



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 25 890 T2 2005.09.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 986 436 B1

(51) Int Cl.⁷: B03C 1/035

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 25 890.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/11816

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 928 931.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/055236

(86) PCT-Anmeldetag: 04.06.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.12.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.03.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.08.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.09.2005

(30) Unionspriorität:

868598 04.06.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Genzyme Corp., Framingham, Mass., US; Permag
Corp., Windsor Locks, Conn., US

(72) Erfinder:

STERMAN, D., Martin, Boston, US; LITURI, Paul,
Milford, US; STELTER, E., Richard, Livermore, US

(74) Vertreter:

PAe Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR,
80801 München

(54) Bezeichnung: MAGNETISCHE ANORDNUNG FÜR ZELLEN-TRENNUNG UND VERFAHREN ZUR TRENNUNG

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Auf dem Gebiet der Biologie wird eine Technik zum effizienten Auftrennen eines Typs oder einer Klasse von Zellen aus einer komplexen Zell-Suspension breite Anwendung finden. Insbesondere könnte die Fähigkeit, bestimmte Zellen aus einer klinischen Blutprobe zu entfernen, die auf einen speziellen Krankheitszustand hinweisen, als Diagnose für diese Krankheit nützlich sein.

[0002] Es wurde mit beschränktem Erfolg gezeigt, dass Zellen, die mit magnetischen oder magnetisierten Teilchen mit μm -Größe ($0,1 \mu\text{m}$) markiert sind, aus Gemischen unter Verwendung magnetischer Vorrichtungen entfernt oder abgetrennt werden können, die die markierten Zellen entweder abstoßen oder anziehen. Zur Entfernung der erwünschten Zellen, d.h. Zellen, die wertvolle Information bereitstellen, wird die erwünschte Zellpopulation magnetisiert und aus dem komplexen Flüssigkeitsgemisch entfernt (positive Auftrennung). Bei einem alternativen Verfahren werden unerwünschte Zellen, d.h. Zellen, die die Ergebnisse eines speziellen Verfahrens verhindern oder verändern können, magnetisiert und anschließend mit einer magnetischen Vorrichtung entfernt (negative Entfernung).

[0003] Es existieren mehrere magnetische Vorrichtungen, die magnetische Teilchen von μm -Größe ($> 0,1 \mu\text{m}$) aus einer Suspension abtrennen können. Teilchen dieser Größenordnung bilden kein stabiles Kolloid und werden sich aus der Suspension absetzen. Kleinere, kolloidale Teilchen ($> 0,1 \mu\text{m}$) weisen ein größeres Oberflächen zu Volumenverhältnis auf und sind Gegenstand einer zufallsbedingten thermischen (Brown'schen) Bewegung und liegen pro Einheitsmasse in viel größeren Mengen vor. Diese Eigenschaften machen es wahrscheinlicher, dass kolloidale Teilchen eine seltene Zellpopulation in einer viel größeren Population nicht erwünschter Zellen auffinden werden, um eine positive Selektion zu ermöglichen. Es ist ebenfalls wahrscheinlich, dass ein größerer Prozentsatz der speziellen Population von Zellen markiert und anschließend durch diese zahlreichen, mobilen Teilchen depletiert beziehungsweise abgereichert werden könnte, um eine negative Selektion zu ermöglichen.

[0004] Jedoch ergeben kleinere magnetische Teilchen besondere Probleme. Die magnetische Kraft der Anziehung zwischen diesen kleineren Teilchen und dem Trennmagnet steht in direktem Bezug zur Größe (Volumen und Oberfläche) des Teilchens. Kleine magnetische Teilchen sind schwache Magneten. Der magnetische Gradient der auftrennenden magnetischen Vorrichtung muss so erhöht werden, dass er eine ausreichende Kraft bereitstellt, um die markierten Zellen hin zur Vorrichtung zu ziehen.

[0005] Es besteht ein Bedarf nach der Entwicklung einer magnetischen Vorrichtung, die dazu in der Lage ist, effizient kleine magnetische Teilchen aus einer Flüssigkeit abzutrennen.

