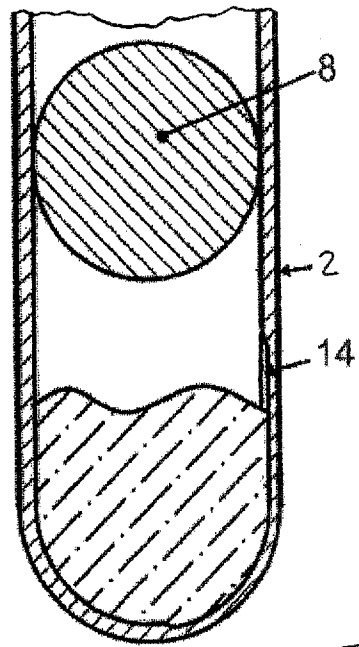


Fig. 9a

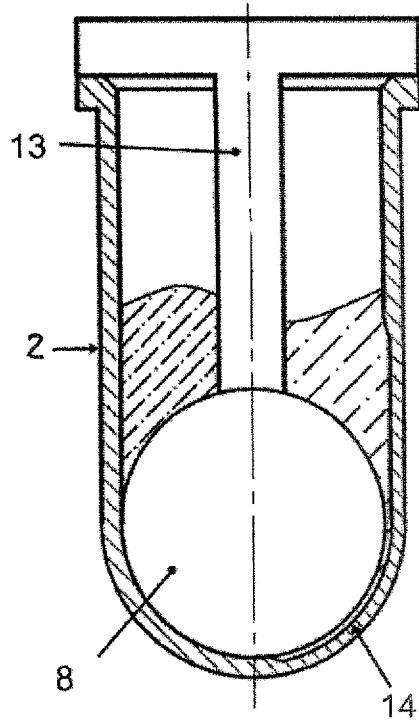


