

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Februar 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/009943 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B03C 1/28**,
1/035, G01N 35/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08174
- (22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2002 (23.07.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 36 060.6 25. Juli 2001 (25.07.2001) DE
- (71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305
Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER,
Hans-Juergen** [DE/DE]; Am Weidenbach 7, 82347
Bernried (DE). **HOLZER, Andreas** [DE/DE]; Lud-
wigstrasse 2, 82256 Fuerstenfeldbruck (DE).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

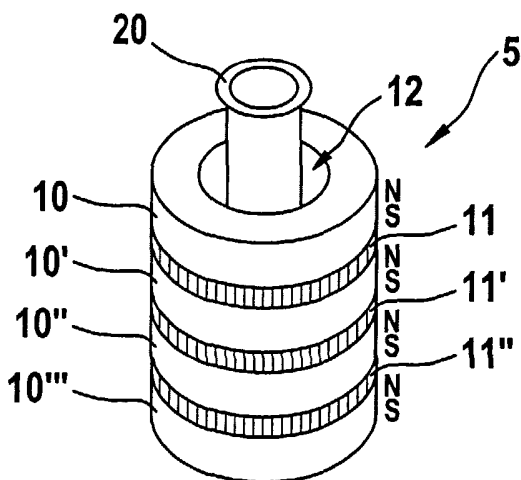
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SYSTEM FOR SEPARATING MAGNETICALLY ATTRACTABLE PARTICLES

(54) Bezeichnung: SYSTEM ZUR SEPARATION VON MAGNETISCH ANZIEHBAREN PARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to a system for separating magnetically attractable microparticles, which are suspended in a liquid, containing a magnetic arrangement having at least two ring-shaped magnets whose magnetic axis is vertical to the ring plane. The magnets are arranged in the same direction or one above the other, and the ring interior spaces form a space for accommodating a vessel. The invention also relates to methods for separating microparticles and to a system for separating and suspending microparticles in vessels containing an above-mentioned magnet arrangement, a vessel fixing device and a displacing device for displacing a vessel in the vessel fixing device in order to achieve a suspension of separated microparticles.

(57) Zusammenfassung: System zur Separation von magnetisch anziehbaren Mikropartikeln, die in einer Flüssigkeit suspendiert sind, beinhaltend eine Magnetanordnung mit mindestens zwei ringförmigen Magneten, deren Magnetachse senkrecht zur Ringebene ausgerichtet ist und die Magnete gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sind, und die Ringinnenräume einen Raum zur Aufnahme

für ein Gefäß bilden. Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zur Separation von Mikropartikeln und ein System zur Separation und Suspendierung von Mikropartikeln in Gefäßen beinhaltend eine oben genannte Magnetanordnung sowie eine Gefäßshalterung und eine Bewegungsvorrichtung zur Bewegung eines Gefäßes in der Gefäßshalterung um eine Suspendierung separierter Mikropartikel zu erzielen.

WO 03/009943 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

System zur Separation von magnetisch anziehbaren Partikeln

Die vorliegende Erfindung fällt in das Gebiet der Analytik, insbesondere der klinischen und immunologischen Analytik unter Verwendung magnetisch anziehbarer Partikel.

Die Erfindung betrifft ein System zur Separation von magnetisch anziehbaren Partikeln, die in einer Flüssigkeit suspendiert sind, beinhaltend eine Magnetanordnung mit mindestens zwei ringförmigen Magneten, deren Magnetachse senkrecht zur Ringebene ausgerichtet ist, die Magnete gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sind und die Ringinnenräume eine Aufnahmeposition für ein Gefäß bilden. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Separation und Waschung magnetisch anziehbarer Partikel unter Verwendung eines solchen Systems, sowie ein System, das eine Bewegungsvorrichtung zur Suspendierung separierter Partikel besitzt.

Im Gebiet der chemischen Analyse hat sich eine Verwendung von magnetisch anziehbaren Partikeln bereits seit einiger Zeit etabliert. Die magnetisch anziehbaren Partikel werden dabei in erster Linie zur Abtrennung nachzuweisender Stoffe / Partikel aus der Probenmatrix eingesetzt. Hierzu werden die magnetisch anziehbaren Partikel so beschichtet, daß sie entweder direkt oder nach Reaktion mit Hilfssubstanzen nachzuweisendes Material auf ihrer Oberfläche binden. Bei diesen Prozessen ist es gewollt oder zwingend notwendig, nachzuweisende Substanz möglichst vollständig von der Probenmatrix zu trennen, damit spätere analytische Schritte nicht gestört werden. Eine Abtrennung der magnetisch anziehbaren Partikel von der Probenmatrix ist insbesondere wichtig, um die Partikel waschen zu können und so eine noch weitergehende Abtrennung der Probenmatrix zu erzielen.

