



(11) **EP 1 843 854 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
18.05.2011 Patentblatt 2011/20

(21) Anmeldenummer: **06706463.4**

(22) Anmeldetag: **28.01.2006**

(51) Int Cl.:
B03C 1/28 (2006.01)

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2006/000747

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2006/081995 (10.08.2006 Gazette 2006/32)

(54) **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM ABTRENNEN VON MAGNETISCHEN ODER MAGNETISIERBAREN PARTIKELN AUS EINER FLÜSSIGKEIT**

DEVICE AND METHOD FOR THE ELIMINATION OF MAGNETIC OR MAGNETIZABLE PARTICLES FROM A LIQUID

PROCEDE ET DISPOSITIF POUR SEPARER DES PARTICULES MAGNETIQUES OU MAGNÉTISABLES D'UN LIQUIDE

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

(30) Priorität: **02.02.2005 DE 102005004664**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.10.2007 Patentblatt 2007/42

(73) Patentinhaber: **chemagen Biopolymer-Technologie AG**
52499 Baesweiler (DE)

(72) Erfinder: **A BRASSARD, Lothar**
52525 Heinsberg (DE)

(74) Vertreter: **Flaccus, Rolf-Dieter**
Flaccus · Müller-Wolff
Patentanwälte
Bussardweg 10
50389 Wesseling (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-2005/005049 DE-U1- 29 614 623
US-A1- 2004 029 291 US-B1- 6 409 925

EP 1 843 854 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zum Abtrennen und Resuspendieren von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus Flüssigkeiten mittels eines Magnetfeldes, das durch einen oder mehrere Permanentmagneten erzeugt wird. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus Flüssigkeiten und das Mischen und Resuspendieren von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln in Flüssigkeiten mittels eines Magnetfeldes, das durch einen oder mehrere Permanentmagneten erzeugt wird. Die Vorrichtungen und Verfahren sind beispielsweise für Anwendungszwecke in der Pharmaentwicklung, Biochemie, Molekulargenetik, Mikrobiologie, medizinischen Diagnostik und forensischen Medizin geeignet.

[0002] Verfahren, die auf der magnetischen Abtrennung unter Verwendung von spezifisch bindenden, magnetisch anziehbaren Partikeln beruhen oder mit denen es möglich ist, magnetische oder magnetisierbare Partikeln in Lösungen zu mischen, erlangen im Bereich der Probenvorbereitung für diagnostische oder analytische Untersuchungen oder der Durchführung diagnostischer oder analytischer Untersuchungen zunehmende Bedeutung. Dies gilt insbesondere für automatisierte Verfahren, da auf diese Weise eine große Anzahl von Proben innerhalb kurzer Zeit vorbereitet oder analysiert werden können und auf arbeitsaufwendige Zentrifugationsschritte verzichtet werden kann. Dadurch werden die Voraussetzungen für ein effizientes, kostengünstiges Screening mit einem hohen Proben-Durchsatz geschaffen. Dies ist beispielsweise für Anwendungen bei molekulargenetischen Studien oder auf dem Gebiet der medizinischen Diagnostik von enormer Bedeutung, da eine rein manuelle Handhabung von sehr großen Probenzahlen praktisch nicht zu bewältigen bzw. zu bezahlen ist.

[0003] Weitere wichtige Anwendungsgebiete betreffen pharmazeutische Screening-Methoden zur Identifizierung potentieller Arzneimittel-Wirkstoffe.

[0004] Das Grundprinzip der magnetischen Abtrennung von Substanzen aus komplexen Gemischen beruht darauf, daß Magnetpartikel (magnetisierbare oder magnetisch anziehbare Partikel) in spezifischer Weise für den beabsichtigten Separationsprozeß funktionalisiert werden, d. h. sie werden durch chemische Behandlung mit spezifischen Bindungseigenschaften für die abzutrennenden Zielsubstanzen ausgestattet. Die Größe solcher Magnetpartikel liegt im allgemeinen im Bereich von ca. 0,05 bis 500 µm.

[0005] Magnetpartikel, die spezifische Bindungseigenschaften für bestimmte Substanzen aufweisen und sich zur Abtrennung dieser Substanzen aus komplexen Gemischen eignen, sind beispielsweise in DE 195 28 029 A1 beschrieben worden und sind kommerziell erhältlich (z. B. chemagen Biopolymer-Technologie AG, DE-52499 Baesweiler).

