



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.03.2017 Patentblatt 2017/13

(51) Int Cl.:

B03C 1/28 (2006.01)
B03C 1/033 (2006.01)

B03C 1/01 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: 15186924.5

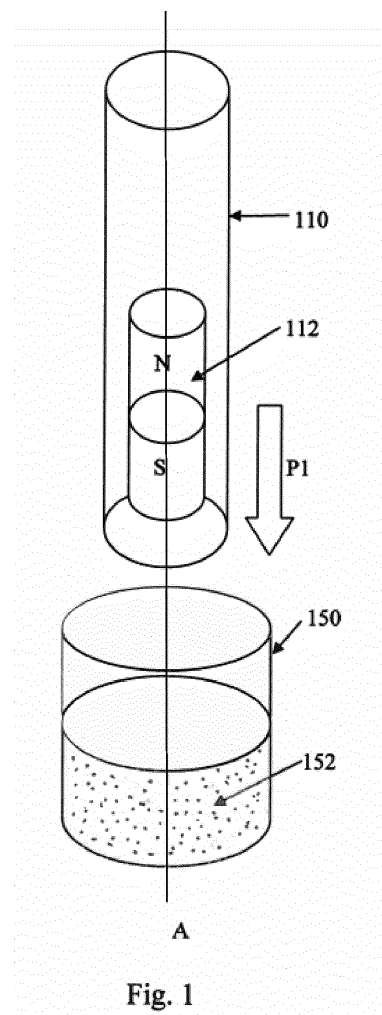
(22) Anmeldetag: 25.09.2015

(84) Benannte Vertragsstaaten: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR Benannte Erstreckungsstaaten: BA ME Benannte Validierungsstaaten: MA	(71) Anmelder: Odefey, Constantin 22085 Hamburg (DE) (72) Erfinder: Odefey, Constantin 22085 Hamburg (DE) (74) Vertreter: Becker Kurig Straus Patentanwälte Bavariastrasse 7 80336 München (DE)
---	---

(54)

VERFAHREN UND SYSTEM ZUR MAGNETISCHEN TRENNUNG VON NANO-BEADS

(57) Es wird ein Verfahren und ein System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid (152) bereitgestellt, das umfasst: Bereitstellen (S210) des ersten Fluids (152) mit den darin befindlichen Nano-Beads, Einführen (S220) eines Hülsenkörpers (110) in das erste Fluid (152), wobei in dem Hülsenkörper (110) ein erster Magnet (112) angeordnet ist, der entlang einer Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) verschiebbar ist, Sammeln (S230) von Nano-Beads an der Hülsenwand durch die Kraftwirkung eines ersten magnetischen Feldes des ersten Magneten (112), Entfernen (S240) des Hülsenkörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid (152), Einführen (S250) des Hülsenkörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads in ein zweites Fluid (162) und Bereitstellen (S260) eines magnetischen Feldes, dessen magnetische Polausrichtung einer Polausrichtung des ersten Magneten (112) in dem Hülsenkörper (110) entgegengesetzt ist, so dass der erste Magnet (112) in dem Hülsenkörper (110) von dem magnetischen Feld abgestoßen und in dem Hülsenkörper (110) verschoben wird.



Beschreibung

Technischer Hintergrund

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und ein System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads (auch Micro-Beads oder Nano-Kügelchen) aus einem Fluid bzw. einer Lösung und insbesondere ein Verfahren und ein System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads, die jeweils eine schnellere und zuverlässigere Arbeitsweise sowie eine vorteilhafte Automatisierung des Umgangs mit Nano-Beads zulassen.

[0002] Magnetische Mikro- bzw. Nano-Beads werden in der Chemie und Biochemie standardmäßig verwendet. Diese eisenhaltigen Beads mit teilweise funktionalisierter Oberfläche, um z.B. Antikörper zu binden, müssen zu einem bestimmten Zeitpunkt aus dem jeweiligen Reaktionsgefäß entfernt werden. Verwendung finden diese Nano-Beads bei der so genannten Magnetic Cell Separation, auch als Magnetic Activated Cell Sorting bezeichnet und oft abgekürzt als MACS, oder bei der Wasseraufbereitung. Die Zellseparation wird so viel einfacher, da man die mit Beads markierten Zellen direkt aus jedem beliebigen Gefäß herausziehen kann. Bei der Wasseraufbereitung kann man nicht nur die jeweils unerwünschten Stoffe entfernen, man kann auch sehr einfach Stichproben im Durchflussverfahren nehmen. Wenn die Beads noch keine Toxine gebunden haben, können sie weiterverwendet werden, ansonsten werden sie ausgetauscht.

[0003] Dafür verwendet man im Stand der Technik verschiedene magnetische Separatoren, die am Boden oder an der Seite des Reaktionsgefäßes ein Pellet aus Beads erzeugen. Dieses Pellet muss gewaschen werden, damit nur die spezifisch an die Beads gebundenen Stoffe (bzw. die Nano-Beads mit den Stoffen) dort verbleiben und keine unspezifische Rückstände aus der jeweiligen Matrix die späteren Reaktionen stören können.

[0004] In einem Beispiel für ein herkömmliches Verfahren befinden sich die Nano-Beads zunächst in einer Flüssigkeit. Zuerst werden die Nano-Beads mittels eines Magneten aus der Flüssigkeit extrahiert. Um die spätere Trennung zu erleichtern, wird der Magnet durch eine Art Hülle umgeben. Der Magnet zieht die Nano-Beads an und sammelt diese an der Oberfläche der Hülle. Der Magnet wird anschließend mitsamt Hülle und Nano-Beads aus der ersten Flüssigkeit gehoben und in eine zweite Flüssigkeit, z.B. eine Waschlösung, getaucht. Der Magnet wird dann aus der Hülle herausgezogen. Die Nano-Beads werden nun nicht mehr an der Hülle gehalten und gelangen so in die Waschlösung. Dieser Vorgang des Sammelns und Überführens in eine andere Flüssigkeit muss unter Umständen mehrmals wiederholt werden, bis die Nano-Beads ausreichend gewaschen wurden und z.B. weiterverarbeitet oder wiederverwendet werden können.

[0005] Diese und andere gängige Methoden sind zeitaufwendig, umständlich und benötigen eine mechani-

sche Vorrichtung z.B. eine Pipette, magnetische Separatoren etc. Ein exaktes Arbeiten ist unerlässlich. Bei den Waschschritten gehen Beads verloren und verklumpen im Pellet; außerdem verliert man bei jedem Waschschriff die an die Beads gebundenen Stoffe z.B. Bakterien oder Viren.