In den Dokumenten US 5,827,478 und US 5,888,835 sind Anordnungen beschrieben, bei denen Magnetpartikel, die sich in Suspension befinden, durch Heranführen von Magneten an eine Gefäßaußenseite separiert werden. Überstehende Probenflüssigkeit wird aus dem Gefäß entfernt und die Partikel werden mit einer Reinigungsflüssigkeit gewaschen. Hierzu können die Partikel nach Abtrennung des Überstandes in einer Waschflüssigkeit suspendiert werden.

In den Dokumenten US 5,976,369 und US 5,897,783 sind Anordnungen beschrieben, bei denen Magnetpartikel durch einen magnetischen Dipol an der Innenwandung eines Gefäßes abgeschieden werden. Durch die Formgebung des magnetischen Jochs wird eine Separation erzielt, bei der die Partikel im wesentlichen in Form eines Ringes abgeschieden werden. Bei Verwendung eines Dipoles dieser Art ist jedoch die Ausbildung eines homogenen Ringes nicht möglich.

Aus der EP 0 479 448 ist weiterhin ein Separationsdevice bekannt, welches eine Magnetplatte mit Bohrungen aufweist, in die Gefäße mit darin enthaltenen suspendierten Magnetpartikeln eingebracht werden. Die Magnetplatte ist so beschaffen, daß die Nord-Süd-Achse parallel zur Achse der Bohrung angeordnet ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß Separationsanordnungen gemäß den o.g. Dokumenten zwar prinzipiell eine hinreichende Abtrennung ermöglichen, hinsichtlich ihrer Wascheffizienz jedoch verbesserungsbedürftig sind. Es wurde unter anderem gefunden, daß eine sehr starke, konzentrierte Abscheidung von Partikeln durchaus nachteilig sein kann, da die Partikel sehr dicht gepackt sind und auch häufig nach einem Resuspensierungsschritt noch dicht gepackte Cluster verbleiben. In diesen Fällen ist der Zwischenraum der Partikel nicht oder nur unzureichend für Waschflüssigkeiten zugänglich ist. Ein weiterer Nachteil einer intensiven, konzentrierten Abscheidung von Partikeln besteht darin, daß eine Resuspension der Partikel häufig nur unter hohem Aufwand möglich ist. Erfindungsgemäß wird ein System vorgeschlagen, bei dem die Partikel möglichst gleichmäßig auf einer relativ großen Innenfläche eines Gefäßes abgeschieden werden. In diesem Zustand ist sowohl ein effizientes Waschen oder Versetzen der Partikel mit einer Reaktionsflüssigkeit als auch eine relativ einfache Resuspendierung der Partikel möglich. Bei dem erfindungsgemäßen System und Verfahren wird die hier genannte vorteilhafte Abscheidung durch eine Anordnung von mindestens zwei ringförmigen Magneten erzielt, deren Magnetachse senkrecht zur Ringebene ausgerichtet ist und die Magnete gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sind, so daß der entstehende Ringinnenraum einen geeigneten Ort für eine magnetische Abscheidung bildet.

Magnetisch anziehbare Partikel im Sinne der vorliegenden Erfindung sind sowohl paramagnetische als auch vorzugsweise ferromagnetische Partikel. Bei den ferromagnetischen Partikeln werden magnetisch harte Substanzen, die nach Entfernen eines äußeren Magnetfeldes keinen oder

nur einen geringen Restmagnetismus aufweisen, bevorzugt. Ein verbleibender Restmagnetismus würde eine vollständige Resuspendierung der Partikel schwieriger machen. Magnetisch anziehbare Mikropartikel zur Verwendung in der Analytik weisen typischerweise einen Durchmesser im Bereich weniger Mikrometer, vorzugsweise im Bereich von 1,5 – 4 µm auf. Derartige Partikel können im Handel beispielsweise von der Firma Dynal bezogen werden. Zur Verwendung im Rahmen der Analytik werden die Partikel im Regelfall mit Bindungspartnern beschichtet. Dies können sowohl Beschichtungen sein, die einen nachzuweisenden Analyten direkt binden als auch Universalbeschichtungen, wie z. B. Streptavidin. Durch Reaktion universal beschichteter Partikel mit Konjugaten aus einem Bindepartner für die Universalbeschichtung (beispielsweise Biotin) und einem Bindepartner für den Analyten, können spezifisch bindende Mikropartikel erzeugt werden. Da Herstellungsverfahren für Mikropartikel zur chemischen / immunologischen Analyse im Stand der Technik hinlänglich bekannt sind, wird an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen.

