

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 652 787 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
03.05.2006 Patentblatt 2006/18

(51) Int Cl.:
B65D 51/00 ^(2006.01) **B01L 3/00** ^(2006.01)
A61J 1/00 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **05022082.1**

(22) Anmeldetag: **11.10.2005**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA HR MK YU

(71) Anmelder: **Dade Behring Marburg GmbH**
35001 Marburg (DE)

(72) Erfinder:
• **Slama, Michael, Dr.**
35041 Marburg (DE)
• **Zander, Norbert, Dr.**
35037 Marburg (DE)
• **Heck, Michael**
35274 Kirchhain (DE)

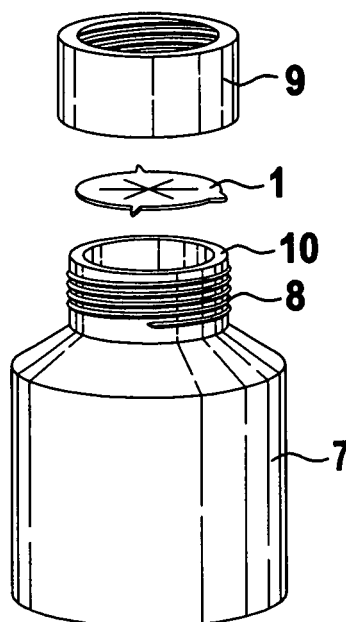
(30) Priorität: **26.10.2004 DE 102004052082**

(54) **Durchstoßbare, flexible Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen**

(57) Die Erfindung betrifft eine flexible Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen, die durch

Einwirkung eines stabförmigen Objektes durchstoßbar ist und die nach Entfernung des stabförmigen Objektes wieder in ihre ursprüngliche Form zurückkehrt.

Fig. 2a



EP 1 652 787 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine flexible Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen, die durch Einwirkung eines stabförmigen Objektes durchstoßbar ist und die nach Entfernung des stabförmigen Objektes wieder in ihre ursprüngliche Form zurückkehrt.

[0002] Im Bereich der modernen Diagnostik kommt eine Vielzahl von Geräten zum Einsatz, die die notwendigen Verfahrensschritte, wie z. B. Pipettieren, Mischen, Inkubieren, Zentrifugieren, Messen etc. vollautomatisch durchführen. Bei den Proben, die mit Hilfe derartiger Geräte analysiert werden, handelt es sich zumeist um menschliche oder tierische Körperflüssigkeiten oder andere Analyt-enthaltende Flüssigkeiten, die häufig mit mindestens einem Testreagenz versetzt werden müssen. Die Aufbewahrung, die Entnahme, der Transfer und die Zugabe von Flüssigkeiten, die sich in verschiedensten Behältnissen befinden können, sind also wesentliche Vorgänge im Inneren von Diagnostik-Geräten.

[0003] Ein zu berücksichtigendes Kriterium bei der Etablierung von Testen auf vollautomatischen Diagnostik-Geräten ist die Haltbarkeit der Reagenzien bei Aufbewahrung im Gerät, die sogenannte on-board Stabilität, welche maßgeblich von den Bedingungen im Gerät beeinflusst wird. Besonders problematisch ist der verdunstungsbedingte Massenverlust von Flüssigreagenzien. Zur standardisierten und zuverlässigen Bestimmung von Analyten ist die Verwendung von Reagenzien einer definierten Zusammensetzung unabdingbar, so dass durch Flüssigkeitsverluste verursachte Konzentrationsänderungen die Qualität bzw. die sogenannte Performance des gesamten Tests beeinträchtigen können. Der Grund für die Verdunstung von Flüssigreagenzien ist, dass sie für die automatischen Pipettoren direkt zugänglich sein müssen und daher in der Regel nicht hermetisch verschlossen sind.

[0004] Je nach Bauart der Geräte bzw. Pipettoren werden bekanntermaßen unterschiedliche Vorkehrungen zur Verminderung der Verdunstung von Flüssigkeiten aus den Reagenzbehältnissen getroffen. Beispielsweise verfügen viele Diagnostik-Geräte über gekühlte Halterungen bzw. Positionen, in welche die Reagenzbehälter eingesetzt werden. Durch Kühlung der Reagenzien kann der Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung wesentlich gesenkt werden. Eine andere Maßnahme zur Verminderung von Verdunstungseffekten ist die Verringerung des Öffnungsquerschnittes des Reagenzbehältnisses, der jedoch nur in begrenztem Umfang angepasst werden kann, limitiert durch die Abmessungen des Pipettors. Ebenfalls üblich ist der Einsatz von mehr oder weniger hermetisch verschließenden Verschlusskappen oder Stopfen.

[0005] Einen besonders undurchlässigen Verdunstungsschutz stellen Verschlusskappen dar, die die Öffnung des Reagenzbehältnisses hermetisch abdichten, wie zum Beispiel Dreh- oder Schnappverschlüsse. Diese Art von Verdunstungsschutz ist jedoch nur für solche Geräte geeignet, die auch über eine entsprechende Einrichtung verfügen, die das Öffnen und Wiederverschließen automatisch durchführt.