[0006] Es wird unter anderem auf das nachfolgende Bezug genommen: GB-A-1,202,100, die ein magnetisches Auftrennverfahren und Vorrichtung betrifft; Wasmuth H.-D., Aufbereitungstechnik, 35, 4, 190-194, 169-199 (1994), die den Vorteil von magnetischen Eisenerzen und industriellen Mineralien durch offene Gradienten-Auftrennung betrifft; WO-A-94/15696, die eine Vorrichtung und Verfahren zur magnetischen Auftrennung betrifft, die durch externe magnetische Einrichtungen charakterisiert sind; und Ziock, K.P., et al., Review of Scientific Instruments, 58, 4, 557-562 (1987), die einen Tesla-Seltenerdmetall Quadrupol- bzw. Vier-Pol-Dauermagneten zur Spin-Auftrennung von Metallclustern betrifft.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die magnetische Vorrichtung der vorliegenden Erfindung weist vier polare Magneten und irgendeine Anzahl interpolarer Magneten auf, wie in Anspruch 1 definiert, die den polaren Magneten benachbart sind und sich zwischen diesen befinden. Die interpolaren Magneten sind so angeordnet, dass sie sich progressiv hin zur Ausrichtung der vier polaren Magnete drehen bzw. rotieren. Eine solche magnetische Vorrichtung erzeugt einen hohen Flussdichte bzw. magnetischen Induktions-Gradienten innerhalb der flüssigen Probe und verursacht eine radiale Bewegung der magnetisierten Teilchen hin zur Innenwand der umgebenden Magneten.

[0008] Gemäß eines weiteren Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Trennen nichtmagnetisierter Zellen von magnetisierten Zellen unter Verwendung der magnetischen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0009] [Fig. 1](#) ist eine Darstellung einer Draufsicht (Querschnitt) einer Version der magnetischen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung, die acht benachbarte Magnetsegmente mit vier (4) polaren Magneten und vier (4) interpolaren Magneten zeigt.

[0010] [Fig. 2](#) ist eine Darstellung einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die das Ober- teil eines stabförmigen Magneten zeigt, der sich im Zentrum des zylindrischen Raumes befindet, der durch die magnetische Vorrichtung der vorliegenden Erfindung definiert bzw. begrenzt ist.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0011] Die Magnetpolvorrichtung der vorliegenden Erfindung weist vier polare Magneten und irgendeine Anzahl von interpolaren Magneten auf, die den polaren Magneten benachbart sind und sich zwischen diesen befinden. Die interpolaren Magnete sind so angeordnet, dass sie sich progressiv hin zur Ausrichtung der vier polaren Magneten drehen, so dass sie einen Zylinder bilden. Eine solche Magnetvorrichtung würde einen gleichmäßigen Fluss in einer flüssigen Probe erzeugen und würde eine effiziente radiale Bewegung der magnetisierten Teilchen hin zur Innenwand der umgebenden Magnete verursachen.

[0012] Der Begriff "nordpolarer Magnet" betrifft einen Magnet, der so angeordnet ist, dass sein Nordpol hin zum Inneren der Magnetvorrichtung angeordnet ist. "Südpolarer Magnet" betrifft einen Magnet, der so ausgerichtet ist, dass sein Südpol hin zum Inneren der Vorrichtung ausgerichtet ist.

[0013] Der Begriff "interpolarer Magnet" betrifft Magneten, die sich zwischen dem nordpolaren und südpolaren Magneten befinden und die so ausgerichtet sind, dass ihre magnetischen Dipolmomente entlang der Tangente an einem Kreis angeordnet sind, der zum Querschnitt des "Zylinders" konzentrisch ist. Deswegen ist die Polarität der interpolaren Magneten so beschaffen, dass gleiche Pole an den Innenraum der Vorrichtung angrenzen. Die Superposition bzw. Überlagerung der magnetischen Felder aus allen Magneten hat ein inneres Hochgradienten-Magnetfeld zur Folge. Am Äußeren der Vorrichtung angrenzende ungleiche bzw. ungleichartige Pole haben einen geringeren magnetischen Widerstand des äußeren Rückkehrweges mit nur minimalem externem Fluss-Verlust zur Folge. Wir nehmen an, dass eine unbegrenzte Anzahl interpolarer Magneten mit einer progressiven Drehung des magnetischen Vektors optimal wären, wie sie mit einem isotropen magnetischen Material und mit einer speziellen magnetischen Befestigung erreicht werden könnten. Jedoch ermöglichen einzelne in geeigneter Weise bemessene interpolare Magneten die Verwendung von anisotropen Hochenergiemagneten zur besten Leistung pro Kosteneinheit.