Zur Durchführung einer Analyse werden die Mikropartikel mit einer Probenflüssigkeit wie Blut oder Serum versetzt, damit nachzuweisende Analyten auf der Oberfläche der Mikropartikel binden können oder dort eine spezifische Reaktion hervorrufen. Sowohl Mikropartikel als auch Probenflüssigkeit können vor dem beschriebenen Reaktionsschritt anderweitigen Operationsschritten wie Suspendierung, Verdünnung, Aufschlußverfahren usw. unterworfen werden. Zur Durchführung einer Analyse ist es im Regelfall notwendig, den Teil der Probe, der nicht Analyt darstellt (Probenmatrix) möglichst vollständig abzutrennen, um eine Störung späterer Nachweisreaktionen zu vermeiden. Im Gebiet der Erfindung erfolgt dies durch Separation der magnetisch anziehbaren Partikel und Abtrennung der verbleibenden Flüssigkeit (im allgemeinen Sprachgebrauch auch Überstand genannt). Im Regelfall müssen die separierten Mikropartikel vor Durchführung weiterer Analyseschritte zunächst gewaschen werden, um anhaftende Flüssigkeit, die auch noch Probenmatrix enthält, zu entfernen. Ein solches Waschen kann erfindungsgemäß sowohl erfolgen während die Partikel abgeschieden sind als auch durch oder während die Partikel in Flüssigkeit suspendiert sind. Wie bereits weiter oben ausgeführt, zeichnet sich die vorliegende Erfindung dadurch aus, daß die Mikropartikel in einer Form abgeschieden werden, aus der sie besonders gut und ohne Beibehaltung größerer Aggregate resuspendiert werden können. Die Partikel können nunmehr auf verschiedenste Arten für eine Analyse eingesetzt werden.

Zur Durchführung einer Separation muß eine Suspension von magnetischen Mikropartikeln in das Wirkfeld der Magnetanordnung, d. h. im gegebenen Fall in den Innenraum der ringförmigen Magnete eingebracht werden. Dies kann in erster Linie dadurch erreicht werden, daß ein nicht-magnetisches Gefäß, in dem sich die Suspension befindet, in den durch die ringförmigen Magnete gebildeten Ringinnenraum eingeführt wird. Alternativ kann auch die Magnetanordnung so bewegt werden, daß das Gefäß mit der Suspension in den Innenraum eintaucht. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine Magnetanordnung zu wählen, welche aus zwei oder mehr Teilen, vorzugsweise zwei Halbschalen, aufgebaut ist, welche zum Einführen eines Gefäßes auseinanderbewegt, das Gefäß in den gebildeten Innenraum gebracht und die Teile zum Anlegen des Magnetfeldes zusammengefahren werden.

Die ringförmigen Magnete einer erfindungsgemäßen Magnetanordnung können gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sein. Eine gegensinnige Orientierung führt zu stärkeren Magnetfeldgradienten und somit zu einer rascheren Separation von Partikeln. Wie jedoch bereits oben ausgeführt, ist eine Verringerung der Separationszeit zwar prinzipiell günstig, um den Zeitbedarf für den Analyseprozeß zu senken, jedoch auch häufig mit einem schwieriger zu resuspendierenden Partikelkuchen verbunden. Wird eine Anordnung mit gegensinnig angeordneten Magneten gewählt, so ist es vorteilhaft, eine Haltevorrichtung vorzusehen, die die Magnete gegen die Abstoßung zusammenhält. Sowohl bei gleichsinniger als auch bei gegensinniger Orientierung der Magnete können Abstandshalter zwischen den Einzelmagneten vorgesehen werden, die aus nicht-magnetischem Material bestehen. Durch Auswahl der Abstandshalter, insbesondere ihrer Dicke, kann die Intensität und räumliche Verteilung des Magnetfeldes auf einfachere Weise modifiziert werden. So ist es einfach möglich, die Magnetanordnung den jeweiligen Erfordernissen anzupassen.

Für das Gebiet der Erfindung wurde gefunden, daß der Ringinnenraum, in den ein Gefäß zur Separation eingeführt wird, vorzugsweise einen Querschnitt im Bereich zwischen 4 und 10 mm aufweisen sollte. Von Vorteil ist es weiterhin, wenn die einzelnen, für die Magnetanordnung verwendeten Magnete eine magnetische Remanenz von größer als 0,8 T aufweisen. Derartige Ringmagnete können beispielsweise über die Firma Bomatec, Höri in der Schweiz erhalten werden. Im Rahmen der Erfindung sind kreisringförmige Magnete bevorzugt, da mit ihnen eine homogene Separation der Partikel an der Gefäßinnenwandung erzielt werden kann. Es sind jedoch

prinzipiell auch Magnete mit anderen, ringförmig geschlossenen Magneten, z.B. in Gestalt eines Vierecks oder Vielecks, möglich. Ringinnenraum und Gefäßaußenfläche sind vorzugsweise so aneinander angepaßt, daß zwischen Magnetinnenwandung und Gefäßaußenwand ein Spalt von vorzugsweise 0 bis 1,5 mm, besser noch unter 0,5 mm verbleibt, wenn das jeweilige Gefäß konzentrisch in die Ringmagneten eingeführt ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde auch eine Vorrichtung zur Resuspension von abgeschiedenen Mikropartikeln gefunden, die vorteilhaft in einem System zur Separation mit erfindungsgemäßer Magnetanordnung eingesetzt werden kann.