[0006] Weiterhin ist die Verwendung von Verschlussstopfen, die vorzugsweise aus hochelastischen Materialien, wie z. B. Kautschuk gefertigt sind, weitverbreitet. Beispiele für derartige Vorrichtungen finden sich in EP 0 509 281 B1, EP 0 097 591 B1 und FR 27 72 727 A1. Der Vorteil dieser flexiblen Verschlussstopfen ist, dass sie über Eintrittsöffnungen für Kanülen und andere stabförmige Objekte verfügen, die durch die Elastizität des verwendeten Materials über eine gewisse Flexibilität verfügen. Dadurch können sich die Eintrittsöffnungen einerseits dem Durchmesser des eingeführten Objektes anpassen und sich andererseits nach Entfernung des Objektes wiederverschließen. Schwierigkeiten ergeben sich allerdings, wenn z. B. Pipettoren verwendet werden müssen, die einen Durchmesser aufweisen, der nur wenig geringer ist als der Öffnungsdurchmesser des Reagenzbehältnisses. In diesen Fällen muss entweder die Eintrittsöffnung so stark vergrößert werden, dass kein effektiver Verdunstungsschutz mehr gewährleistet ist, oder aber der Pipettor muss mit hohem Kraftaufwand durch eine schmale Eintrittsöffnung getrieben werden, was eine technische Anpassung des gesamten Gerätes erforderlich machen kann und außerdem durch die entstehende Reibung einen erhöhten Verschleiß verursacht. Hinzu kommt, dass derartige Verschlussstopfen, da sie zum Teil in den Hals des Reagenzgefäßes hineinragen, für jede besondere Form einer Reagenzbehältnis-Öffnung passend hergestellt werden müssen und dass eine vorgefertigte Eintrittsöffnung nur für eine begrenzte Auswahl von Pipettiervorrichtungen, und zwar solche ähnlichen Durchmessers, geeignet ist.

[0007] Der vorliegenden Erfindung lag also die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zum Verschluss von Flüssigkeitsbehältnissen bereitzustellen, die sich dadurch auszeichnet, dass sie erstens zur Verminderung von Verdunstungseffekten und somit zu einer höheren on-board Stabilität von Flüssigreagenzien beiträgt, zweitens nahezu universell für verschiedenartigste Flüssigkeitsbehältnisse und Pipettiereinrichtungen in Diagnostik-Geräten eingesetzt werden kann, ohne dass Modifikationen an der Ausgestaltung der Flüssigkeitsbehältnisse selbst oder gar der Geräte erforderlich wären und drittens eine kostengünstige Alternative zu den bisher bekannten Verschlussvorrichtungen darstellt.

[0008] Die erfindungsgemäße Lösung besteht in der Bereitstellung der in den Ansprüchen beschriebenen Gegenstände und Verfahren.

[0009] Die vorliegende Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen wird bevorzugterweise für die Abdeckung von Reagenzbehältnissen verwendet, die in Geräten zum Einsatz kommen, welche Verfahrensschritte, wie z. B. das Pipettieren oder Mischen von Flüssigkeiten automatisch durchführen. Die Vorrichtung besteht aus einer Membran, also einer Trennschicht oder Trennlage, die sich zur Separierung zweier Teilbereiche bzw. Kompartimente eignet. Die

Membran ist mit mindestens zwei strahlenförmig angeordneten Einschnitten versehen und ist bevorzugterweise auf einer Öffnung eines Flüssigkeitsbehältnisses angebracht ist, so dass dessen Öffnung vollständig abgedeckt wird. In Bezug auf die vorliegende Erfindung ist der Begriff "Einschnitt" als ein Schnitt zu verstehen, der die Membran vollständig, d. h. in ihrer gesamten Dicke durchtrennt.

[0010] Die Anbringung der Membran kann mit Hilfe von chemischen oder mechanischen Haftvermittlern erfolgen, die eine dichtende, fixierende Verbindung zwischen der Membran und dem Rand des Flüssigkeitsbehältnisses, der die Öffnung begrenzt, herstellen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter chemischer Adhäsion die Haftung zu verstehen, die mit Hilfe von Klebstoffen, bevorzugterweise mit Hilfe von flüssigen Klebstoffen, zwischen zwei Fügeteilen hergestellt wird, während unter mechanischer Adhäsion die Haftung zu verstehen ist, die durch die Beschaffenheit von Oberflächen beeinflusst wird, wie z. B. die Mikroverklammerung poröser oder fasriger Oberflächen, wie z. B. Klettverschlüsse.

[0011] Eine bevorzugte Variante ist die Verwendung einer selbsthaftenden Membran, die auf einer Seite, zumindest in dem Bereich, der mit dem Flüssigkeitsbehältnis in direkten Kontakt gebracht werden soll, mit einem Klebstoff behandelt ist, wie es z. B. von handelsüblichen Selbstklebefolien oder Haftetiketten bekannt ist. Diese Ausführungsform hat den Vorteil, dass die selbsthaftenden Membranen auf eine Träger schicht, wie z. B. eine Schutzfolie aufgebracht werden können, von der sie leicht abgelöst werden können, ohne ihre Haftkraft zu verlieren. Um eine einfachere Handhabung der Membranen zu ermöglichen und z. B. das Ablösen selbsthaftender Membranen von einer Trägerschicht oder das Aufbringen auf ein Flüssigkeitsbehältnis zu erleichtern, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung auch mit einer oder mehreren Abziehlaschen versehen sein.