Fig. 9b

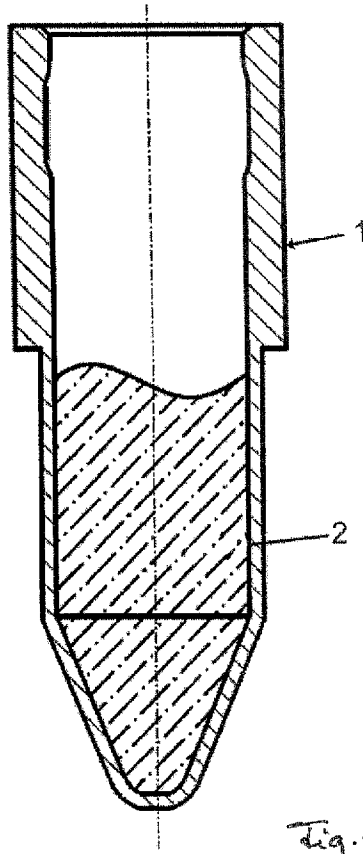


Fig. 10

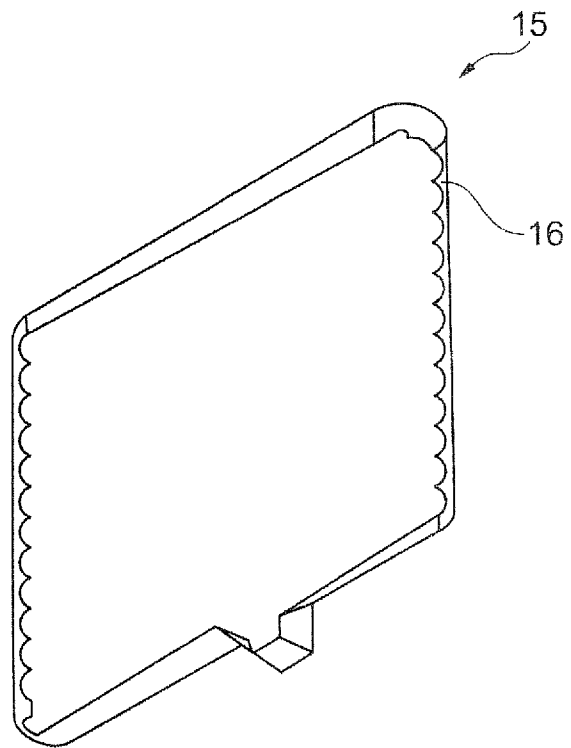