Die Vorrichtung zur Suspendierung abgeschiedener Mikropartikel besitzt eine Gefäßhalterung zur Aufnahme eines Gefäßes. Die Gefäßhalterung wird zur Suspendierung von Partikeln mit einer Bewegungsvorrichtung bewegt. Vorzugsweise ist die Gefäßhalterung so gelagert, daß sie in einer Weise bewegt werden kann, bei der die Gefäßachse gegenüber dem Lot verkippt wird. Eine solche Lagerung kann beispielsweise durch eine Gefäßhalterung mit einer äußeren Fläche in Form eines Kugelsegmentes erreicht werden, welches in einem entsprechenden Hohlraum, der eine Vertiefung in Form einer Teilkugel aufweist, gehalten wird. Eine Bewegung der Gefäßhalterung kann durch eine mechanische Verbindung mit einem Exzenterantrieb erfolgen.

Die vorliegende Erfindung wird anhand von Figuren näher erläutert:

Figur 1: Magnetordnung in perspektivischer Ansicht

Figur 2: Verfahrensschritte zum Waschen von Mikropartikeln unter Verwendung der in Figur 1 dargestellten Magnetanordnung

Figur 3: Schematische Darstellung von Magnetanordnungen im Querschnitt

Figur 4: Modul zur Separation und Resuspendierung von Mikropartikeln

Figur 1 zeigt eine perspektivische Darstellung einer erfindungsgemäßen Magnetanordnung, bei der vier Ringmagnete (10, 10', 10'', 10''') übereinander angeordnet sind. Die Magnetachse der Ringmagneten ist senkrecht zur Ringebeine ausgebildet. Zwischen den Ringmagneten befinden sich Abstandshalter (11, 11', 11''). Die Abstandshalter bestehen aus einem nicht-magnetischen Material, beispielsweise einem Kunststoff. Durch die Innenräume der übereinander angeordneten Ringmagnete wird ein Innenraum (12), zur Aufnahme eines Probengefäßes (20) gebildet. In der dargestellten Anordnung sind die Ringmagnete gleichsinnig angeordnet, so daß ihre Nord-Süd-Achse in die gleiche Richtung weist.

In Figur 2 sind schematisch die einzelnen Verfahrensschritte zur Waschung von Mikropartikeln mit Hilfe der in Figur 1 dargestellten Magnetanordnung gezeigt. In Figur 1a ist die Magnetanordnung perspektivisch dargestellt, während die übrigen Figuren Querschnittszeichnungen sind.

Zunächst wird ein Gefäß mit darin suspendierten Mikropartikeln in den Aufnahmeaum (12) der Magnetanordnung (5) eingebracht (Figuren a und b). Sobald die Mikropartikel durch das Magnetfeld an der Innenwandung des Gefäßes abgeschieden sind, wird die im Gefäß nunmehr getrennt von den Mikropartikeln vorliegende Flüssigkeit mit einer Pipette (30) entnommen (Figur c). Nunmehr wird Waschflüssigkeit zugegeben (Figur d) und diese wiederum aus dem Gefäß abpipettiert (Figur e). Das Gefäß wird wieder mit Waschflüssigkeit gefüllt (Figur f) und Gefäß und Magnetanordnung räumlich voneinander getrennt (Figur g). Nunmehr wird der abgeschiedene Kuchen (50) von Mikropartikeln durch Bewegen des Gefäßes in der Flüssigkeit suspendiert (Figur h). Alternativ zu dem dargestellten Verfahren kann auch ein Einfüllen von Flüssigkeit zum Resuspendieren abgeschiedener Mikropartikel verwendet werden, wozu jedoch auch zuvor der Einfluß des Magnetfeldes entfernt wird. Der Prozeß der Schritte a bis h kann, falls notwendig, wiederholt werden. Zur Steigerung der Wascheffizienz ist es ferner möglich, nach dem Schritt f mit Schritt c unter Verwendung neuer Waschflüssigkeit anzuschließen. Die Sequenz c bis f kann so oft wie gewünscht / erforderlich wiederholt werden.

Figur 3 zeigt drei verschiedene Magnetanordnungen. In Figur 3a ist eine Anordnung dargestellt, bei der drei Ringmagnete in gegensinniger Polarität durch eine Klammer (40) zusammengehalten werden. In Figur 3b ist eine entsprechende Anordnung mit 4 gegensinnig angeordneten Ringmagneten dargestellt. Figur 3c zeigt schließlich eine Anordnung, bei der sich zwischen den Ringmagneten Abstandshalter (11, 11') befinden.