[0012] Eine andere Art der Anbringung der Membran ist die Verwendung einer Überwurfkappe, die die Membran mechanisch auf dem die Öffnung eines Flüssigkeitsbehältnisses begrenzenden Rand fixiert. Überwurfkappen im Sinne der vorliegenden Erfindung weisen eine bevorzugterweise kreisförmige Öffnung auf, deren Öffnungsquerschnitt die Passage des zu verwendenden stabförmigen Objektes ermöglicht. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von derartig gebohrten Schraubkappen, sofern das zu verschließende Flüssigkeitsbehältnis über ein Schraubgewinde verfügt. Des weiteren ist es möglich, die Membran festzukleben und zusätzlich mit Hilfe einer Überwurfkappe zu fixieren, um eine besonders stabile Befestigung zu erzielen, wodurch ein durch Reibung bedingtes Ablösen der Membran verhindert werden kann.

[0013] Weiterhin kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäße Vorrichtung nicht auf dem Rand des Flüssigkeitsbehältnisses selbst, sondern auf dem Rand der Überwurfkappe zu befestigen. Es ist möglich die Vorrichtung sowohl auf den äußeren Rand als auch auf dem der Innenseite der Überwurfkappe zugewendeten Rand anzubringen.

[0014] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen besteht aus einer flexiblen Membran, die mit mindestens zwei Einschnitten versehen ist, welche sich in einem gemeinsamen Anfangs- bzw. Scheitelpunkt treffen, also strahlenförmig angeordnet sind.

[0015] Bei einer Membran, die mit zwei Einschnitten versehen ist, sind die beiden Einschnitte so angeordnet, dass ein Winkel von 10° bis 180° , bevorzugterweise von 20° bis 120° , besonders bevorzugt von 45° bis 90° gebildet wird.

[0016] Je nach Durchmesser des stabförmigen Objektes und Festigkeit bzw. Elastizität des verwendeten Membranmaterials kann die Anzahl der Einschnitte und die Winkelabstände zwischen den Einschnitten so variiert werden, dass ein optimales Verhältnis zwischen Durchlassweite, minimalem Reibungswiderstand und größtmöglichem Verdunstungsschutz resultiert.

[0017] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung besteht aus einer Membran, die mit 3 bis 12, bevorzugterweise mit 4 bis 10, besonders bevorzugt mit 6 vorteilhafterweise gleich langen Einschnitten versehen ist. Es ist jedoch auch möglich, dass nicht alle Einschnitte gleich lang sind, sondern dass z. B. eine Verlängerung einiger Einschnitte- in einem bestimmten Bereich den Durchlass z. B. eines asymmetrisch verbreiterten Objektes ermöglicht.

[0018] Ein Einschnitt kann mittels einer geraden, wellen- oder zackenförmigen Schnittführung ausgeführt sein. Bevorzugterweise sind die Einschnitte gleichwinklig zueinander angeordnet, so dass mehrere gleichschenklige Dreiecke entstehen, deren Grundseiten mit dem umlaufenden Rand der Membran verbunden sind. Die Länge der vom Scheitelpunkt ausgehenden Einschnitte kann variiert werden und wird bevorzugterweise so gewählt, dass dem Bereich des stabförmigen Objektes, welcher über den größten Durchmesser verfügt und welcher noch die Abdeckungsvorrichtung durchstoßen soll, Durchlass geboten wird.

[0019] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist durch Einwirkung eines stabförmigen Objektes durchstoßbar und kehrt nach Entfernung des stabförmigen Objektes wieder in ihre ursprüngliche Form zurück. Durch Einwirkung beispielsweise eines Pipettors werden die freien Enden der Dreiecke, die in die Membran eingeschnitten sind, in das Innere des Flüssigkeitsbehältnisses verdrängt, wodurch eine Öffnung entsteht, die sich flexibel, d. h. reibungsarm dem Durchmesser des Pipettors anpasst. Nach Entfernung des Pipettors nehmen die Membrandreiecke aufgrund der Elastizität des verwendeten Materials wieder ihre ursprüngliche Position ein und verschließen somit die Öffnung des Flüssigkeitsbehältnisses. Dieser Vorgang ist vielmals wiederholbar.

[0020] Stabförmige Objekte im Sinne der vorliegenden Erfindung sind zum Beispiel Vorrichtungen zum Transfer von

Flüssigkeiten, wie Pipettoren oder Kanülen oder auch Vorrichtungen zum Mischen von Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Rührstäbe, und sind in der Regel zylindrisch oder konisch-geformt. Das Ende derartiger stabförmiger Objekte kann spitz, abgerundet oder stumpf ausgestaltet sein.

[0021] Die flexible Membran besteht bevorzugterweise aus einem elastischen, dampfundurchlässigen Material. Bei der Auswahl des Membranmaterials sollte der Fachmann selbstverständlich berücksichtigen, dass für die Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen, die so verschiedene Flüssigkeiten wie z. B. wässrige Lösungen oder organische Lösungsmittel enthalten können, ein adäquates Membranmaterial verwendet wird, welches durch die abzudeckende Flüssigkeit oder deren Dämpfe nicht beeinträchtigt wird. Besonders bevorzugt besteht die Membran aus einem Material der Gruppe Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyethylenterephthalat (PET), Polystyrol (PS), Polyamid (PA), Polybutylenterephthalat (PBT), Polycarbonat (PC), Polyimiden (PI), Naturkautschuk, Silikon-, Brombutyl- und Chlorbutylkautschuk. Ebenso eignen sich Membranen, die aus Mischungen dieser Materialien oder aus mindestens zwei verschiedenartigen Schichten dieser Materialien bestehen. Weiterhin ist es möglich, z. B. eine Celluloseschicht mit einer Schicht von elastischem Material zu kombinieren.