Fig. 11

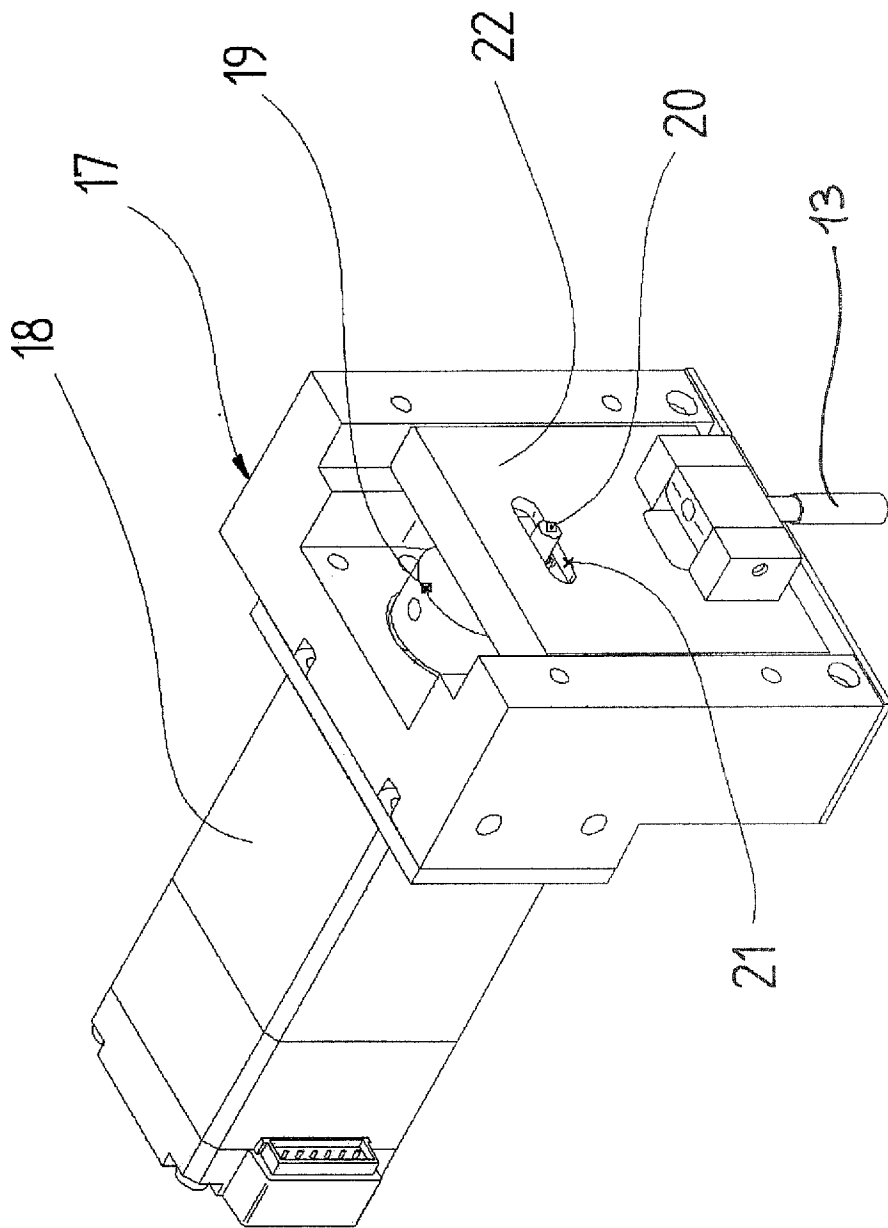


Fig. 12

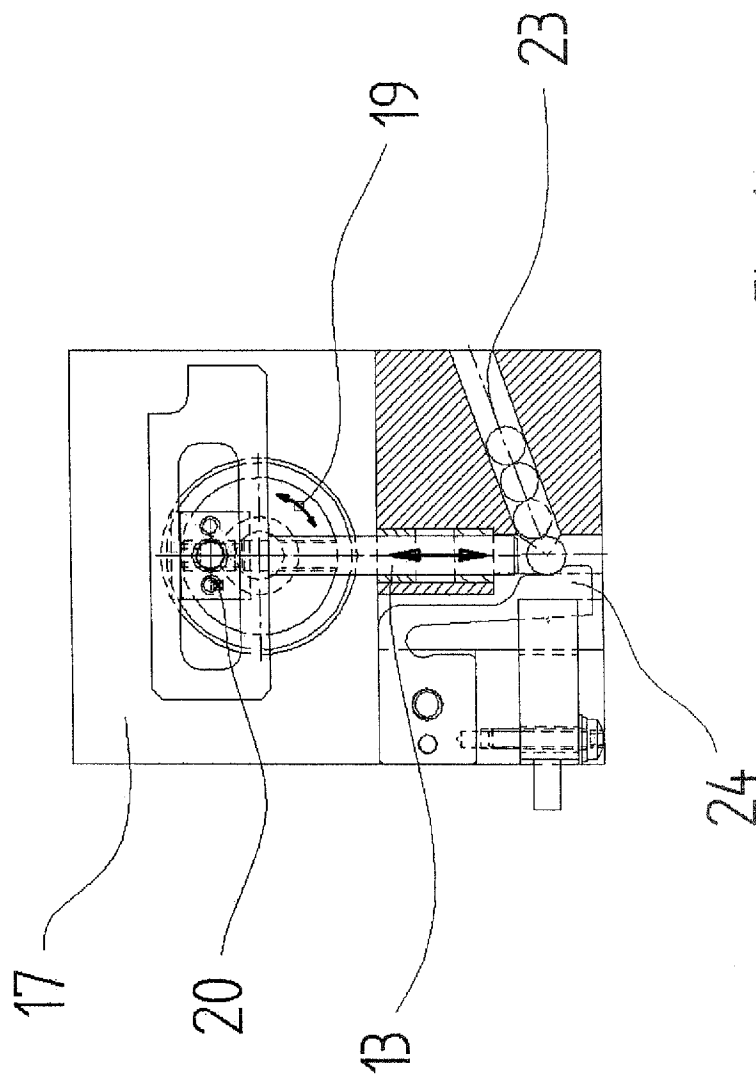