[0014] Der Begriff "Zylinder", wie hierin verwendet, soll all das einschließen, was üblicherweise unter den Begriff Zylinder, Rohr bzw. Röhre, Ring, Leitungsrohr bzw. Schlauch oder Walze verstanden wird und soll einen Zylinder einschließen, der irgendeine Form zwischen einem Octagon (wie sie beispielsweise in der in [Fig. 1](#) dargestellten Vorrichtung zu finden ist) und einem Kreis definiert. Die Dimensionen bzw. Abmessungen (d.h. Länge und Durchmesser) des definierten Zylinders müssen ausreichend groß sein, um die Einfügung des Teströhrchens bzw. Reagenzglases, das die flüssige Probe enthält, zu ermöglichen.

[0015] Die Magnete der vorliegenden Erfindung können aus Eisen, Nickel, Kobalt und allgemein Seltenerdmetallen wie beispielsweise Zer, Praseodym, Neodym und Samarium konstruiert sein. Akzeptable Magneten können aus Gemischen der oben aufgelisteten Metalle konstruiert sein (d.h. Legierungen), wie beispielsweise Samariumkobalt oder Neodym-Eisen-Bor. Eine Keramik oder irgendein anderes Material mit einer hohen Sättigungskoerzitivkraft mit einer intrinsischen Sättigungskoerzitivkraft, die größer als die durch Überlagerung erzeugte Flussdichte ist, wo ähnliche magnetische Pole an Materialien angrenzen, können ebenso verwendet werden.

[0016] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die magnetische Vorrichtung acht (8) Magnete, die in 45° Intervallen angeordnet sind. Die innere Polarität dieser Magnete ist in [Fig. 1](#) dargestellt. Die Magnete mit zwei Bezeichnungen (d.h. N-S, S-N) sind so angeordnet, dass die Pole zum zentralen Probenvolumen senkrecht sind. Der magnetische Strom ist zwischen den nächst gegenüberliegenden Polen gerichtet.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die magnetische Vorrichtung weiterhin einen stabförmigen Magneten, der im Zentrum der zylindrischen Form angeordnet ist, die durch die magnetische Vorrichtung begrenzt ist (siehe [Fig. 2](#)). Es wird angenommen, dass ein solcher stabförmiger Ma-

gnet dazu beitragen würde, die Migration magnetisierter Substanzen hin zur Innenwand der magnetischen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung zu verursachen. Der stabförmige Magnet könnte an der Innenseite eines Testrohr-Deckels oder -stöpsels befestigt sein. Der stabförmige Magnet würde in das Testrohr bzw. Reagenzglas eingeführt werden und der befestigte Reagenzglasdeckel würde das Oberteil des Reagenzglases abdichten. Das Reagenzglas würde dann in die magnetische Vorrichtung der vorliegenden Erfindung zum Inkubationsschritt angeordnet werden, um die magnetisierten Substanzen von den nichtmagnetisierten Substanzen abzutrennen.

Beispiele

1. Debulking-Verfahren

[0018] 21 ml Percoll (Pharmacia, Piscataway, NJ) wurden einem 50 ml Reagenzglas mit einer Zellfalle (Activated Cell Therapies, Mountain View, CA) zugesetzt. Das Percoll wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach Erreichen der Raumtemperatur wurde das Reagenzglas bei 850 g (2200 UPM auf Sorvall 600B) für eine Minute zentrifugiert, um Luftblasen zu entfernen.