[0006] Gegenstand der Erfindung ist eine einfache, schnelle und preiswerte Möglichkeit, die Beads schonend aus jedem beliebigen Probengefäß herauszuholen und zu reinigen. Auch eine Automatisierung ist durch das Verfahren und die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung viel einfacher. Ebenso wie eine einfache Probenvorbereitung bei POCT (point of care testing). Das Separieren und Waschen der Beads mittels eines Systems bzw. Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung benötigt nur ca. 10 Sekunden. Das gilt für eine einzelne Probe genauso wie für z.B. 96 Proben (bei Parallelverarbeitung). So könnten etwa auch ELISA-Laborsysteme nachträglich mit einem System gemäß der vorliegenden Erfindung ausgerüstet werden.

Kurze Beschreibung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung wird durch die beigefügten Ansprüche 1 und 8 bereitgestellt. Vorteilhafte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen offenbart. Nano-Beads sind im Allgemeinen alle Partikel, die magnetische oder magnetisierbare Partikel umfassen, insbesondere alle Eisen-, Kobalt- oder Nickelhaltigen Partikel. Die Form muss nicht unbedingt rund sein, sie können also auch eine polygonale Form aufweisen. Ihre durchschnittliche Größe liegt normalerweise zwischen 30 nm und 5 µm (Durchmesser).

[0008] In einer ersten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid bereitgestellt, das umfasst: Bereitstellen des ersten Fluids mit den darin befindlichen Nano-Beads, Einführen eines Hülsenkörpers in das erste Fluid, wobei in dem Hülsenkörper ein erster Magnet angeordnet ist, der entlang einer Längsachse des Hülsenkörpers verschiebbar ist, Sammeln von Nano-Beads an der Hülsenwand durch die Kraftwirkung eines ersten magnetischen Feldes des ersten Magneten, Entfernen des Hülsenkörpers mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid, Einführen des Hülsenkörpers mit den gesammelten Nano-Beads in ein zweites Fluid und Bereitstellen eines magnetischen Feldes, dessen magnetische Polausrichtung einer Polausrichtung des ersten Magneten in dem Hülsenkörper entgegengesetzt ist, so dass der erste Magnet in dem Hülsenkörper von dem magnetischen Feld abgestoßen und in dem Hülsenkörper verschoben wird.

[0009] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das Verfahren weiterhin das Spülen des Hülsenkörpers mit den gesammelten Nano-Beads nach dem Schritt des Entferns des Hülsenkörpers mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid und vor dem Schritt des Einführens des Hülsenkörpers mit den

gesammelten Nano-Beads in das zweite Fluid.

[0010] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Hülsenkörper einen zylindrischen hohlen Mittelteil auf und der erste Magnet umfasst einen Stabmagneten, dessen Durchmesser etwas geringer ist als der Innendurchmesser des Mittelteils des Hülsenkörpers.

[0011] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das zweite magnetische Feld durch einen zweiten Magneten bereitgestellt, der in einer Längsachse zu dem Hülsenkörper mit den gesammelten Nano-Beads in dem zweiten Fluid verschoben wird.

[0012] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das zweite magnetische Feld durch wenigstens einen Elektromagneten bereitgestellt.

[0013] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das zweite magnetische Feld durch mehrere Elektromagneten bereitgestellt, die ein um die Längsachse des Hülsenkörpers rotierendes Multipolfeld erzeugen, das durch zyklisches An- und Abschalten einzelner Elektromagneten oder durch Rotieren der Elektromagneten um die Längsachse des Hülsenkörpers rotiert.

[0014] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Hülsenkörper eine längliche Form auf, ist die Polausrichtung des ersten Magneten parallel zur Längsachse des Hülsenkörpers und die Nano-Beads werden an einem unteren Ende des Hülsenkörpers durch einen der Pole des ersten Magneten gesammelt.

[0015] In einer zweiten bevorzugten Ausführungsform wird ein System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid bereitgestellt, das wenigstens einen Hülsenkörper, in dem ein erster beweglicher Magnet angeordnet ist, und wenigstens eine ein zweites magnetisches Feld bereitstellende Vorrichtung umfasst, wobei die magnetische Polausrichtung des zweiten magnetischen Feldes der Polausrichtung des ersten Magneten in dem Hülsenkörper entgegengesetzt ist.

[0016] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Hülsenkörper einen zylindrischen hohlen Mittelteil auf und der erste Magnet umfasst einen Stabmagneten, dessen Durchmesser etwas geringer ist als der Innendurchmesser des Mittelteils des Hülsenkörpers. Die axiale Länge des Mittelteils des Hülsenkörpers ist bevorzugt so gewählt, dass der erste Magnet ausreichend weit in dem Hülsenkörper verschiebbar ist, je nach Anwendung der vorliegenden Erfindung, z.B. Eindringtiefe in das Fluid und Magnetstärke. Bevorzugt beträgt das axiale Spiel des Magneten im Mittelteil des Hülsenkörpers 0,1 cm bis 5 cm, insbesondere bevorzugt 0,2 cm bis 3 cm und am bevorzugtesten 0,5 cm bis 2 cm.

[0017] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Vorrichtung, die das zweite magnetische Feld bereitstellt, einen zweiten Magneten, der in einer Längsachse zu dem Hülsenkörper verschiebbar ist.

[0018] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Vorrichtung, die das zweite magnetische Feld bereitstellt, einen Elektromagneten.

[0019] In einer Ausführungsform der vorliegenden Er-

findung umfasst die Vorrichtung, die das zweite magnetische Feld bereitstellt, mehrere Elektromagneten, die ein um die Längsachse des Hülsenkörpers rotierendes Multipolfeld erzeugen, das durch zyklisches An- und Abschalten einzelner Elektromagneten oder durch Rotieren der Elektromagneten um die Längsachse des Hülsenkörpers rotiert.

[0020] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Hülsenkörper eine längliche Form auf, ist die Polausrichtung des ersten Magneten parallel zur Längsachse des Hülsenkörpers und werden die Nano-Beads an einem unteren Ende des Hülsenkörpers durch wenigstens einen der Pole des ersten Magneten gesammelt, je nach Eintauchtiefe des Hülsenkörpers mit dem ersten Magneten in das erste bzw. zweite Fluid z.B. durch beide Pole des ersten Magneten.