Figur 4 zeigt ein System, das sowohl zur magnetischen Separation von Mikropartikeln als auch zur Resuspension abgeschiedener Mikropartikel in Flüssigkeiten geeignet ist. Bei dieser Anordnung befindet sich ein Gefäß in einer Halterung (61), welche die Außenform einer Teilkugel aufweist. Die Teilkugel ist in einer stationären, in ihrer der Halterung angepaßten Form (62) gehalten. Die Halterung ist in der Form so angeordnet, daß eine Bewegung erfolgen kann, mit welcher die Längsachse des Gefäßes gegenüber der Lotrechten verkippt wird. Hierzu weist die Halterung Verbindungsstangen (63) auf, die mit einer Bewegungsplatte (64) verbunden sind. Die Bewegungsplatte hat an ihrer Unterseite ebenfalls eine Verbindungsstange (65), welche durch eine Exzenter-scheibe (66) in eine Tumbelbewegung versetzt wird. Hierzu wird die Exzenter-scheibe (66) über einen Motor (67) in Rotation versetzt. Auf der Bewegungsplatte (64) ist weiterhin eine Magnetanordnung (5) gemäß Figur 1 angeordnet. Die Bewegungsplatte kann über eine Hubvorrichtung (70) entlang der Verbindungsstangen (63) nach oben bewegt werden, so daß das Gefäß in den durch die Magnete gebildeten Innenraum eintaucht. Mit dieser Anordnung kann zunächst ein Separationsprozeß durchgeführt werden, bei dem ein Gefäß in die Aufnahme-position eingestellt wird und die Magnetanordnung (5) bereits so angeordnet ist, daß ein unterer Bereich des Gefäßes in ihren Innenraum eintaucht oder aber die Magnetanordnung kann über die Hubvorrichtung (70) nach oben gefahren werden, um eine Separation von Partikeln zu bewirken. Die in Figur 2 dargestellten Schritte b bis f können nunmehr in dieser Position durchgeführt werden. Zur Resuspension wird die Magnetanordnung (5) in ihre untere Position, welche in Figur 4 dargestellt ist, verfahren, und das Gefäß mit seinem Inhalt durch die Exzenteranordnung in Bewegung versetzt, so daß eine Resuspendierung der Mikropartikel erfolgt.

Patentansprüche

1. System zur Separation von magnetisch anziehbaren Mikropartikeln, die in einer Flüssigkeit suspendiert sind, beinhaltend

eine Magnetanordnung mit mindestens zwei ringförmigen Magneten, deren Magnetachse senkrecht zur Ringebene ausgerichtet ist und die Magnete gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sind, und die Ringinnenräume einen Raum zur Aufnahme für ein Gefäß bilden.
2. System gemäß Anspruch 1, bei dem die ringförmigen Magnete gegensinnig übereinander angeordnet sind und durch eine Haltevorrichtung entgegen der magnetischen Abstoßung zusammengehalten werden.
3. System gemäß Anspruch 1, bei dem sich zwischen den ringförmigen Magneten Abstandshalter aus nichtmagnetischem Material befinden.
4. System gemäß Anspruch 1, bei dem der Ringinnenraum der Magnete einen Querschnitt im Bereich zwischen 4 mm bis 10 mm besitzt.
5. System gemäß Anspruch 1 oder 4 bei dem die einzelnen Magnete eine magnetische Remanenz größer als 0,8 Tesla aufweisen.
6. System gemäß Anspruch 1, das ein Gefäß zur Aufnahme einer Suspension von Mikropartikeln beinhaltet.
7. System gemäß Anspruch 6, bei dem die suspendierten Mikropartikel mit einem immunologischen Bindepartner beschichtet sind.
8. System gemäß Anspruch 7, bei dem die magnetischen Mikropartikel einen mittleren Durchmesser im Bereich von 1,5 bis 4 μm aufweisen.

9. Verfahren zur Separation von magnetischen Mikropartikeln bei dem ein Gefäß mit einer Suspension von Mikropartikeln in die Aufnahmeposition eines Systems gemäß Anspruch 1, eingebracht wird, so daß sich die Mikropartikel an der Gefäßinnenwandung abscheiden und eine erste Flüssigkeit zurückbleibt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem nach der Separation die erste Flüssigkeit entnommen, die Wirkung des Magnetfeldes aufgehoben, eine zweite Flüssigkeit zugegeben und die Mikropartikel in der zweiten Flüssigkeit suspendiert werden.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, bei dem nach dem Suspendieren eine erneute Abscheidung der Partikel erfolgt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem nach Abscheidung der Mikropartikel an der Gefäßinnenwandung eine zweite Flüssigkeit zugegeben wird, während die Mikropartikel an der Gefäßinnenwandung verbleiben und die zweite Flüssigkeit entnommen wird.
13. System zur Separation und Suspendierung von Mikropartikeln in Gefäßen beinhaltend eine Magnetanordnung mit mindestens zwei ringförmigen Magneten, deren Magnetachse senkrecht zur Ringebene ausgerichtet ist und die Magnete gleichsinnig oder gegensinnig übereinander angeordnet sind und die Ringinnenräume einen Raum zur Aufnahme für ein Gefäß bilden, sowie eine Gefäßhalterung und eine Bewegungsvorrichtung zur Bewegung eines Gefäßes in der Gefäßhalterung um eine Suspendierung separierter Mikropartikel zu erzielen.
14. System gemäß Anspruch 12, bei dem das Gefäß zur Separation und Resuspension in der gleichen Position verbleibt und die Magnetanordnung durch eine Vorrichtung aus einer Separationsposition in eine Suspensionsposition bewegt werden kann, in der die Wirkung der Magnetanordnung auf den Gefäßinhalt so gering ist, daß eine Suspendierung der Mikropartikel erfolgen kann.
15. System gemäß Anspruch 13, bei dem die Gefäßhalterung über einen Exzenter bewegt wird.