[0019] Eine Überschichtung aus bis zu 30 ml Vollblut wurde dem Reagenzglas zugesetzt und das Reagenzglas bei 850 g (2200 UPM auf Sorvall 6000B) für 30 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Eine Schicht, die periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) zusammen mit anderen Zellen enthielt erschien im Überstand über der Zellfalle. Die Schicht wurde gesammelt, indem rasch ein Auszug des Überstandes in ein getrenntes 50 ml Polypropylen-Reagenzglas vorgenommen wurde. Das gesammelte Volumen betrug ungefähr 25 ml.

[0020] Das Reagenzglas wurde dann bei 200 g (900-1000 UPM auf Sorvall 6000B) für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand wurde abgesaugt und das Pellet wurde mit 1 ml Dilutions- bzw. Verdünnungs-Puffer dispergiert, der 0,5 % Rinderserumalbumin (BSA) (Sigma, St. Louis, Mo.) in Phosphat gepuffter Salzlösung (PBS) (BSA/PBS Verdünnungs-Puffer) enthielt.

[0021] Die abgetrennte Probe wurde darauf mit fötalen mononukleären Leberzellen (FLMC) versetzt. Die FLMC wurden unter Verwendung einer Hoechst DNA-Anfärbung gezählt, indem die Zellen auf einen Filter aufgebracht wurden, und indem die gefärbten Zellen unter Verwendung eines Mikroskops gezählt wurden, das mit Ultraviolettlicht ausgestattet war.

2. Magnetische Markierung

[0022] Maus-anti-CD45 (ein Leukozyten-übliches Antigen) (100 µg/ml) wurden durch Zusatz von 2 µl des Antikörpers zu 198 µl des BSA/PBS Verdünnungs-Puffers auf 1 µg/ml verdünnt. Ziegen-anti-Mausantikörper, markiert mit magnetischen Teilchen, bezogen von Immunicon (Huntington Valley, PA) wurde von einer Konzentration von 500 µg/ml auf 15 µg/ml durch Zusetzen von 30 µl des markierten Antikörpers (Ferrofluid) auf 970 µl eines Verdünnungs-Puffers verdünnt, bereitgestellt durch Immunicon (Ferrofluid Verdünnungs-Puffer).

[0023] Resuspendierte aufgetrennte und dotierte Zellen, aufgetrennt durch das oben beschriebene Verfahren in 750 µl im BSA/PBS Verdünnungs-Puffer in einem 2 ml Reagenzglas. 200 µl des verdünnten Maus-anti-CD45 Antikörpers wurden den resuspendierten Zellen zugesetzt. Die Zellen und der Antikörper wurden bei Raumtemperatur für 15 Minuten inkubiert.

[0024] Nach der 15-minütigen Inkubation wurde 1 ml des Ziegen-anti-Maus Ferrofluids den Zellen zugesetzt und man ließ diese für zusätzliche 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren.

3. Depletion

[0025] Ein 2 ml Reagenzglas für jede Probe wurde in 2 magnetischen Vorrichtungen angeordnet, wobei eine hiervon eine acht (8) polige Magnetvorrichtung war, dargestellt in [Fig. 2](#) und eine von Immunicon (eine vierpolige Magnetvorrichtung) war und man erlaubte eine Auf trennung für 5 Minuten bei Raumtemperatur.

[0026] Nach 5 Minuten wurde eine Pasteurpipette dazu verwendet, eine Probe vom oberen Zentrum des Reagenzglases zu entfernen. Die Probe wurde auf ein neues 2 ml Rohr übertragen. Die transferierten Zellen wurden bei 3500 UPM für 3 Minuten zentrifugiert und im BSA/PBS Verdünnungs-Puffer in einem Volumen, wie dargestellt in Tabelle 1, resuspendiert.