[0022] Die Dicke der flexiblen Membran ist bevorzugterweise nicht größer als 150 μm und liegt vorteilhafterweise zwischen 40 μm und 100 μm , besonders bevorzugt zwischen 50 μm und 80 μm .

[0023] Eine weitere besondere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass sich im Scheitelpunkt der strahlenförmig angeordneten Einschnitte eine kreisförmige, ovale oder polygonale Öffnung befindet, die z. B. durch Ausstanzen geschaffen werden kann. Vorteilhafterweise entspricht der Durchmesser dieser Öffnung dem Durchmesser desjenigen Teils des stabförmigen Objekts, welcher beim Eintritt in das Flüssigkeitsbehältnis zuerst und beim Austritt zuletzt die Verschlussvorrichtung passiert, so dass z. B. Flüssigkeitsreste, die der Außenseite eines Pipettors anhaften, an der Membran abgestreift werden. Auf diese Weise kann eine übermäßige Verunreinigung der Verschlussvorrichtung vermieden werden, wodurch die Gefahr einer Vermischung von z. B. verschiedenen Reagenzien vermindert ist.

Figuren

[0024] In Figur 1 sind verschiedene Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen in einer Aufsicht dargestellt. Die Vorrichtung besteht aus einer elastischen Membran (1), die mit mindestens zwei Einschnitten (2) versehen ist, welche strahlenförmig angeordnet sind. Fig. 1 a und Fig. 1 b zeigen erfindungsgemäße Vorrichtungen, die mit jeweils sechs Einschnitten (2) versehen sind. Durch die gleichwinkelige Anordnung der Einschnitte entstehen jeweils sechs gleichschenklige Dreiecke (3), deren Grundseiten mit dem umlaufenden Rand der Membran verbunden sind. Die Vorrichtung in Fig. 1 b verfügt im Scheitelpunkt der strahlenförmig angeordneten Einschnitte über eine kreisförmige Öffnung (4). Die Vorrichtungen in Fig. 1 a und b sind mit jeweils drei Abziehlaschen (5) versehen, die durch entsprechenden Zuschnitt der Membran ausgestaltet sind und die die Handhabung der Vorrichtungen erleichtern. Fig. 1 c zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die mit zwei Einschnitten versehen ist, die so angeordnet sind, dass sie einen Winkel (6) von etwa 70 ° bilden. Fig. 1 d zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die mit sechs Einschnitten versehen ist, wobei die Einschnitte nicht alle gleich lang sind. Die Form bzw. der Umriss der Vorrichtungen richtet sich nach der Form der abzudeckenden Öffnung des Flüssigkeitsbehältnisses. Während sich die Vorrichtungen der Figuren 1 a bis c besonders zur Abdeckung von kreisrunden Öffnungen eignen, kann eine Vorrichtung mit einer Form wie in Fig. 1 d gezeigt zur Abdeckung von ovalen Öffnungen verwendet werden. Fig. 1 d verdeutlicht weiterhin, dass der durch die Einschnitte durchstoßbar gemachte Bereich der Membran nicht im Zentrum der Vorrichtung liegen muss, sondern auch an einer anderen als der zentralen Position platziert werden kann.

[0025] Figur 2 veranschaulicht die Anbringung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen (7), welche in diesem Beispiel mit einem Schraubgewinde (8) ausgestattet sind und für die eine gebohrte Schraubkappe (9) mit einer zentralen, kreisrunden Öffnung zur Verfügung steht. Fig. 2a zeigt, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung direkt auf den die Öffnung des Flüssigkeitsbehältnisses begrenzenden Rand (10) aufgebracht werden kann. Die Fixierung der Membran kann durch Haftvermittler, wie z. B. einen Klebstoff auf der Auflagefläche, bewirkt werden, durch die mechanische Befestigung durch Aufschrauben der Schraubkappe oder durch eine Kombination von beidem. Fig. 2b zeigt, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Abdeckung auch auf die Aussenseite des die Öffnung der Schraubkappe begrenzenden Randes aufgebracht werden kann, wobei die Membran in diesem Fall vorzugsweise mit Hilfe eines Haftvermittlers befestigt wird.

[0026] Figur 3 veranschaulicht die Zweckdienlichkeit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung (1), die in diesem Fall aus einer elastischen Membran besteht, die mit sechs Einschnitten versehen ist und auf der Öffnung einer Überwurfkappe (11) aufgebracht ist, welche wiederum der Öffnung eines Flüssigkeitsbehältnisses (12) aufsitzt. Die Füllstandhöhe der Flüssigkeit im Inneren des Behältnisses ist durch eine gestrichelte Linie angedeutet. Fig. 3a zeigt, wie ein Pipettor (13), der entlang seiner Längsachse über Bereiche verschiedenen Durchmessers verfügt, mit der Spitze, d. h. mit dem Bereich des geringsten Durchmessers (14) die erfindungsgemäße Vorrichtung durchstößt. Fig. 3b und Fig. 3c zeigen, wie durch den zunehmenden Aussendurchmesser (15, 16) des Pipettors, die freien Enden der Membrandreiecke (3) in das Innere

des Behältnisses verdrängt werden, wodurch sich die Öffnung dem jeweiligen Aussendurchmesser des Pipettors flexibel anpasst.