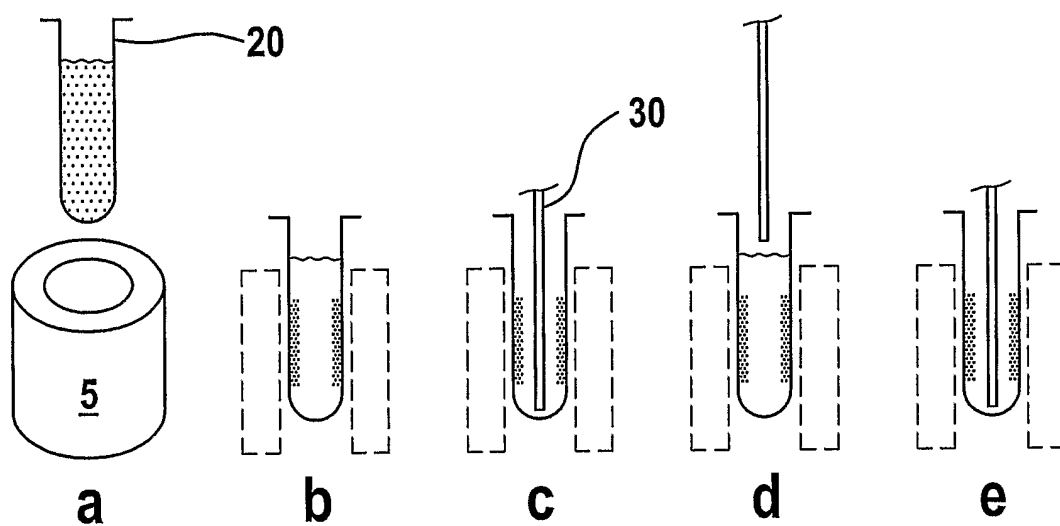
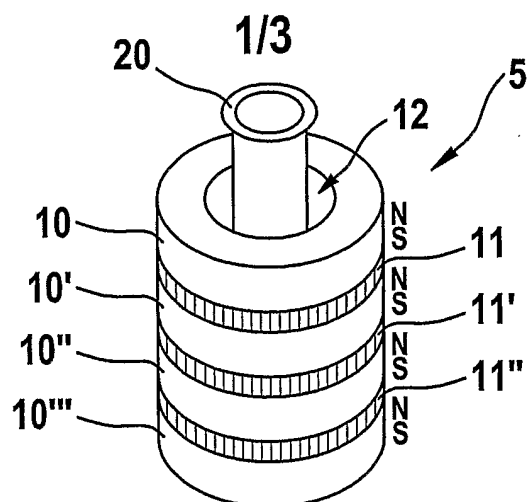
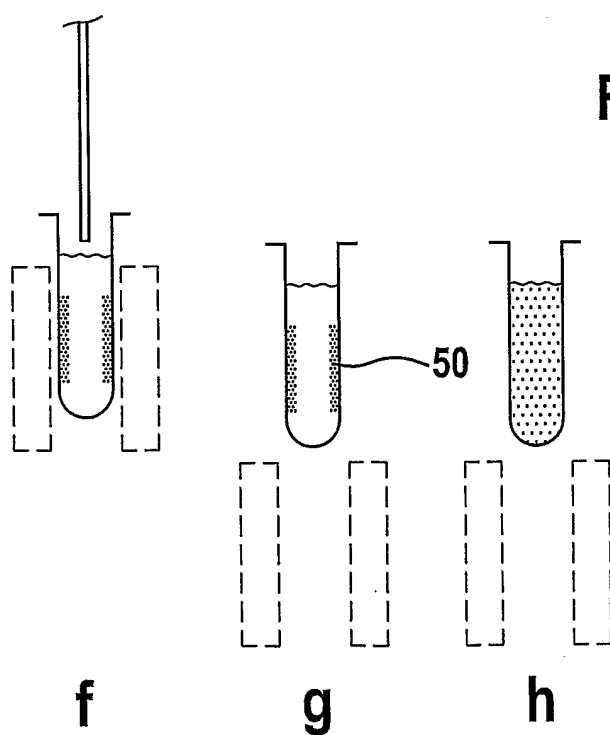