	Volumen (ml)	Ausgangs PBMC	Ausgangs FLMC	Depletions- effizienz	FLMC Wieder- gewinnung
Immunicon quadrupole	1,5	3,5E + 07	236	97,40 %	74 %
	1,5	3,5E + 07	236	90,20 %	62 %
Genzyme	2,0	4,0E + 07	208	98,81 %	90 %
	2	4,0E + 07	208	98,76 %	101 %
	2,0	4,0E + 07	208	98,85 %	95 %
	1,95	5,0E + 07	408	99,08 %	87 %

[0027] Die Depletionseffizienz (DE) wurde wie folgt bestimmt:

$$\text{PBMC Nach-Depletion/Ausgangs PBMC} \times 100 = X; \text{ und } 100 - X = \text{DE}$$

[0028] FLMC Wiedergewinnung (FR) wurde wie folgt bestimmt:

$$\text{Ausgangs FLMC} \times \% \text{ FLMC Zellen nicht positiv f\"ur CD45} = \text{korrekte Ausgangs FLMCs}; \\ \text{und FLMC Nach-Depletion/korrigierte Ausgangszellen} \times 100 = \text{FR}$$

[0029] Es wird angenommen, dass eine Magnetzell-Auftrennungsvorrichtung mit mehr interpolaren Magneten eine bessere Leistung als die in den Experimenten oben verwendete Vorrichtung erbringen w\"urde (d.h. eine Vorrichtung, die vier (4) interpolare Magneten verwendet, wie sie in [Fig. 1](#) dargestellt ist).

Patentanspr\"uche

1. Magnetische Vorrichtung zur Trennung einer magnetisierten Substanz von einer nichtmagnetisierten Substanz, die in einer L\"osung suspendiert sind, die folgendes umfasst:

(a) einen ersten und zweiten nordpolaren Magneten;

(b) einen ersten und zweiten s\"udpolaren Magneten; und

(c) eine erste, eine zweite, eine dritte und eine vierte Vielzahl von interpolaren Magneten, die so ausgerichtet sind, dass ihr magnetisches Dipolmoment entlang der Tangente an einem Kreis angeordnet ist, der zum Querschnitt des "Zylinders" konzentrisch ist;

wobei der erste nordpolare Magnet der ersten Vielzahl von interpolaren Magneten benachbart ist, die dem ersten s\"udpolaren Magnet benachbart ist, der der zweiten Vielzahl von interpolarem Magneten benachbart ist, die dem zweiten nordpolaren Magnet benachbart ist, der der dritten Vielzahl von interpolarem Magneten benachbart ist, die dem zweiten s\"udpolaren Magneten benachbart ist, der der vierten Vielzahl von interpolarem Magneten benachbart ist und wobei die Magnete einen Zylinder definieren.

2. Magnetische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Magnete aus einem Material konstruiert sind, ausgew\"ahlt aus Samarium-Kobalt, Neodym-Eisen-Bor und Keramik.

3. Magnetische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei 2 erste interpolare Magneten, 2 zweite interpolare Magneten, 2 dritte interpolare Magneten und 2 vierte interpolare Magneten existieren.

4. Magnetische Vorrichtung nach Anspruch 1, die weiterhin einen stabf\"ormigen Magnet umfasst, der im Zentrum des zylindrischen Raums angeordnet ist, der durch die magnetische Vorrichtung definiert ist.

5. Verfahren zur Trennung magnetisierter Substanzen von nichtmagnetisierten Substanzen, die in L\"osung suspendiert sind, das folgendes umfasst:

(a) Anordnen eines Gef\"a\ss es, das eine L\"osung mit magnetisierten Substanzen und nichtmagnetisierten Substanzen enth\"alt, in einer magnetischen Vorrichtung, die folgendes umfasst:

(i) erste und zweite nordpolare Magnete;

(ii) erste und zweite s\"udpolare Magnete;