[0021] In einer dritten bevorzugten Ausführungsform wird ein automatisiertes System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid bereitgestellt, das umfasst: eine Vielzahl von Systemen zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid gemäß einem System, wie es oben beschrieben wurde, wobei die Hülsenkörper und die Vorrichtungen, die das zweite magnetische Feld bereitstellen jeweils in einer Halterung bereitgestellt sind, eine Transporteinrichtung, die die Halterung mit den Hülsenkörpern von einer ersten Position zu einer zweiten Position bewegen kann, wobei die zweite Position direkt oberhalb einer Position der Halterung mit den Vorrichtungen, die das zweite magnetische Feld bereitstellen, liegt und eine Steuerungseinheit, die die Bewegung der Transporteinrichtung und das Bereitstellen des zweiten magnetischen Feldes steuert. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die magnetischen Felder nicht durch einzelne zweite Magneten, sondern durch einen einzelnen zweiten Magneten oder eine Anzahl an ausreichend großen und starken zweiten Magneten bereitgestellt, die geringer ist, als die Anzahl der ersten Magneten.

[0022] In einer vierten bevorzugten Ausführungsform wird ein computerlesbares Speichermedium bereitgestellt, das Programmcode umfasst, der, falls ausgeführt, ein Verfahren ausführt, wie es oben beschrieben wurde.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0023] Alle hier gezeigten Zeichnungen sind schematischer Natur und gezeigte Bestandteile sollten lediglich in Bezug zueinander interpretiert werden. Die Zeichnungen und die Beschreibung verwenden Bezugszeichen, um das Verständnis der vorliegenden Erfindung zu erleichtern. Wo immer es angebracht ist, wurden gleiche Bezugszeichen verwendet, um gleiche oder ähnliche Teile zu bezeichnen.

Fig. 1 ist eine Perspektivansicht eines Hülsenkörpers mit einem Magneten gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Fig. 2A-2D sind schematische Querschnittsansichten, die ein Verfahren gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen.

Fig. 3A-3D sind schematische Querschnittsansichten, die ein Verfahren gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen.

Fig. 4 ist ein Flussdiagramm eines Verfahrens gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0024] Gegenstand der Erfindung ist eine einfache, schnelle und preiswerte Möglichkeit, Nano-Beads schonend aus einem beliebigen Probengefäß zu entfernen und z.B. zu reinigen oder weiterzuverarbeiten. Auch eine Automatisierung ist durch das Verfahren und die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung viel einfacher und ein entsprechendes automatisiertes System wird durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt. Das Separieren und Waschen der Beads mittels eines Systems bzw. Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung benötigt nur ca. 10 Sekunden. Das gilt für eine einzelne Probe genauso wie für z.B. 96 Proben (bei Parallelverarbeitung). Wenn z.B. 1 Milliarde Beads in 1000 Liter Wasser gegeben werden und für eine Analyse 1 Million Beads benötigt, müsste man normalerweise einen Liter Wasser entnehmen und untersuchen. So ein großes Volumen ist jedoch sehr unhandlich. Mit dem Verfahren und dem System der vorliegenden Erfindung muss man lediglich den Hülsekörper mit dem Magneten nur wenige Sekunden durch das Wasser bewegen, um genügend Beads zu binden.

[0025] Fig. 1 ist eine Perspektivansicht eines Hülsekörpers mit einem Magneten gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. In der dargestellten Ausführungsform ist ein Hülsekörper 110 im Wesentlichen zylindrisch ausgebildet und an der Ober- und Unterseite jeweils verschlossen. Der Hülsekörper 110 kann an einem unteren Ende (an dem später die Nano-Beads gesammelt werden) einen Kragen aufweisen, der ein Sammeln von Nano-Beads an der Seitenwand des Hülsekörpers erschwert. Es sei jedoch angemerkt, dass die Form des Hülsekörpers hierin nicht beschränkt ist. Andere längliche Formen mit Polygonquerschnitt (rechteckigem, quadratischem, dreieckigem, fünfeckigem, etc.) sind ebenfalls möglich.

[0026] In dem Hülsekörper 110 ist ein Magnet 112 vorgesehen. Der Magnet 112 ist in dem Hülsekörper entlang der Längsachse A bewegbar bzw. verschiebbar angeordnet. In Fig. 1 ist der Magnet 112 als Stabmagnet mit Polausrichtung entlang der Längsachse A dargestellt. Anstatt eines Stabmagneten kann auch jede andere Magnetform verwendet werden, solange der Magnet bezüglich der Längsachse A gegenüberliegende Magnetpole aufweist (in Fig. 1 beispielhaft durch "N" und "S" angedeutet, ohne darauf einzuschränken) und derart

ausgeführt ist, dass die Pole nicht vertauscht werden können. In der vorliegenden Ausführungsform wird dies erreicht indem der Magnet einen Durchmesser aufweist, der nur geringfügig kleiner ist, als der Innendurchmesser des Hülsekörpers, so dass der Magnet nicht umgedreht werden kann und die Magnetpole des Magneten bezüglich der Längsachse A fest ausgerichtet sind. Die axiale Länge eines Mittelteils des Hülsekörpers 110, in dem sich der erste Magnet 112 bewegen kann, ist dabei bevorzugt so gewählt, dass der erste Magnet 112 ausreichend weit in dem Hülsekörper 110 verschiebbar ist, je nach Anwendung der vorliegenden Erfindung, z.B. Eindringtiefe in das Fluid 152 und Magnetstärke des ersten bzw. des zweiten Magneten. Bevorzugt beträgt das axiale Spiel des ersten Magneten 112 im Mittelteil des Hülsekörpers 110 0,1 cm bis 5 cm, insbesondere bevorzugt 0,2 cm bis 3 cm und am bevorzugtesten 0,5 cm bis 2 cm. Die hier verwendeten Magnete sind vorzugsweise Neodym Stabmagneten mit einem Durchmesser, der annähernd dem Innendurchmesser des verwendeten Hülsekörpers entspricht. So eignen sich z.B. für kleine Reaktionsgefäße mit etwa 0,5 ml bis 1,5 ml Magnete mit einem Durchmesser zwischen 2 mm und 4 mm und einer Länge zwischen 5 mm und 15 mm. Die Haftkraft der ersten Magnete 112 liegt jeweils bevorzugt zwischen 250g und 750g, insbesondere bevorzugt zwischen 350g und 600g.

[0027] In Fig. 1 ist durch den nach unten gerichteten Pfeil P1 angedeutet, dass der Hülsekörper in einem ersten Schritt eines Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung in ein erstes Gefäß 150 mit einem ersten Fluid 152 eingetaucht wird. In dem ersten Fluid, für gewöhnlich eine Flüssigkeit, sind Nano-Beads verteilt. Mit Nano-Beads (auch Nano-Kügelchen) sind in der vorliegenden Erfindung alle Arten von im Wesentlichen kugelförmigen und magnetisierbaren (bzw. magnetisierten) Körpern gemeint. Ihre Größe kann zwischen einem nm bis einigen μm Durchmesser liegen, je nach Anwendung. In der Chemie und Biochemie werden sie genutzt, um Stoffe mittels funktionaler Oberflächen gezielt zu binden bzw. sich an Oberflächen bestimmter chemischer Zusammensetzungen zu setzen (Hybridisierungsreaktionen).