[0027] Die im folgenden beschriebenen Beispiele dienen der exemplarischen Beleuchtung einzelner Aspekte dieser Erfindung und sind nicht als Einschränkung zu verstehen.

Beispiele

Beispiel 1: Verminderung verdunstungsbedingter Gewichtsverluste

[0028] Es wurden vergleichende Untersuchungen anhand von drei Reagenzien durchgeführt, die für ein turbidimetrisches Testverfahren zur quantitativen Bestimmung von quervernetzten Fibrinderivaten, die die D-Dimer Domäne enthalten (im folgenden abgekürzt als D-Dimer), verwendet werden können. Bei allen drei Reagenzien handelt es sich um wässrige Lösungen, die zur Durchführung des Tests mit einer Plasmaprobe vermischt werden. Während es sich bei Reagenz B um eine Suspension von Latexpartikeln handelt, die mit einem D-Dimer-spezifischen, monoklonalen Antikörper beschichtet sind (siehe z. B. EP 0 122 478-B2), handelt es sich bei den Reagenzien A und C im wesentlichen um gepufferte Salzlösungen. Bei Anwesenheit von D-Dimer in einer Plasmaprobe findet eine Agglutination der Latexpartikel statt, die anhand der Trübung quantifiziert werden kann. Dieses Testverfahren wurde auf dem automatischen Gerinnungsanalyzer Sysmex® CA-560 (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland) zur automatischen Abarbeitung etabliert.

[0029] Der Sysmex® CA-560 Analyzer (kurz: CA-560) verfügt über eine temperierbare Position ($15 \pm 1^\circ\text{C}$) für ein Testreagenzbehältnis und weitere Positionen für Reagenzbehältnisse, deren Temperatur nicht reguliert werden kann und demzufolge der Raumtemperatur (ca. 15 bis 25°C) entsprechen. Testreagenz A wurde in der temperierten Position platziert, während die Testreagenzien B und C in nicht-temperierten Positionen platziert wurden. Bei den Reagenzbehältnissen handelte es sich um 5 ml Gewindeflaschen aus Glas mit einem Öffnungsdurchmesser von etwa 11 mm.

[0030] Zum Zeitpunkt $t(0)$ wurden die Reagenzbehältnisse A, B und C geöffnet und in den vorgesehen Positionen des CA-560 platziert, entweder mit oder ohne Verwendung einer erfindungsgemäßen Abdeckungs Vorrichtung. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine selbsthaftende Polypropylenmembran verwendet, die auf der einen Seite mit Cellulose beschichtet und auf der anderen Seite mit einem Klebstoff behandelt war, so dass sich eine Gesamtfoliendicke von $62 \mu\text{m}$ und ein Gewicht von 93 g/qm ergab. Die Membranen waren kreisrund zugeschnitten, verfügten über einen Durchmesser von etwa 12 mm und waren mit 8 radialen, gleichwinklig zueinander angeordneten und gleich langen Einschnitten versehen. Die Membranen wurden auf die oberen Ränder der Reagenzbehältnisse geklebt und zusätzlich mit einer gebohrten Schraubkappe stabilisiert, wie auch in Fig. 2a dargestellt.

[0031] Jedes der Reagenzbehältnisse enthielt zum Zeitpunkt $t(0)$ 2 ml Reagenzflüssigkeit. Eine Massenbestimmung der befüllten Reagenzbehältnisse wurde zum Zeitpunkt $t(0)$ und nach 18 Stunden, zum Zeitpunkt $t(18)$ durchgeführt. Aus der Differenz (Δ) der Masse zum Zeitpunkt $t(0)$ und der Masse zum Zeitpunkt $t(18)$ wurde der relative Massenverlust der Reagenzflüssigkeiten ermittelt.

[0032] Anhand der Ergebnisse, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind, wird deutlich, dass durch die Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Abdeckung der Reagenzbehältnisse eine Senkung von verdunstungsbedingten Masseverlusten um 30 bis 50 % erzielt werden kann.

Tabelle 1

	ohne Abdeckungsrichtung			mit Abdeckungsrichtung		
	Masse m [g]		Δ Masse m [g]	Masse m [g]		Δ Masse m [g]
	t(0)	t(18)	$m(t(0)) - m(t(18))$	t(0)	t(18)	$m(t(0)) - m(t(18))$
Reagenz A (15 ± 1 °C)	11,69915	11,63680	0,06235	11,80095	11,77415	0,02680
Rel. Masseverlust [%]	3,1 %			1,3 %		
Reagenz B RT (15 bis 25 °C)	11,59556	11,43339	0,16217	11,98514	11,91008	0,07506
Rel. Masseverlust [%]	8,1 %			3,8 %		
Reagenz C RT (15 bis 25 °C)	11,62326	11,49052	0,13274	11,76849	11,68306	0,08543
Rel. Masseverlust [%]	6,6 %			4,3 %		