Fig. 13

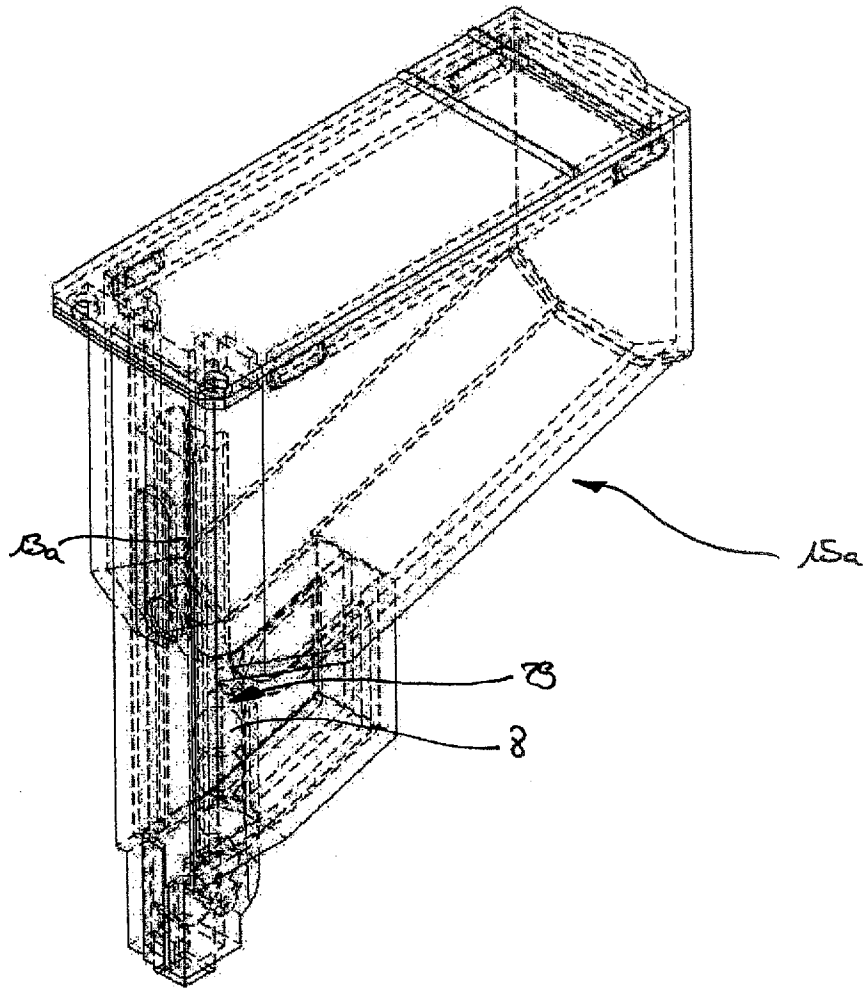
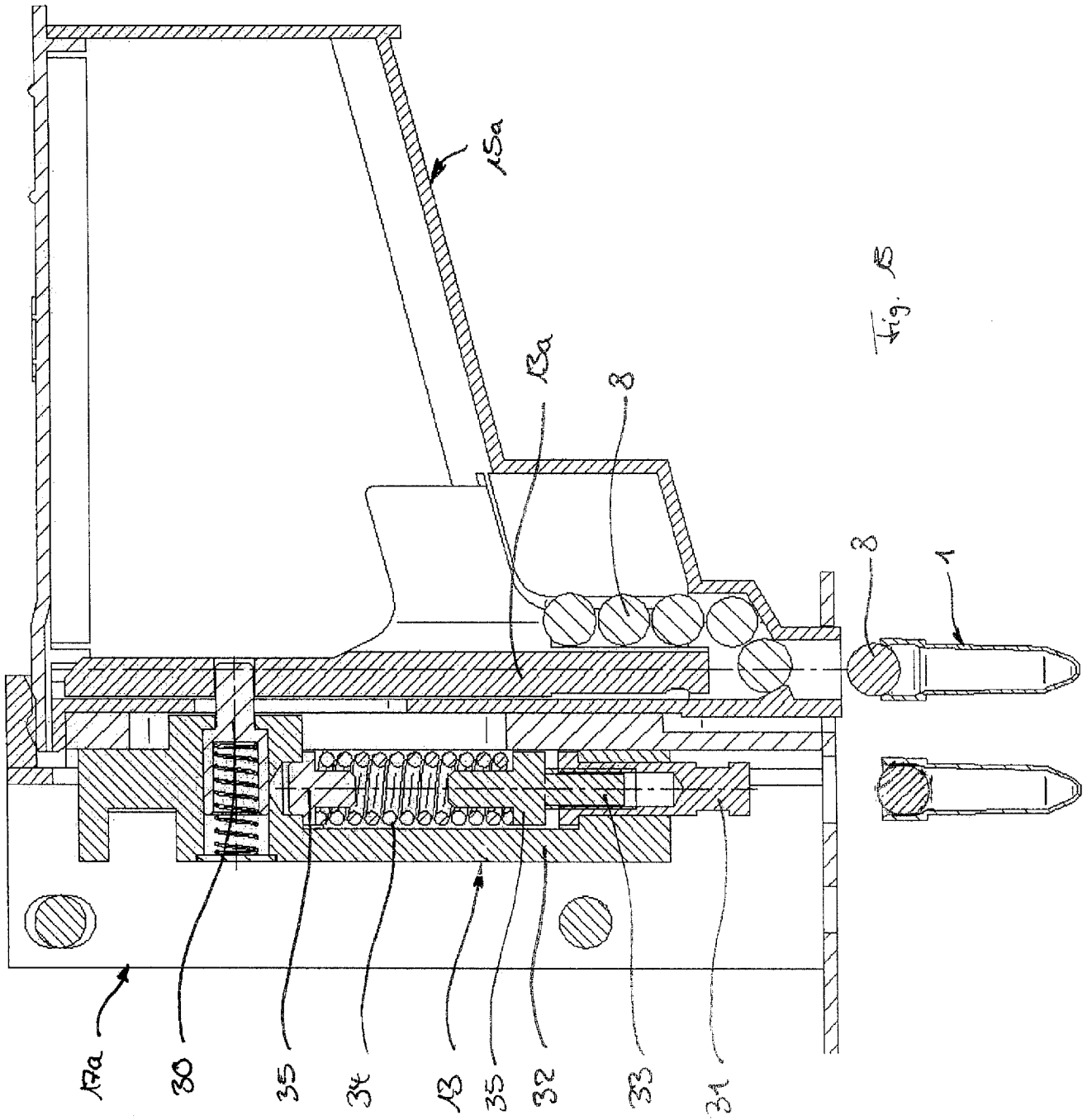