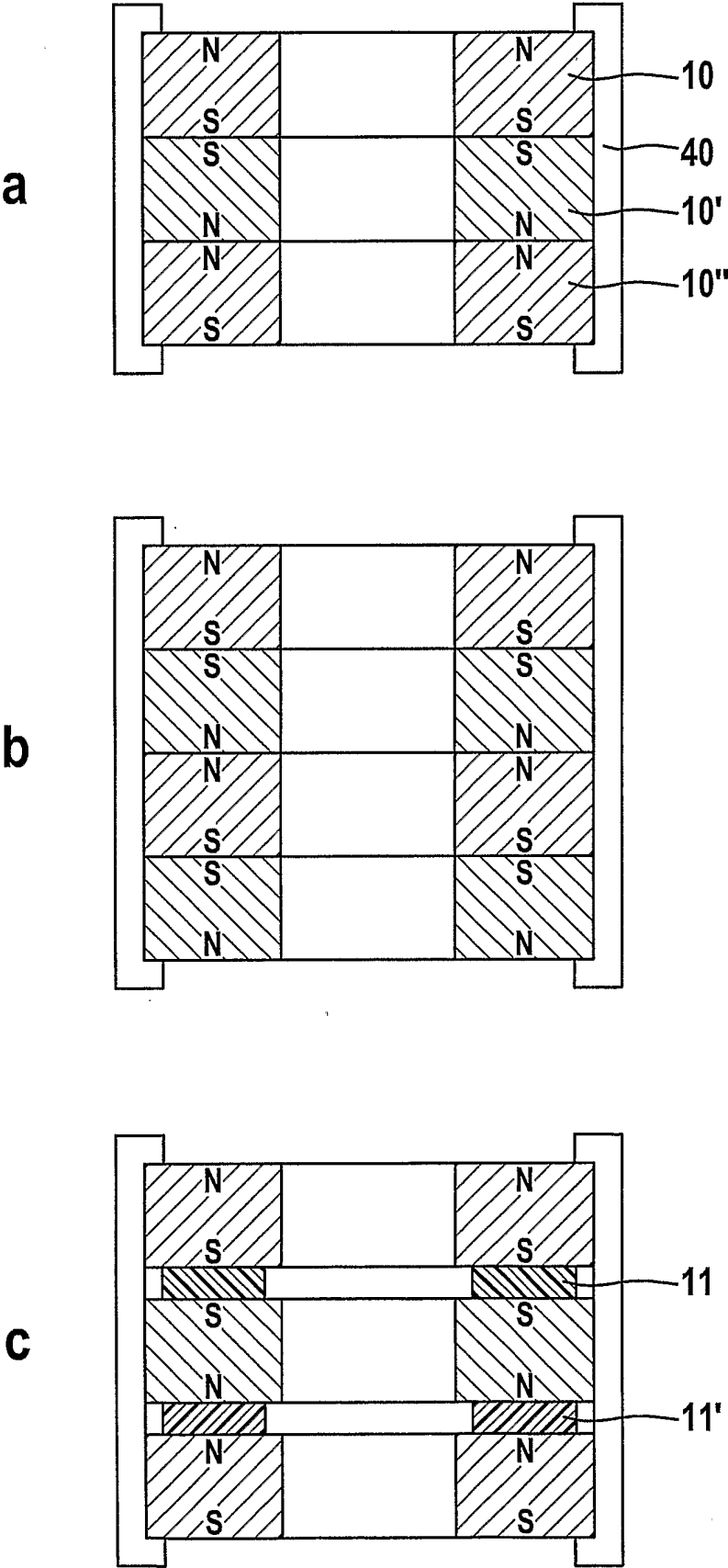
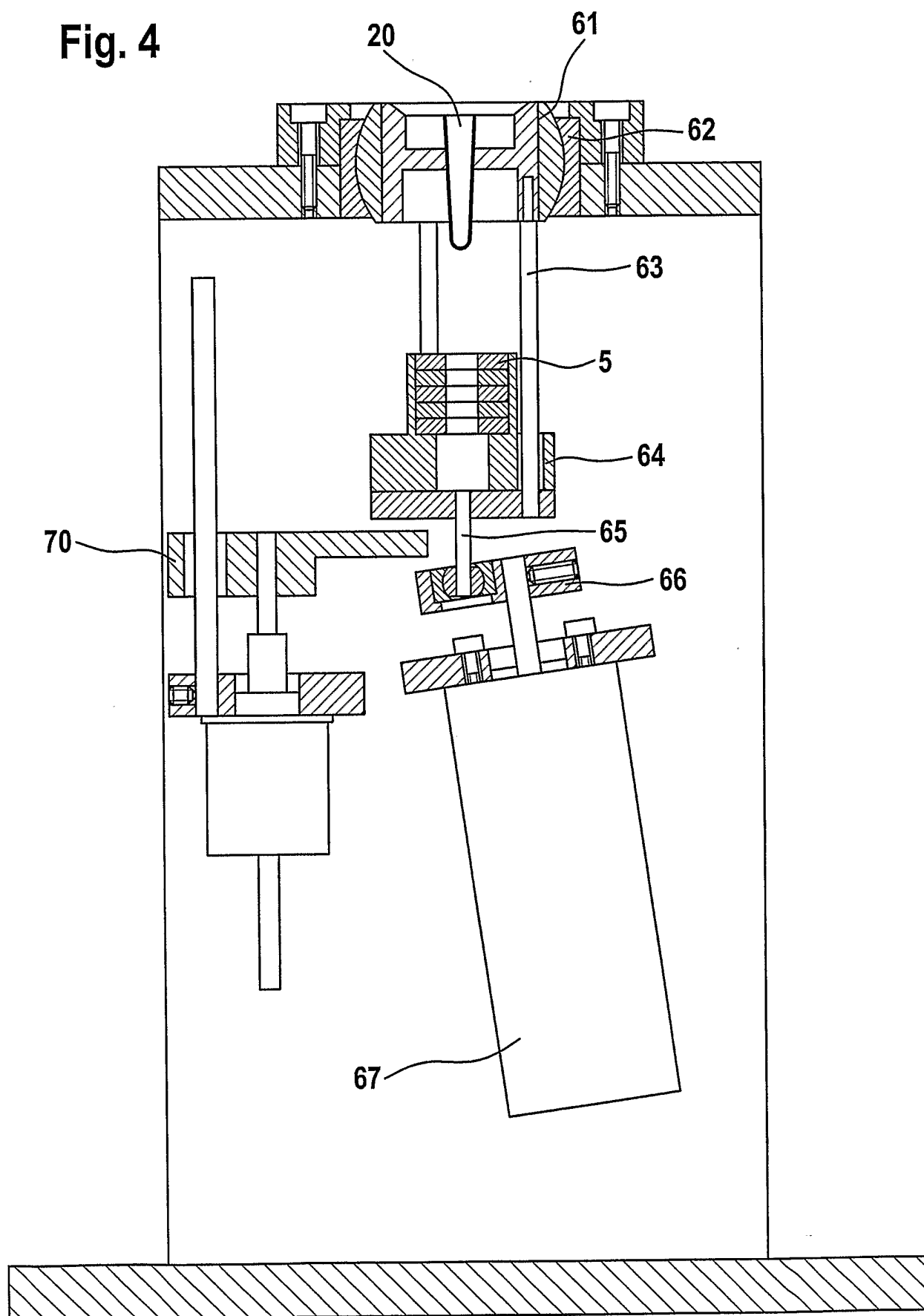
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3