Beispiel 2: Erhöhung der on-board Stabilität

[0033] Zur Untersuchung der on-board Stabilität wurden wieder die Testreagenzien A, B und C, die sich zur quantitativen Bestimmung von D-Dimer eignen, in die vorgesehenen Positionen des CA-560 eingesetzt (siehe Beispiel 1), und es wurden unterschiedliche Versuchsreihen unter folgenden Testbedingungen durchgeführt:

- 1) Die drei Reagenzbehälter wurden nur für den Zeitraum der Testdurchführung manuell geöffnet und bis zum nächsten Durchlauf mit einem integralen Stopfen und einer Schraubkappe versehen verschlossen aufbewahrt.
- 2) Die drei Reagenzbehälter wurden über den gesamten Versuchszeitraum offen aufbewahrt.
- 3) Die drei Reagenzbehälter, welche die Testreagenzien enthielten, wurden mit einer wie in Beispiel 1 beschriebenen erfindungsgemäßen Verschlussvorrichtung versehen.

[0034] Zum Zeitpunkt t(0) wurden die Reagenzbehälter, die jeweils 2 ml Reagenzflüssigkeit enthielten, erstmalig geöffnet, in den CA-560 eingebracht, und es wurde zum Zeitpunkt t(0) ein Test zur quantitativen Bestimmung von D-Dimer in einer Plasmaprobe niedriger D-Dimer-Konzentration (Kontrolle LOW) und in einer Plasmaprobe hoher D-Dimer-Konzentration (Kontrolle HIGH) durchgeführt. Für jede Probe wurde ein Rohwert (mOD/min) gemessen, anhand dessen aus einer zuvor erstellten Kalibrationskurve, die D-Dimer-Konzentration der gemessenen Probe bestimmt werden konnte. Der Rohwert, der zum Zeitpunkt t(0) bestimmt wurde, diente im weiteren als Referenzwert für die Performance des Testes. Die Reagenzien wurden unter den in 1), 2) oder 3) beschriebenen Bedingungen in den Geräten aufbewahrt und nach 18 Stunden wurde ein weiterer Testdurchlauf mit den gleichen Proben durchgeführt. Es wurden die relativen Abweichungen der Rohwerte zum Zeitpunkt t(18) von den korrespondierenden Referenzwerten zum Zeitpunkt t(0) ermittelt, wie auch die relativen Abweichungen der D-Dimer-Konzentration ermittelt wurden, die anhand der Rohwerte bestimmt worden waren.

[0035] Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen zur on-board Stabilität.

Tabelle 2

	Referenz bei t(0)	Aufbewahrung geschlossen	Aufbewahrung offen	Aufbewahrung mit Abdeckungsrichtung
Zeitpunkt t [h]	0	18	18	18

Tabelle fortgesetzt

5	Kontrolle LOW				
	Rohwerte Signal [mOD/min]	17,2	16,2	18,9	17,5
	Relative Abweichung [%]		-5,8%	9,9 %	1,7%
10	D-Dimer-Konzentration [$\mu\text{g/L}$]	416	397	447	422
	Relative Abweichung [%]		-4,6 %	7,5%	1,4%
15	Kontrolle HIGH				
	Rohwerte Signal [mOD/min]	152,9	153,7	165,2	149,2
	Relative Abweichung [%]		0,5 %	8,0 %	-2,4 %
20	D-Dimer-Konzentration [$\mu\text{g/L}$]	3638	3673	4200	3476
	Relative Abweichung [%]		1,0 %	15,4%	-4,5 %

[0036] Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, wird durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Abdeckungsanordnung auch eine verbesserte on-board Stabilität des gesamten Testes erzielt. Verglichen mit den gemessenen Rohwerten bzw. den ermittelten D-Dimer-Konzentrationen, die mit Hilfe der offen aufbewahrten Reagenzien nach 18 Stunden gewonnen wurden, ist die Abweichung der Testergebnisse, die mit den Reagenzien gewonnen wurden, die über die 18stündige Aufbewahrung mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung abgedeckt waren, wesentlich geringer. Aufgrund der besseren Erhaltung der Testgenauigkeit (Performance) nach 18stündiger Aufbewahrung der Testreagenzien in den Geräten (on-board) ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Abdeckungsanordnung gegenüber der offenen Aufbewahrung der Testreagenzien zu bevorzugen.

Patentansprüche

- Flexible Vorrichtung zur Abdeckung von Flüssigkeitsbehältnissen, die durch Einwirkung eines stabförmigen Objektes durchstoßbar ist und die nach Entfernung des stabförmigen Objektes wieder in ihre ursprüngliche Form zurückkehrt, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie aus einer elastischen Membran besteht, die mit mindestens zwei Einschnitten versehen ist, wobei die Einschnitte strahlenförmig angeordnet sind.
- Vorrichtung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran mit 3 bis 12 Einschnitten versehen ist, bevorzugterweise mit 4 bis 10, besonders bevorzugt mit 6.
- Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Einschnitte gleichwinklig zueinander angeordnet sind.
- Vorrichtung gemäß Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** sich im Scheitelpunkt der strahlenförmig angeordneten Einschnitte eine kreisförmige oder polygonale Öffnung befindet.
- Vorrichtung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran mit zwei Einschnitten versehen ist, die so angeordnet sind; dass ein Winkel von 10 ° bis 180 °, bevorzugterweise von 20 ° bis 120 °, besonders bevorzugt von 45 ° bis 90 ° gebildet wird.
- Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Einschnitte gleich lang sind.

7. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** nicht alle Einschnitte gleich lang sind.
- 5 8. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie auf einer Öffnung eines Flüssigkeitsbehältnisses angebracht ist.
9. Vorrichtung gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie mittels mechanischer oder chemischer Adhäsion auf dem die Öffnung eines Flüssigkeitsbehältnisses begrenzenden Rand fixiert ist.
- 10 10. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie mit einer Überwurfkappe stabilisiert wird, die eine bevorzugterweise kreisförmige Öffnung für die Passage eines stabförmigen Objektes aufweist.
- 15 11. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie mittels mechanischer oder chemischer Adhäsion auf einem die Öffnung der Überwurfkappe begrenzenden Rand fixiert ist.
12. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Membran zwischen 40 μm und 150 μm , bevorzugterweise zwischen 40 μm und 100 μm , besonders bevorzugt zwischen 50 μm und 80 μm dick ist.
- 20 13. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die elastische Membran aus einem dampfundurchlässigen Material besteht.
- 25 14. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die elastische Membran aus einem Material der Gruppe Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Polystyrol, Polyamid, Polybutylenterephthalat, Polycarbonat, Polyimiden, Naturkautschuk, Silikon-, Brombutyl- und Chlorbutylkautschuk oder Mischungen davon besteht.
- 30 15. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die elastische Membran aus mindestens zwei Schichten verschiedener Materialien besteht.
- 35 16. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** die elastische Membran auf einer Seite über eine selbsthaftende Oberfläche verfügt.
17. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1-16 zur Abdeckung von Reagenzbehältnissen.
- 40 18. Reagenzbehältnis **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Öffnung durch eine Vorrichtung gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1-16 abgedeckt ist.
- 45
- 50
- 55

Fig. 1a

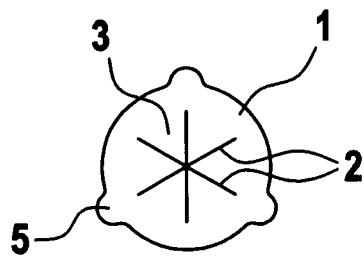


Fig. 1b

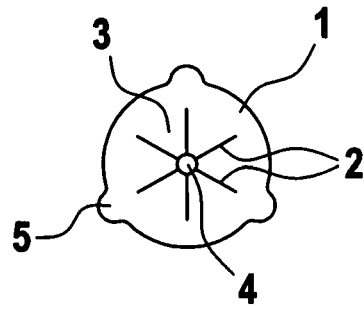


Fig. 1c

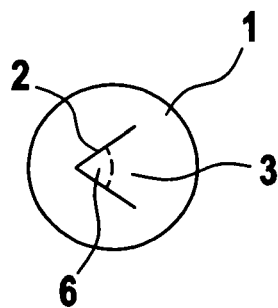


Fig. 1d

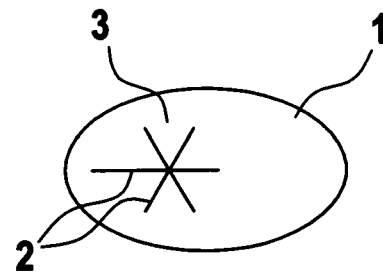


Fig. 2a

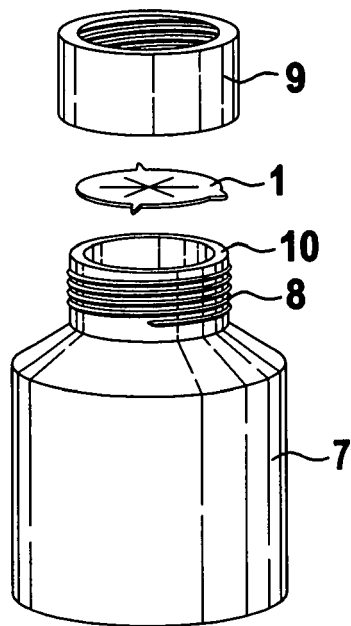
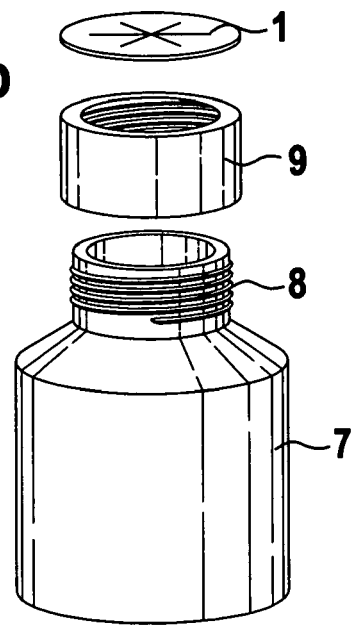