[0028] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der Hülsekörper 110, z.B. bei einem Handbetrieb, so weit in das Fluid 152 eingetaucht werden, dass beide Pole des ersten Magneten 112 unterhalb der Oberfläche des Fluids mit den Nano-Beads sind. Die Nano-Beads binden dann am Nordpol und am Südpol, wenn der Hülsekörper 110 tief genug eingetaucht wird und bilden dann zwei Banden. Man kann so den Hülsekörper 110 mit seinem Magneten 112 wie einen Löffel in einem Becherglas zum Umrühren gebrauchen; in wenigen Sekunden binden so alle Beads. Jedoch ist in der vorliegenden Erfindung das Eintauchen des Hülsekörpers 110 in das Fluid 152 bevorzugt nur soweit durchzuführen, dass lediglich ein Pol des Magneten 112 unterhalb der Oberfläche des Fluid 152 liegt. So binden die Nano-Beads an nur einem Pol des Magneten 112.

[0029] Fig. 2A-2D sind schematische Querschnittsan-

sichten, die ein Verfahren gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen. In Fig. 2A ist die Situation dargestellt, in der der Hülkörper 110 mit dem Magneten 112 in das Gefäß 150 mit dem ersten Fluid 152 eingetaucht ist. Durch die Punkte in dem Fluid wird in den Zeichnungen angedeutet, dass die Nano-Beads noch in dem Fluid verteilt sind. In Fig. 2B sind die Nano-Beads bereits durch die magnetische Anziehungskraft des Magneten 112 an der unteren Fläche des Hülkörpers 110 gesammelt, was durch ein Pellet 154 dargestellt wird. Der nach oben gerichtete Pfeil in Fig. 2B zeigt an, dass der Hülkörper 110 mit dem Bead-Pellet 154 und dem Magneten 112 aus dem ersten Fluid herausgenommen werden kann.

[0030] In Fig. 2C ist erstmals ein komplettes System gemäß der vorliegenden Erfindung gezeigt. Der Hülkörper 110 mit dem Bead-Pellet 154 und dem Magneten 112 wird in Fig. 2C in ein zweites Fluid 162 in einem zweiten Gefäß 160 eingetaucht. Das zweite Fluid ist dabei z.B. eine Waschlösung oder eine Flüssigkeit, in der weitere Reaktionen zwischen Stoffen in der Flüssigkeit und den Nano-Beads ablaufen sollen. Im unteren Bereich ist ein zweiter Magnet 120 gezeigt, der in seiner Polausrichtung der Polausrichtung des Magneten 112 entgegengesetzt ist und der, durch den nach oben gerichteten Pfeil angedeutet, in Richtung des zweiten Gefäßes 160 bewegt wird. Wenn das Magnetfeld des zweiten Magneten 120 nahe genug an den Magneten 112 in dem Hülkörper gelangt, wird der Magnet 112 in dem Hülkörper durch die abstoßende Wirkung der gleichen Pole des ersten Magneten 112 und des zweiten Magneten 120 (hier die N-Pole, worauf die Erfindung nicht begrenzt ist) angehoben, wie durch den schmalen Pfeil in Fig. 2D gezeigt wird.

[0031] Dieses Anheben des Magneten 112 hat zwei wichtige und synergetische Effekte. Zum einen werden die Nano-Beads nicht mehr durch den ersten Magneten 112 an der Hülkörperwand gehalten und können sich von dieser lösen. Zum anderen wird dieser Lösungsvorgang durch die anziehende Wirkung des zweiten Magneten gefördert, so dass sich die Nano-Beads schnell im unteren Bereich des zweiten Gefäßes 160 sammeln. Dadurch wird der Vorgang insgesamt beschleunigt. Optional kann der zweite Magnet 120 mehrmals herauf und hinab bewegt werden, um so eine Bewegung der Nano-Beads durch das Fluid zu erzeugen, was z.B. Spülvorgänge beschleunigen kann. Zum Entfernen der Nano-Beads aus dem zweiten Fluid 162 wird der zweite Magnet 120 einfach wieder abgesenkt, so dass der erste Magnet 112 die Nano-Beads erneut anzieht und diese anschließend aus dem zweiten Fluid entfernt werden können (siehe Fig. 2A und 2B).

[0032] Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass auch mehrere Hülkörper 110 zusammen (parallel) verwendet und bewegt werden können. So sind in dem vorliegenden technischen Gebiet häufig 96-Arrays (8x12) im Einsatz. Solche Arrays oder Halterungen können von Hand oder automatisch (durch eine Transporteinrich-

tung, z.B. durch einen Roboterarm oder dergleichen) bewegt werden. In diesem Fall wird eine geeignete Computersteuerung bereitgestellt, die die Bewegung der Transporteinrichtung und der zweiten Magneten 120 steuert. In anderen Ausführungsformen kann die Steuerung auch andere Faktoren, wie Ströme zur Aktivierung von Elektromagneten 130 steuern, worauf die Erfindung jedoch nicht beschränkt werden sollte. Es ist sowohl möglich für jeden Hülkörper 110 in einer Halterung einen einzelnen zweiten Magneten 120 bereitzustellen als auch einen großflächigen Magneten für die gesamte Halterung. Im letzteren Fall können störende Randeffekte minimiert werden.

[0033] Fig. 3A-3D sind schematische Querschnittsansichten, die ein Verfahren gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigen. Diese Ausführungsform entspricht im Wesentlichen der Ausführungsform der Fig. 2A-2D. Insbesondere die Vorrichtungen und Vorgänge in Fig. 3A-3B sind identisch zu den Vorrichtungen und Vorgängen in Fig. 2A-2B.