3/3

Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel^l onal Application No
PCT/EP 02/08174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B03C1/28 B03C1/035 G01N35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B03C G01N

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11 August 1987 (1987-08-11) & JP 62 053714 A (KAMATA BIO ENG KK), 9 March 1987 (1987-03-09)	1
A	abstract	9
A	WO 96 26011 A (SIDDIQI IQBAL W) 29 August 1996 (1996-08-29) page 16, line 1 -page 17, line 20 page 20, line 6 -page 22, line 9; claims 1-3,5-7,12,13; figures 3,8-10	1,3-13, 15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Decanniere, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08174

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 62053714	A	09-03-1987	JP 1774297 C	14-07-1993
			JP 4062796 B	07-10-1992
WO 9626011	A	29-08-1996	AT 172890 T	15-11-1998
			AU 4927496 A	11-09-1996
			DE 69600924 D1	10-12-1998
			DE 69600924 T2	10-06-1999
			EP 0810905 A1	10-12-1997
			JP 11500952 T	26-01-1999
			WO 9626011 A1	29-08-1996
			US 6228268 B1	08-05-2001
			US 6231760 B1	15-05-2001
			US 2001007312 A1	12-07-2001
			US 6033574 A	07-03-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte | onales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08174

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 B03C1/28 B03C1/035 G01N35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 B03C G01N

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

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

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11. August 1987 (1987-08-11) & JP 62 053714 A (KAMATA BIO ENG KK), 9. März 1987 (1987-03-09)	1
A	Zusammenfassung	9
A	WO 96 26011 A (SIDDIQI IQBAL W) 29. August 1996 (1996-08-29) Seite 16, Zeile 1 -Seite 17, Zeile 20 Seite 20, Zeile 6 -Seite 22, Zeile 9; Ansprüche 1-3,5-7,12,13; Abbildungen 3,8-10	1,3-13, 15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Decanniere, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

Angaben, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08174

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 62053714	A	09-03-1987	JP	1774297 C	14-07-1993
			JP	4062796 B	07-10-1992
WO 9626011	A	29-08-1996	AT	172890 T	15-11-1998
			AU	4927496 A	11-09-1996
			DE	69600924 D1	10-12-1998
			DE	69600924 T2	10-06-1999
			EP	0810905 A1	10-12-1997
			JP	11500952 T	26-01-1999
			WO	9626011 A1	29-08-1996
			US	6228268 B1	08-05-2001
			US	6231760 B1	15-05-2001
			US	2001007312 A1	12-07-2001
			US	6033574 A	07-03-2000