(iii) eine erste, zweite, dritte und vierte Vielzahl von interpolaren Magneten, die so ausgerichtet sind, dass ihre magnetischen Dipolmomente entlang der Tangente an einem Kreis ausgerichtet sind, der zum Querschnitt des "Zylinders" konzentrisch ist;

wobei der erste nordpolare Magnet der ersten Vielzahl von interpolaren Magneten benachbart ist, die dem ers-

ten südpolaren Magneten benachbart ist, der der zweiten Vielzahl interpolarer Magneten benachbart ist, die dem zweiten nordpolaren Magnet benachbart ist, die der dritten Vielzahl interpolarer Magneten benachbart ist, die dem zweiten südpolaren Magneten benachbart ist, der der vierten Vielzahl interpolarer Magneten benachbart ist;

- (b) Inkubieren der Lösung in der magnetischen Vorrichtung für eine Zeitspanne, die ausreicht, dass die magnetisierten Substanzen radial hin zur Innenwand des Gefäßes wandern können; und
- (c) Entfernen einer Probe der Lösung aus dem Zentrum des Gefäßes, so dass die entfernte Lösung nichtmagnetisierte Teilchen enthält.

6. Verfahren nach Anspruch 5, das weiterhin ein Anordnen eines Magneten im Zentrum des Gefäßes umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Magnet stabförmig ist.

8. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die Lösung biologische Substanzen einschließt.

9. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die entfernte Lösung biologische Substanzen einschließt.

10. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die magnetisierten Substanzen Teilchen umfassen, die mit magnetischen Teilchen markiert sind.

11. Magnetische Vorrichtung zum Trennen einer magnetisierten Substanz von einer nichtmagnetisierten Substanz, die in einer Lösung suspendiert sind, die folgendes umfasst:

- (a) einen ersten und einen zweiten nordpolaren Magneten;
 - (b) einen ersten und einen zweiten südpolaren Magneten; und
 - (c) einen ersten, einen zweiten, einen dritten und einen vierten interpolaren Magneten;
- wobei der erste nordpolare Magnet dem ersten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem ersten südpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten nordpolaren Magnet benachbart ist, der dem dritten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten südpolaren Magnet benachbart ist, der dem vierten interpolaren Magnet benachbart ist und wobei die Magneten einen Zylinder definieren.

12. Magnetische Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei die Magnete aus einem Material konstruiert sind, ausgewählt aus Samarium-Kobalt, Neodym-Eisen-Bor und Keramik.

13. Magnetische Vorrichtung nach Anspruch 11, die weiterhin einen stabförmigen Magneten umfasst, der im Zentrum des zylindrischen Raums angeordnet ist, der durch die magnetische Vorrichtung definiert ist.

14. Verfahren zum Trennen magnetisierter Substanzen von nichtmagnetisierten Substanzen, die in einer Lösung suspendiert sind, das folgendes umfasst:

- (a) Anordnen eines Gefäßes, das eine Lösung mit magnetisierten Substanzen und nichtmagnetisierten Substanzen enthält, in einer magnetischen Vorrichtung, die folgendes umfasst:
 - (i) erste und zweite nordpolare Magneten;
 - (ii) erste und zweite südpolare Magneten; und
 - (iii) erste, zweite, dritte und vierte interpolare Magneten;wobei der erste nordpolare Magnet dem ersten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem ersten südpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten nordpolaren Magnet benachbart ist, der dem dritten interpolaren Magnet benachbart ist, der dem zweiten südpolaren Magnet benachbart ist, der dem vierten interpolaren Magnet benachbart ist;
- (b) Inkubieren der Lösung in der magnetischen Vorrichtung für eine Zeitspanne, die ausreicht, so dass die magnetisierten Substanzen radial hin zu einer Innenwand des Gefäßes wandern können; und
- (c) Entfernen einer Probe der Lösung aus einem Zentrum des Gefäßes, so dass die entfernte Lösung nichtmagnetisierte Teilchen enthält.

15. Verfahren nach Anspruch 14, das weiterhin ein Anordnen eines Magneten im Zentrum des Gefäßes umfasst.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei der Magnet stabförmig ist.

17. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Lösung biologische Substanzen einschließt.

18. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die entfernte Lösung biologische Substanzen einschließt.

19. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die magnetisierten Substanzen Teilchen umfassen, die mit magnetischen Teilchen markiert sind.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