Fig. 2b



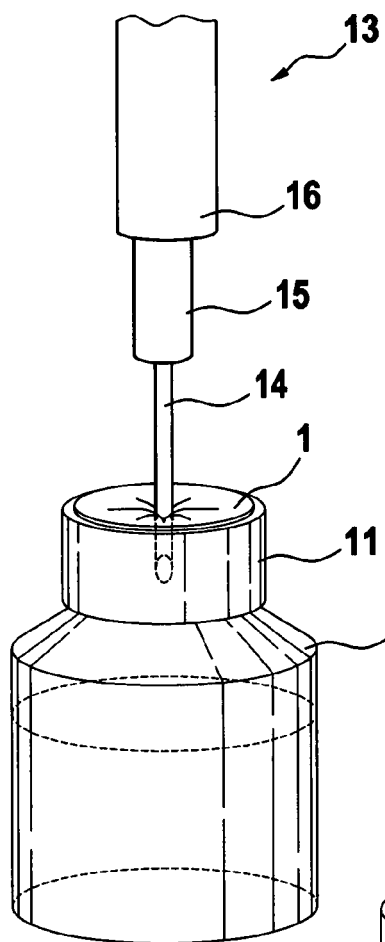


Fig. 3a

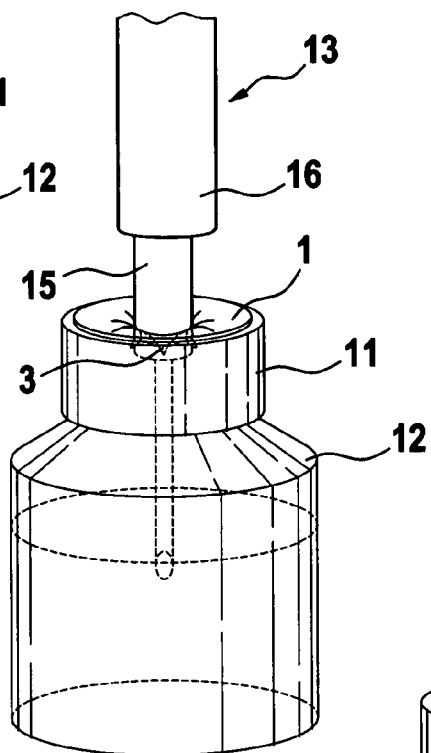


Fig. 3b

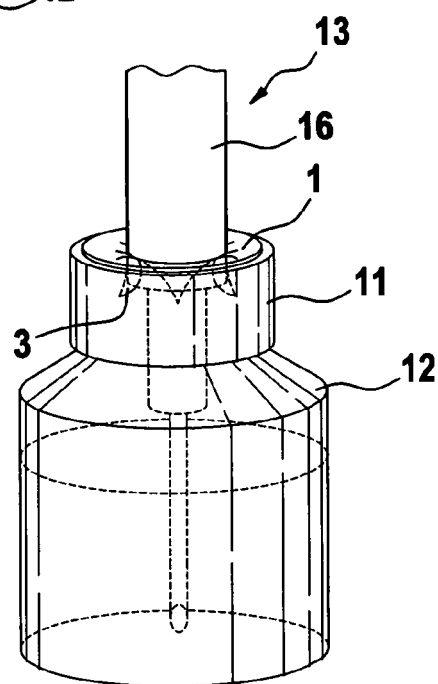


Fig. 3c



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 05 02 2082

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X,D	EP 0 509 281 A (BEHRINGWERKE AKTIENGESellschaft) 21. Oktober 1992 (1992-10-21) * Spalte 3, Zeile 52 - Spalte 4, Zeile 53; Abbildungen 1-5 *	1-3,5,6, 8-14,17, 18	B65D51/00 B01L3/00 A61J1/00
Y	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2000, Nr. 24, 11. Mai 2001 (2001-05-11) -& JP 2001 187110 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC), 10. Juli 2001 (2001-07-10) * Zusammenfassung; Abbildung 4 *	1,4 4	
X	----- GB 2 228 730 A (* INSTRUMENTATION LABORATORY S.P.A) 5. September 1990 (1990-09-05) * Seite 3, Zeile 4 - Zeile 7 * * Seite 5, letzter Absatz; Abbildungen 1-5 *	1-3,5,6, 8-11,14, 17,18	
Y	----- GB 2 389 510 A (ANTHONY KEITH ALFRED * DAWSON) 17. Dezember 2003 (2003-12-17) * Seite 1, Absatz 2; Abbildungen 1-4 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
X	----- US 2002/185186 A1 (JULIAR RENA ET AL) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) * Seite 4, Absatz 50 - Seite 5, Absatz 51; Abbildung 4 *	1-3,5,6	B65D A61J B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 26. Januar 2006	Prüfer Derrien, Y
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 05 02 2082

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26-01-2006

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0509281 A	21-10-1992	AT 141568 T	15-09-1996
		AU 663314 B2	05-10-1995
		AU 1482192 A	15-10-1992
		CA 2065925 A1	14-10-1992
		DE 4112209 A1	15-10-1992
		DK 509281 T3	06-01-1997
		ES 2092589 T3	01-12-1996
		JP 5124664 A	21-05-1993
JP 2001187110 A	10-07-2001	KEINE	
GB 2228730 A	05-09-1990	DE 9002604 U1	13-06-1990
		FR 2643984 A3	07-09-1990
		IT 215743 Z2	05-11-1990
GB 2389510 A	17-12-2003	KEINE	
US 2002185186 A1	12-12-2002	KEINE	

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82