[0006] Bei bekannten Trennverfahren werden die

funktionalisierten Magnetpartikel in einem ersten Schritt ("Bindungs-Schritt") zu einem aufzureinigenden Gemisch hinzugegeben, das die Zielsubstanz(en) in einer Flüssigkeit enthält, welche die Bindung der Zielsubstanz-Moleküle an die Magnetpartikel begünstigt (Bindungspuffer). Dadurch kommt es zu einer selektiven Bindung der im Gemisch vorhandenen Zielsubstanz(en) an die Magnetpartikel. Anschließend werden diese Magnetpartikel durch Anwendung magnetischer Kräfte bzw. eines Magnetfeldes, beispielsweise mittels eines Permanentmagneten, an einer Stelle der Reaktionsgefäß-Innenwand immobilisiert ("Pellet"). Nachfolgend wird der flüssige Überstand abgetrennt und verworfen, beispielsweise durch Absaugen oder Dekantieren. Da die Magnetpartikel auf die genannte Weise immobilisiert sind, wird weitgehend verhindert, daß diese Partikel mit dem Überstand abgetrennt werden.

[0007] Anschließend werden die immobilisierten Magnetpartikel erneut resuspendiert. Dabei wird eine Elutionsflüssigkeit bzw. ein Elutionspuffer verwendet, der geeignet ist, die Bindung zwischen der/den Zielsubstanz(en) und den Magnetpartikeln zu lösen, so daß die Zielsubstanz-Moleküle von den Magnetpartikeln freigesetzt werden und mit der Elutionsflüssigkeit abgetrennt werden können, während die Magnetpartikel durch Einwirkung eines Magnetfeldes immobilisiert werden. Vor dem Elutionsschritt können ein oder mehrere Waschschriffe durchgeführt werden.

[0008] Entsprechend funktionalisiert, können die Magnetpartikel auch unmittelbar für diagnostische oder analytische Untersuchungen verwendet werden. Die Funktionalisierung ermöglicht dabei die spezifische Bindung z.B. von pathogenen Substanzen. Um jedoch eine möglichst eindeutige Aussage z.B. bezüglich einer pathogenen Substanz treffen zu können, müssen in geeigneten Lösungen alle Verunreinigungen entfernt werden. Dazu ist ein möglichst effizientes Mischen (Waschen) der mit Analyten behafteten Partikeln notwendig. Einen solchen Vorgang erleichtert die vorliegende Erfindung vor allem wenn die Anzahl der gleichzeitig zu bearbeitenden Proben groß ist oder in kleinen Volumina gearbeitet werden muß (384er oder 1536er Format).

[0009] Für die Durchführung von Trennverfahren mittels magnetischer Partikel sind verschiedenartige Vorrichtungen beschrieben worden. DE 296 14 623 U1 offenbart einen Magnetseparator, der mit beweglichen Dauermagneten ausgestattet ist. Alternativ wird vorgeschlagen, das die Magnetpartikel enthaltende Reaktionsgefäß durch mechanische Antriebseinrichtungen relativ zu einem fest installierten Dauermagneten zu bewegen. Die in DE 296 14 623 U1 beschriebene Vorrichtung weist keine magnetisierbaren Stäbe auf, die in die Probenflüssigkeit eintauchen; vielmehr werden die Dauermagnete jeweils neben den einzelnen Reaktionsgefäßen positioniert.

[0010] Nach einem ähnlichen Prinzip arbeitet auch die in DE 100 63 984 A1 beschriebene Vorrichtung, die eine bewegliche Magnethalterung und eine bewegliche Re-

aktionsgefäßhalterung aufweist, wobei die Magnete seitlich von den Reaktionsgefäßen positioniert werden können.

[0011] Mit den vorstehend genannten Vorrichtungen läßt sich erreichen, daß die Magnetpartikel an der Innenwand oder am Boden eines Reaktionsgefäßes als "Pellet" immobilisiert oder gesammelt werden. Diese Vorrichtungen sind jedoch nicht dafür geeignet, um die Magnetpartikel aus einem Reaktionsgefäß zu entfernen. Deshalb muß zur Abtrennung der Flüssigkeit von den Magnetpartikeln jeweils die Flüssigkeit aus den einzelnen Reaktionsgefäßen abgesaugt werden. Dies ist nachteilig, weil es mit einem hohen Materialverbrauch einhergeht (Einmal-Pipettenspitzen). Ferner läßt sich nicht verhindern, daß einzelne Magnetpartikel mit abgesaugt werden; hieraus resultiert eine hohe Fehlerquote. Weitere Fehler können durch herabtropfende Flüssigkeiten verursacht werden, die zu Kreuzkontaminationen führen.