[0034] Anstatt des zweiten Magneten 120 ist in Fig. 3C-3D wenigstens ein Elektromagnet 130 bereitgestellt. Anstatt den (Elektro-)Magneten nach oben und unten zu fahren, wie in Fig. 2C und 2D, wird der Elektromagnet einfach an- und ausgeschaltet, um die gewünschte Wirkung auf Nano-Beads und ersten Magneten 112 zu entfalten. Generell werden der erste Magnet 112 und der zweite Magnet 120 bzw. der Elektromagnet 130 so gewählt und betrieben, dass eine ausreichende Abstoßungskraft (bzw. Haftkraft) zwischen den Magneten gewährleistet wird. So kann für den unteren Magneten z.B. im Zusammenspiel mit einem 96-Array als erster Magnet ein einzelner, relativ starker Magnet gewählt werden. Beträgt bei einem 96-Array die Haftkraft der oberen Magneten und des/der unteren Magneten in der Summe jeweils 600g, so reicht die Abstoßende Wirkung aus für einen Abstand zwischen ersten und zweiten Magneten von ca. 1-2 cm (vertikaler Abstand zwischen den Polen, d.h. nur Überwindung der Schwerkraftwirkung auf den ersten Magneten und gegebenenfalls der Überwindung der Anziehungskraft der Nano-Beads). Erhöht man die Haftkraft des/der unteren Magneten auf insgesamt 6 Kg reicht die Abstoßung für einen Abstand von ca. 5cm. Die Haftkraft und das Gewicht der verwendeten Magnete sind auch stark von anderen Faktoren abhängig, wie z.B. von der Füllhöhe des Gefäßes 150. Ein Fachmann kann die Werte für Gewicht, Haftkraft der Magnete, Eintauchtiefe etc. ohne Probleme anpassen.

[0035] Anstatt eines einzelnen Elektromagneten können auch mehrere Elektromagneten bereitgestellt werden, die ein um die Längsachse des Hülkörpers rotierendes Multipolfeld erzeugen, das durch zyklisches An- und Abschalten einzelner Elektromagneten oder durch rotieren der Elektromagneten um die Längsachse des Hülkörpers rotiert. Solche Multipolfelder können zusammen (bei entsprechender Polausrichtung) die gleiche abstoßende Wirkung erzielen, wie das Feld eines einzelnen Magneten. Die grundlegende Funktion der

vorliegenden Erfindung wäre somit gewährleistet. Die lokal unterschiedliche magnetische Wirkung durch den Multipol-Magneten erzeugt jedoch in dem Fluid Potentiale entlang derer die Nano-Beads strömen bzw. gelenkt werden. Durch die Rotation dieser Multipolfelder können die Nano-Beads nach dem Ablösen von der Hülse

[0036] Fig. 4 ist ein Flussdiagramm eines Verfahrens gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Gemäß Fig. 4 wird in einem besonders bevorzugten Verfahren der vorliegenden Erfindung das erste Fluid mit den darin befindlichen Nano-Beads bereitgestellt. Ein Hülsekörper wird in das erste Fluid eingeführt, wobei in dem Hülsekörper ein Magnet angeordnet ist, der entlang einer Längsachse A des Hülsekörpers verschiebbar ist. Die Nano-Beads werden an der Hülsewand durch die Kraftwirkung des magnetischen Feldes des Magneten gesammelt. Der Hülsekörper wird mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid entfernt. Der Hülsekörper wird mit den gesammelten Nano-Beads in ein zweites Fluid eingeführt und ein elektromagnetisches Feld (magnetisches Feld) wird bereitgestellt, dessen magnetische Polausrichtung der Polausrichtung des Magneten in dem Hülsekörper entgegengesetzt ist. Anschließend kann optional der Hülsekörper 110 aus dem zweiten Fluid 160 entfernt werden. Optional kann nach dem Schritt des Entfernens des Hülsekörpers 110 mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid 150 und vor dem Schritt des Einführens des Hülsekörpers 110 mit den gesammelten Nano-Beads in das zweite Fluid 160 ein Spülvorgang durchgeführt werden.

Anwendungsbeispiel 1

[0037] Eine Möglichkeit der Anwendung der vorliegenden Erfindung wird im Folgenden mit praktischem Bezug dargelegt. Das Beispiel sollte jedoch nicht so interpretiert werden, dass es die vorliegende Erfindung einschränkt.

[0038] Eine interessante Anwendung ist es, die Außenseite des Hülsekörpers mit Antikörpern zu beschichten: wenn z.B. zwei verschiedene monoklonale Antikörper verwendet werden, die jeweils an ein spezifisches Epitop eines Antigens (z.B. Proteins) binden können, kann man den ersten Antikörper an die Beads binden und den zweiten Antikörper an die Außenseite des Hülsekörpers. Dann gibt man die Beads mit ihren gebundenen ersten Antikörpern in die Probe und wartet einige Minuten. Anschließend taucht man den Hülsekörper, an deren Außenseite sich die zweiten Antikörper befinden, in die Probe.

[0039] Durch den Magneten im Inneren des Hülsekörpers werden die Beads angezogen. Nach wenigen Sekunden entfernt man den Hülsekörper aus der Probe und taucht ihn in ein Waschgefäß, unter dessen Boden sich ein Magnet mit umgekehrter Polung befindet. Wenn das jeweilige Antigen nicht in der Probe war, gehen die

Beads in Lösung (Fig. 2d); wenn sich das Antigen jedoch in der Probe befindet, hat die Antigen-Antikörper-Reaktion auf der Außenseite des Hülsekörpers stattgefunden und die Beads, an deren Antikörpern das Antigen gebunden ist, bleiben an dem Hülsekörper kleben. Das Antigen wirkt als Bindeglied zwischen den beiden Antikörpern. Je nach der Konzentration des Antigens bleiben unterschiedliche Mengen von Beads kleben, der Rest geht in Lösung. Man zieht den Hülsekörper aus dem Waschgefäß und führt ihn z.B. in ein Q-MAP Gerät (vgl. EP-A-1 664 747, die hierin unter Bezugnahme aufgenommen ist) ein, wo die Antigen-Antikörper-Bindung aufgelöst wird und die Beads sich nach wenigen Sekunden von dem Hülsekörper lösen und direkt gemessen werden können, wobei das Messergebnis quantitativ verwertbar ist.