Fig. 14



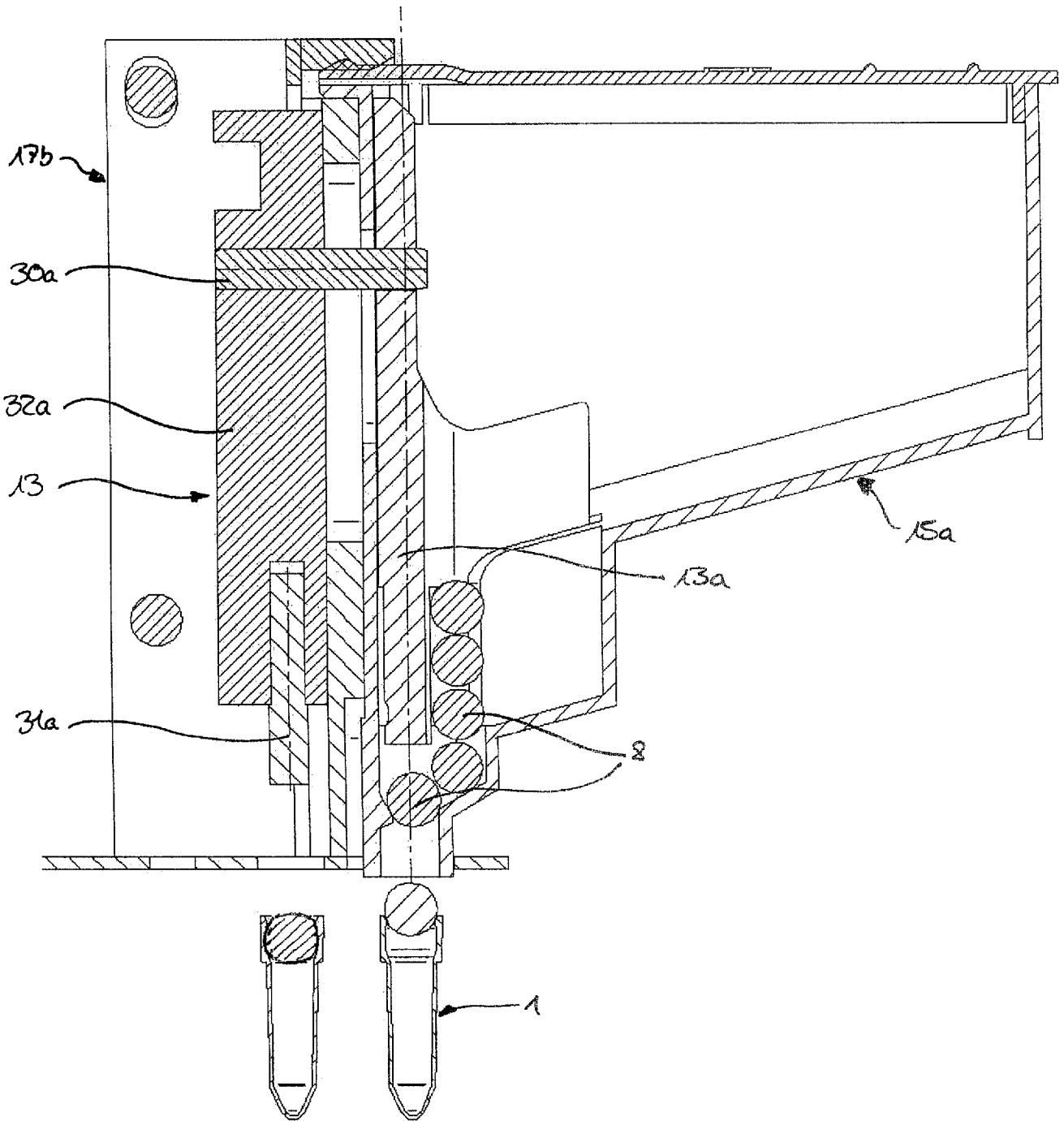


Fig. 16

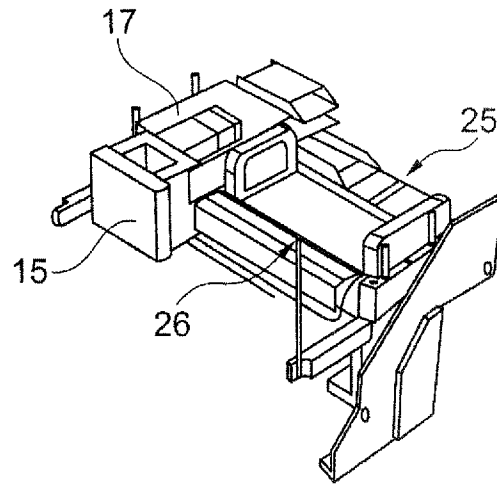


Fig. 17

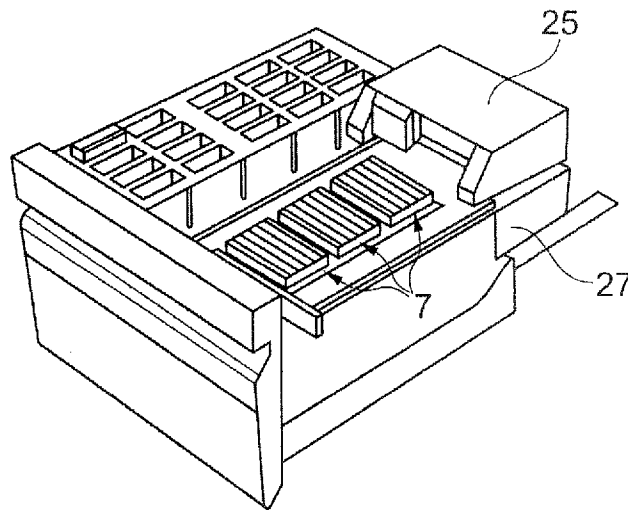


Fig. 18

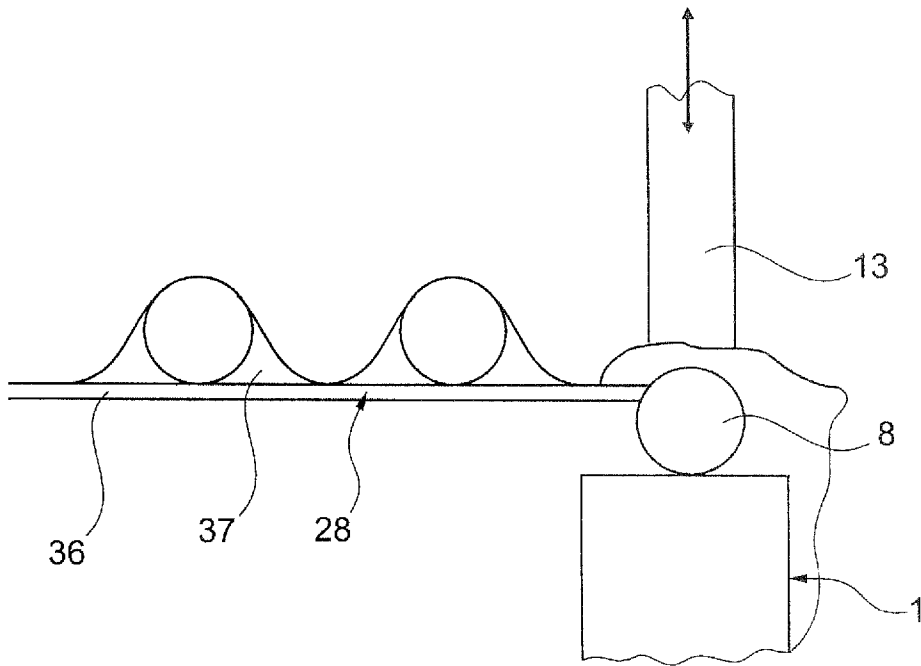


Fig. 19

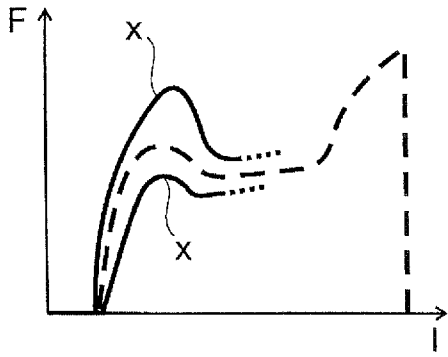


Fig. 20a

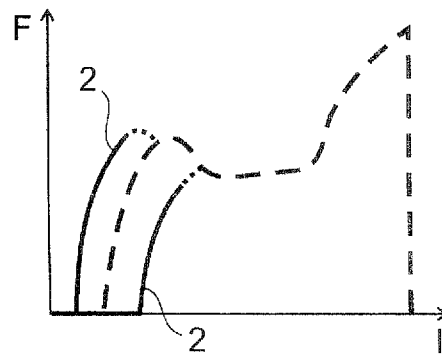


Fig. 20b

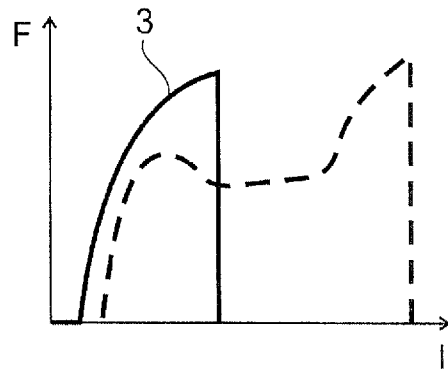


Fig. 20c

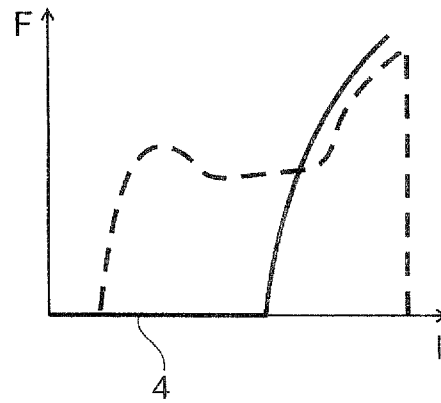


Fig. 20d

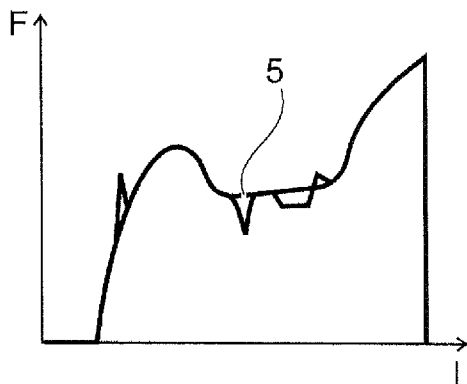


Fig. 20e

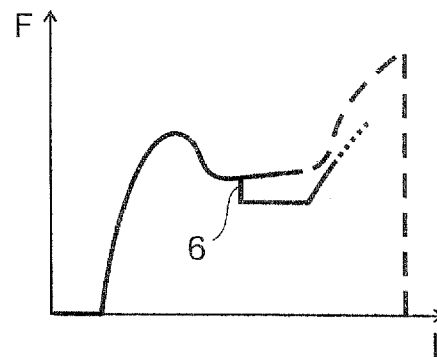


Fig. 20f

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/054169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01L3/14 B65B7/28 G01N35/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01L B65B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 234 674 A (ARTENIIDORUS) 23 November 1880 (1880-11-23) figures 2-4	1-19