[0012] In DE 100 57 396 C1 wird ein Magnetseparator vorgeschlagen, der eine Vielzahl von drehbaren Stäben aufweist, die durch eine elektromagnetische Erregerspule magnetisiert werden können. Durch Eintauchen des Stabes in die Magnetpartikel enthaltende Flüssigkeit und Herausziehen des Stabes im magnetisierten Zustand können die Magnetpartikel aus der Flüssigkeit entfernt werden und gegebenenfalls in ein weiteres Reaktionsgefäß überführt werden. Dort können sie durch Abschalten der Erregerspule wieder in eine Flüssigkeit freigesetzt werden, beispielsweise in eine Wasch- oder Elutionsflüssigkeit.

[0013] Nachteilig ist bei dieser Vorrichtung, daß die Erregerspule einen relativ hohen Platzbedarf hat, woraus sich konstruktive Einschränkungen ergeben. Darüber hinaus ist man hinsichtlich der Anordnung und Anzahl der Stäbe an die Geometrie des Elektromagneten gebunden, was Einschränkungen für die Bearbeitung von Proben beinhalten kann. Die Geometrie des Elektromagneten kann hingegen nicht beliebig geändert werden, da dann Inhomogenitäten des Magnetfeldes in Kauf genommen werden müssen.

[0014] Das Dokument WO 2005/005049 A, wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Es offenbart eine Vorrichtung zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Magnetfeldes, wobei die Vorrichtung

- ein Kopfstück mit einem oder mehreren magnetisierbaren Stäben aufweist, welche(r) fest oder lösbar mit dem Kopfstück verbunden ist/sind;
- einen oder mehrere Permanentmagnete aufweist, dessen/deren relative Position bezüglich des Kopfstücks durch eine vorherbestimmbare Bewegung des/der Magneten oder/und durch eine vorherbestimmbare Bewegung des Kopfstücks in der Weise veränderbar ist.

[0015] Die bekannten Vorrichtungen sind vor allem nicht für die gleichzeitige Behandlung von größeren Anzahlen von Proben geeignet, wie dies für Hochdurchsatz-Anwendungen erforderlich ist (z. B. Mikrotiterplatten mit 364 oder 1536 wells). Der konstruktive Aufwand wäre immens groß und darüber hinaus müsste eine signifikant höhere Anfälligkeit der verwendeten Mechanik in Kauf genommen werden.

[0016] Die bekannten Vorrichtungen sind außerdem nachteilig, weil sie nur für einzelne Probengefäße oder nur für eine bestimmte, fest vorgegebene Anordnung der Probengefäße, beispielsweise in Form einer 96-er Mikrotiterplatte geeignet sind. Für praktische Zwecke ist es aber wünschenswert, daß eine solche Magnetseparator-Vorrichtung für verschiedenartige Typen von Probengefäßen oder für verschiedenartige Anordnungen von Probengefäßen (z. B. Mikrotiterplatten mit 96, 364 oder 1536 wells) geeignet ist oder umgerüstet werden kann.

[0017] Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, Vorrichtungen und Verfahren bereitzustellen, mit denen die Abtrennung von Magnetpartikeln aus Flüssigkeiten und das Überführen von Magnetpartikeln aus einer Flüssigkeit in eine andere Flüssigkeit ermöglicht wird, ohne daß dabei die vorstehend genannten Nachteile auftreten. Insbesondere sollen die Vorrichtungen und Verfahren für die Anwendung bei Hochdurchsatzverfahren geeignet sein. Die Vorrichtungen sollen vielseitig einsetzbar und insbesondere für unterschiedliche Typen von Reaktionsgefäßen geeignet sein.

[0018] Diese und weitere Aufgaben werden überraschenderweise durch eine die in den unabhängigen Patentansprüchen definierten Vorrichtungen und Verfahren gelöst, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen Ausführungsformen.

[0019] Die Funktionsweise der Vorrichtung beruht darauf, daß der/die Permanentmagnet(e) über dem Kopfstück (mit den daran befestigten Stäben) positioniert werden können. Dadurch wird die Magnetisierung des Stabs bzw. der Stäbe bewirkt. Dieser Zustand der Vorrichtung wird als "eingeschaltet" bezeichnet. Wenn die magnetisierbaren Stäbe mit ihrem unteren Ende oder Abschnitt beispielsweise in eine Probenflüssigkeit mit darin befindlichen Magnetpartikeln eingetaucht sind, werden die Magnetpartikel aufgrund der magnetischen Kräfte am unteren Ende der Stäbe anhaften. Die Stäbe mit den anhaftenden Magnetpartikeln können dann in eine andere Flüssigkeit (z.B. eine Reagenzien- oder Waschlösung) eingetaucht werden.