Patentansprüche

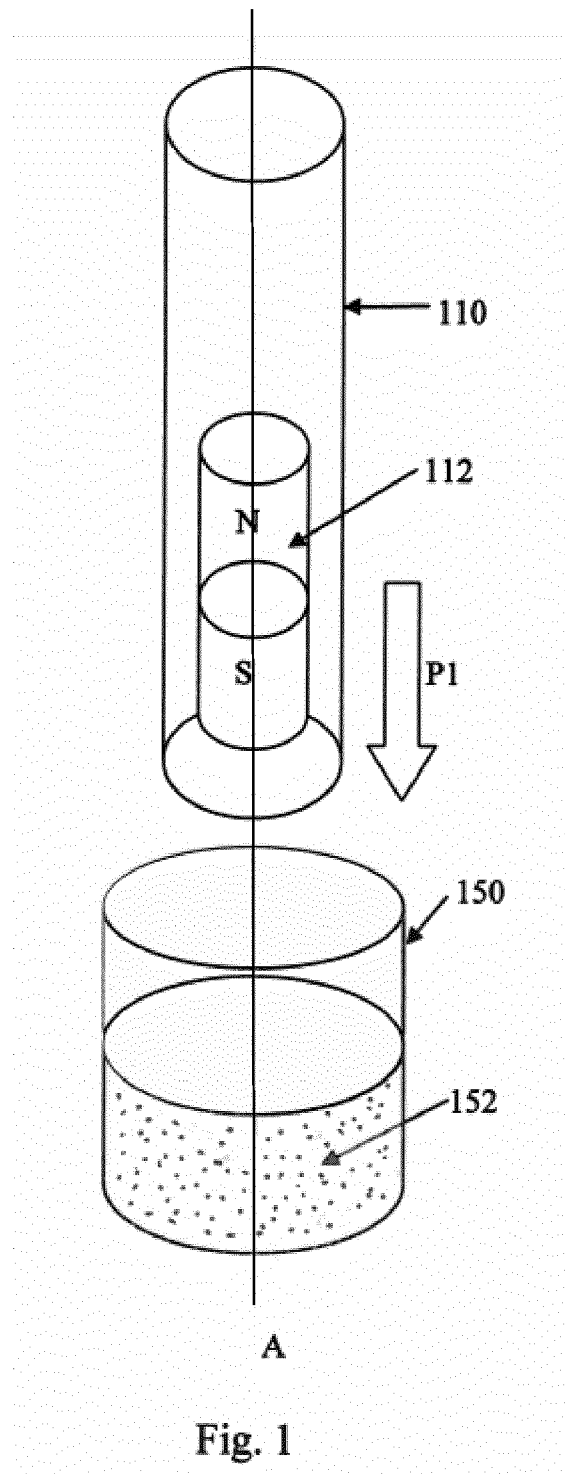
1. Verfahren zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid (152), umfassend:

Bereitstellen (S210) des ersten Fluids (152) mit den darin befindlichen Nano-Beads;
Einführen (S220) eines Hülsekörpers (110) in das erste Fluid (152), wobei in dem Hülsekörper (110) ein erster Magnet (112) angeordnet ist, der entlang einer Längsachse (A) des Hülsekörpers (110) verschiebbar ist;
Sammeln (S230) von Nano-Beads an der Hülsewand durch die Kraftwirkung eines ersten magnetischen Feldes des ersten Magneten (112);
Entfernen (S240) des Hülsekörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid (152);
Einführen (S250) des Hülsekörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads in ein zweites Fluid (162); und
Bereitstellen (S260) eines magnetischen Feldes, dessen magnetische Polausrichtung einer Polausrichtung des ersten Magneten (112) in dem Hülsekörper (110) entgegengesetzt ist, so dass der erste Magnet (112) in dem Hülsekörper (110) von dem magnetischen Feld abgestoßen und in dem Hülsekörper (110) verschoben wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, weiterhin umfassend:

Spülen des Hülsekörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads nach dem Schritt des Entfernens (S240) des Hülsekörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads aus dem ersten Fluid (152) und vor dem Schritt des Einführens (S250) des Hülsekörpers (110) mit den gesammelten Nano-Beads in das zweite Fluid (162).

3. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Hülsenkörper (110) einen zylindrischen hohlen Mittelteil aufweist und der erste Magnet (112) einen Stabmagneten umfasst, dessen Durchmesser etwas geringer ist als der Innendurchmesser des Mittelteils des Hülsenkörpers (110). 5
4. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das zweite magnetische Feld durch einen zweiten Magneten (120) bereitgestellt wird, der in einer Längsachse (A) zu dem Hülsenkörper (110) mit den gesammelten Nano-Beads in dem zweiten Fluid (162) verschoben wird. 10
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-3, wobei das zweite magnetische Feld durch wenigstens einen Elektromagneten (130) bereitgestellt wird. 15
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei das zweite magnetische Feld durch mehrere Elektromagneten bereitgestellt wird, die ein um die Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) rotierendes Multipolfeld erzeugen, das durch zyklisches An- und Abschalten einzelner Elektromagneten oder durch Rotieren der Elektromagneten um die Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) rotiert. 20 25
7. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Hülsenkörper (110) eine längliche Form aufweist, die Polausrichtung des ersten Magneten (112) parallel zur Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) ist und die Nano-Beads an einem unteren Ende des Hülsenkörpers (110) durch einen der Pole des ersten Magneten (112) gesammelt werden. 30 35
8. System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid (152), umfassend:
 - wenigstens einen Hülsenkörper (110), in dem ein erster beweglicher Magnet (112) angeordnet ist; und 40
 - wenigstens eine ein zweites magnetisches Feld bereitstellende Vorrichtung (120, 130), wobei die magnetische Polausrichtung des zweiten magnetischen Feldes der Polausrichtung des ersten Magneten (112) in dem Hülsenkörper (110) entgegengesetzt ist. 45
9. System gemäß Anspruch 8, wobei der Hülsenkörper (110) einen zylindrischen hohlen Mittelteil aufweist und der erste Magnet (112) einen Stabmagneten umfasst, dessen Durchmesser etwas geringer ist als der Innendurchmesser des Mittelteils des Hülsenkörpers (110). 50
10. System gemäß einem der Ansprüche 8-9, wobei die Vorrichtung (120, 130), die das zweite magnetische Feld bereitstellt, einen zweiten Magneten (120) umfasst, der in einer Längsachse (A) zu dem Hülsenkörper (110) verschiebbar ist. 55
11. System gemäß einem der Ansprüche 8-10, wobei die Vorrichtung (120, 130), die das zweite magnetische Feld bereitstellt, einen Elektromagneten (130) umfasst.
12. System gemäß Anspruch 11, wobei die Vorrichtung (120, 130), die das zweite magnetische Feld bereitstellt, mehrere Elektromagneten umfasst, die ein um die Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) rotierendes Multipolfeld erzeugen, das durch zyklisches An- und Abschalten einzelner Elektromagneten oder durch Rotieren der Elektromagneten um die Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) rotiert.
13. System gemäß einem der Ansprüche 8-12, wobei der Hülsenkörper (110) eine längliche Form aufweist, die Polausrichtung des ersten Magneten (112) parallel zur Längsachse (A) des Hülsenkörpers (110) ist und die Nano-Beads an einem unteren Ende des Hülsenkörpers (110) durch einen der Pole des ersten Magneten (112) gesammelt werden.
14. Automatisiertes System zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid (152), umfassend:
 - eine Vielzahl von Systemen zur magnetischen Trennung von Nano-Beads aus einem ersten Fluid (152) gemäß einem der Ansprüche 8-13, wobei die Hülsenkörper (110) und die Vorrichtungen (120, 130), die das zweite magnetische Feld bereitstellen jeweils in einer Halterung bereitgestellt sind;
 - eine Transporteinrichtung, die die Halterung mit den Hülsenkörpern (110) von einer ersten Position zu einer zweiten Position bewegen kann, wobei die zweite Position direkt oberhalb einer Position der Halterung mit den Vorrichtungen (120, 130), die das zweite magnetische Feld bereitstellen, liegt; und
 - eine Steuerungseinheit, die die Bewegung der Transporteinrichtung und das Bereitstellen des zweiten magnetischen Feldes steuert.
15. Computerlesbares Speichermedium, umfassend Programmcode, der, falls ausgeführt, ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-7 ausführt.