X	US 4 597 245 A (PARKER WENDELL E [US]) 1 July 1986 (1986-07-01) the whole document	1-19
X	US 3 789 572 A (TSCHIRKY H) 5 February 1974 (1974-02-05) the whole document	1-19
X	DE 10 2008 010402 B3 (BRUKER BIOSPIN AG [CH]) 9 April 2009 (2009-04-09) the whole document	1-19
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 13 June 2012	Date of mailing of the international search report 22/06/2012
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Skowronski, Maik
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/054169

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 972 846 A (WELLER ARTHUR W ET AL) 28 February 1961 (1961-02-28) the whole document -----	1-19
X	US 3 082 514 A (STERLING WALTER S) 26 March 1963 (1963-03-26) the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/054169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 234674	A	23-11-1880	NONE

US 4597245	A	01-07-1986	NONE

US 3789572	A	05-02-1974	NONE

DE 102008010402	B3	09-04-2009	DE 102008010402 B3 09-04-2009
			EP 2098294 A1 09-09-2009
			JP 2009222709 A 01-10-2009
			US 2010043572 A1 25-02-2010

US 2972846	A	28-02-1961	NONE

US 3082514	A	26-03-1963	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/054169

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. B01L3/14 B65B7/28 G01N35/04
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 B01L B65B G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 234 674 A (ARTENIIDORUS) 23. November 1880 (1880-11-23) Abbildungen 2-4 -----	1-19
X	US 4 597 245 A (PARKER WENDELL E [US]) 1. Juli 1986 (1986-07-01) das ganze Dokument -----	1-19
X	US 3 789 572 A (TSCHIRKY H) 5. Februar 1974 (1974-02-05) das ganze Dokument -----	1-19
X	DE 10 2008 010402 B3 (BRUKER BIOSPIN AG [CH]) 9. April 2009 (2009-04-09) das ganze Dokument -----	1-19
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juni 2012	22/06/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Skowronski, Maik
--	---

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2 972 846 A (WELLER ARTHUR W ET AL) 28. Februar 1961 (1961-02-28) das ganze Dokument -----	1-19
X	US 3 082 514 A (STERLING WALTER S) 26. März 1963 (1963-03-26) das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/054169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 234674	A	23-11-1880	KEINE
US 4597245	A	01-07-1986	KEINE
US 3789572	A	05-02-1974	KEINE
DE 102008010402	B3	09-04-2009	DE 102008010402 B3 09-04-2009 EP 2098294 A1 09-09-2009 JP 2009222709 A 01-10-2009 US 2010043572 A1 25-02-2010
US 2972846	A	28-02-1961	KEINE
US 3082514	A	26-03-1963	KEINE