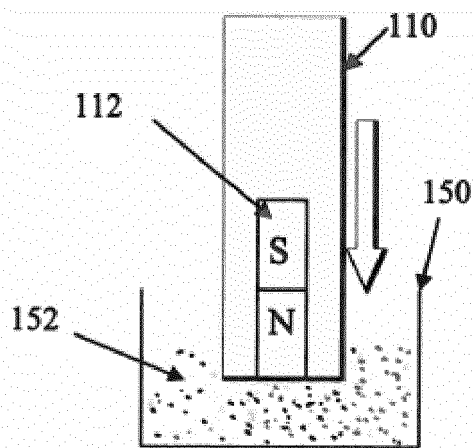


Fig. 2A

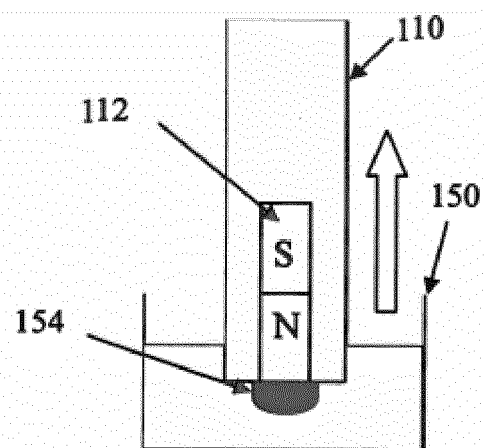


Fig. 2B

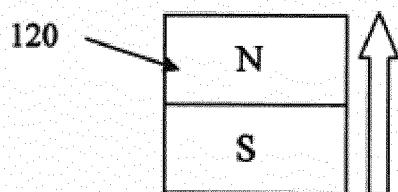
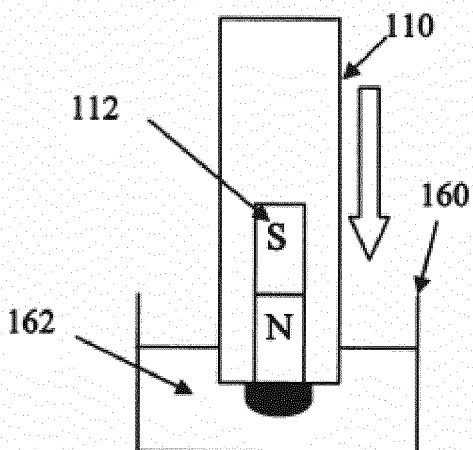


Fig. 2C

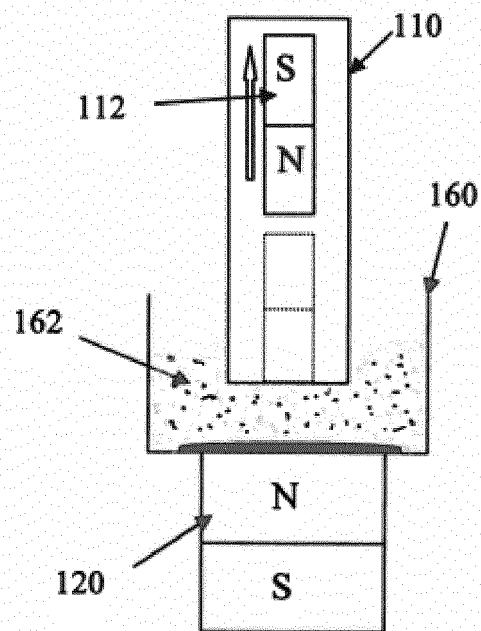


Fig. 2D

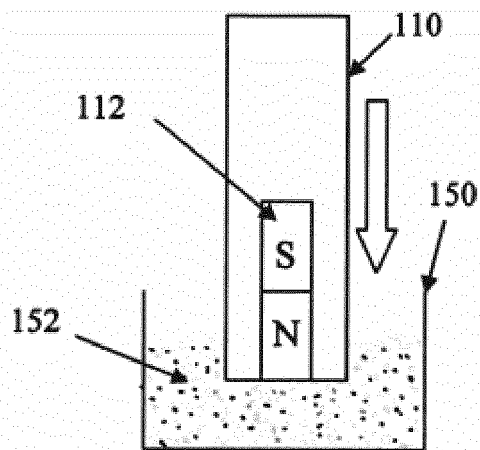


Fig. 3A

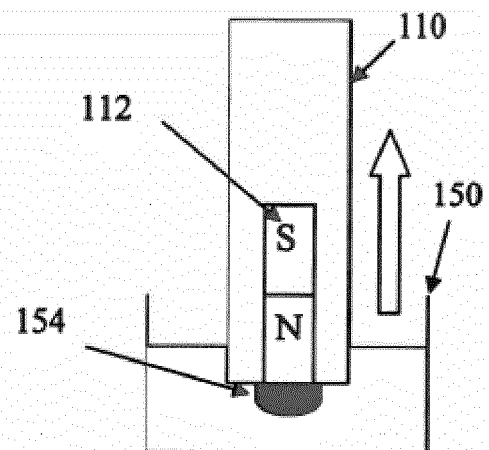


Fig. 3B

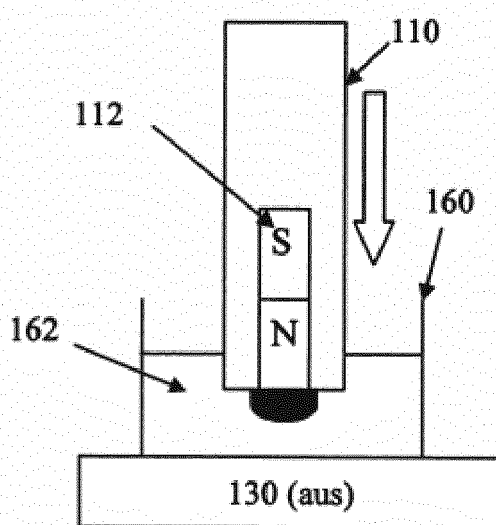


Fig. 3C

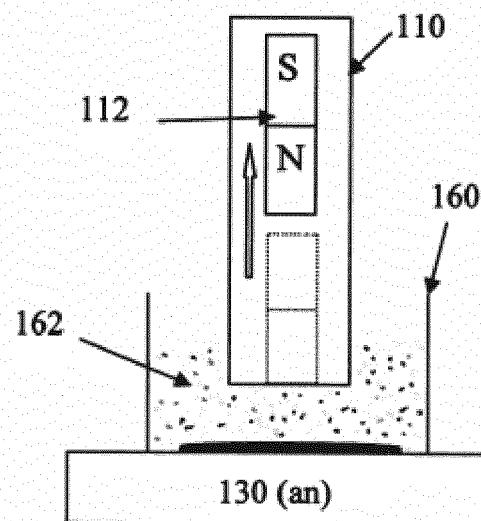


Fig. 3D

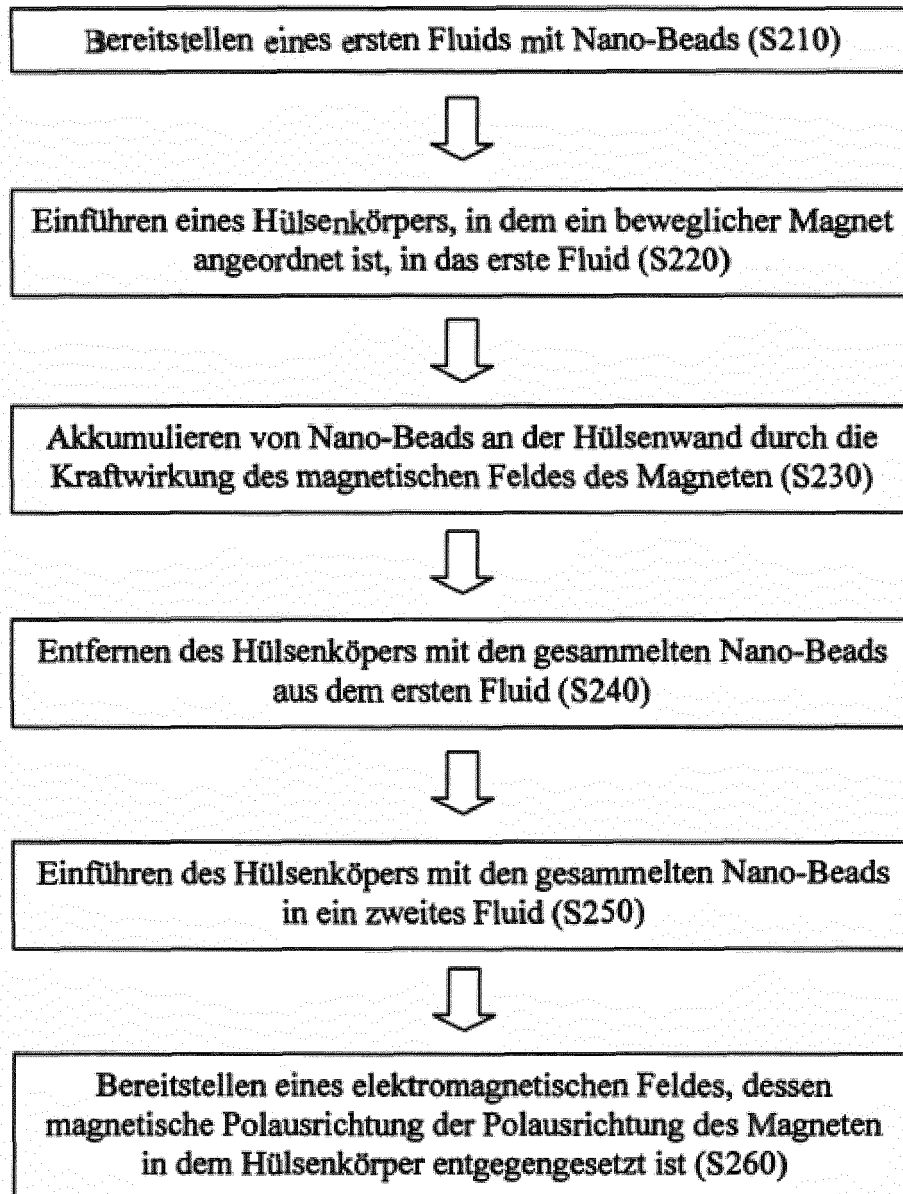


Fig. 4



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 15 18 6924

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
A	US 2014/099658 A1 (TUUNANEN JUKKA [FI]) 10. April 2014 (2014-04-10) * Abbildung 1 * * Absatz [0028] - Absatz [0029] * -----	1-15	INV. B03C1/28 B03C1/01 B03C1/033
A	US 6 409 925 B1 (GOMBINSKY MOSHE [IL] ET AL) 25. Juni 2002 (2002-06-25) * Abbildungen 1-4 * * Spalte 10, Zeile 2 - Spalte 12, Zeile 20 * -----	1-15	
A	US 2012/315639 A1 (DENG GLENN YAGUANG [US] ET AL) 13. Dezember 2012 (2012-12-13) * Abbildung 3 * * Absatz [0052] * -----	1-15	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B03C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 24. März 2016	Prüfer Menck, Anja
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	

EPO FORM 1503 03.92 (P04C03)

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

EP 15 18 6924

5 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.

24-03-2016

10	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
	US 2014099658	A1	10-04-2014	CN	103391815 A	13-11-2013
				EP	2678110 A1	01-01-2014
15				KR	20140004207 A	10-01-2014
				US	2014099658 A1	10-04-2014
				WO	2012113986 A1	30-08-2012

	US 6409925	B1	25-06-2002	AU	2439099 A	23-08-1999
20				CA	2327798 A1	12-08-1999
				CN	1295669 A	16-05-2001
				EP	1060397 A1	20-12-2000
				US	6409925 B1	25-06-2002
				WO	9940444 A1	12-08-1999

25	US 2012315639	A1	13-12-2012	KEINE		

30						
35						
40						
45						
50						
55						

EPO FORM P0461

EPO FORM P0461

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

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- EP 1664747 A [0039]