[0020] Wenn der/die Permanentmagnet(e) nun wieder aus der über dem Kopfstück befindlichen Position herausbewegt wird, kann dadurch die Magnetisierung der Stäbe aufgehoben werden, so daß die Magnetpartikel von den Stäben abfallen oder durch Schüttelbewegungen losgelöst werden können. Dieser Zustand der Vorrichtung wird als "ausgeschaltet" bezeichnet. Durch die Bewegung des/der Magneten wird ein schneller Wechsel zwischen dem eingeschalteten Zustand und dem ausgeschalteten Zustand des Magnetseparators ermöglicht.

[0021] Erfindungsgemäß ist/sind die Permanentmagneten relativ zum Kopfstück beweglich angeordnet, so daß die Magnetisierung der am Kopfstück angebrachten magnetisierbaren Stäbe durch Bewegung des/ der Magneten abwechselnd ein- bzw. ausgeschaltet werden kann. Der/die Magnet(e) wird/werden dazu über das Kopfstück bzw. wieder vom Kopfstück weg bewegt.

[0022] Alternativ kann die Magnetisierung bzw. Entmagnetisierung auch durch Bewegen des Kopfstücks unter den/die Magneten bzw. von dem Magneten weg erreicht werden, wobei der Magnet/die Magnete in diesem Fall vorzugsweise ortsfest angeordnet sind.

[0023] Durch die Bewegung des Kopfstücks (mit den daran angebrachten magnetisierbaren Stäben) kann dieses eine erste Position einnehmen, in welcher sich das Kopfstück unterhalb des Bereichs des/der Permanentmagneten befindet (eingeschalteter Zustand), oder es kann eine zweite Position einnehmen, in welcher es sich außerhalb des genannten Bereichs befindet (ausgeschalteter Zustand).

[0024] Durch die Möglichkeit, die Stäbe vorübergehend zu magnetisieren, kann die Vorrichtung dazu verwendet werden, magnetische Partikel mit Hilfe der magnetisierbaren Stäbe aus einer ersten Flüssigkeit zu entfernen und in eine zweite oder weitere Flüssigkeit zu überführen und dort wieder freizusetzen.

[0025] Durch die Anordnung eines Permanentmagneten, der auch aus mehreren einzelnen Magneten zusammengesetzt sein kann, wird ein im wesentlichen homogenes Magnetfeld erzeugt. Dadurch wird die Anordnung einer größeren Anzahl von Stäben, beispielsweise in mehreren Reihen, ermöglicht, wobei das magnetische Feld an jedem der Stäbe annähernd gleich groß ist; dies ist insbesondere im Hinblick auf Reproduzierbarkeit von Hochdurchsatzverfahren von Vorteil. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen haben des weiteren den Vorteil, daß sich die Magnetpartikel - im magnetisierten Zustand - im wesentlichen an der Spitze der Stäbe ansammeln wodurch die anhaftenden, abzutrennenden Substanzen in vergleichsweise geringen Elutionsvolumina aufgenommen werden können. Das garantiert - für diagnostische oder analytische Untersuchungen essentiell- hohe Konzentrationen der abzutrennenden Substanzen.

[0026] Zur Herstellung der Permanentmagnete können grundsätzlich alle dem Fachmann bekannten hartmagnetischen Materialien verwendet werden, insbesondere Ferrite, Al-Ni-Co-Legierungen und Seltenerd-Magnete (vorzugsweise NdFeB); derartige Magnetwerkstoffe und Magnete sind von verschiedenen Herstellern kommerziell erhältlich.

[0027] Die Anzahl der am Kopfstück angebrachten magnetisierbaren Stäbe hängt von der Anzahl der Proben bzw. der Anzahl von Vertiefungen in Flüssigkeitsbehältern ab, die maximal gleichzeitig behandelt werden sollen. Bevorzugt werden als Behälter Mikrotiterplatten, insbesondere mit 96, 384 oder 1536 Vertiefungen ("wells") verwendet, so daß für diese Fälle entsprechende Anzahlen von magnetisierbaren Stäben vorgesehen

sind. Weiterhin kommen als Behälter auch Probenröhrchen oder Reaktionsgefäße mit einem Volumen von beispielsweise 0,015 bis 100 ml in Betracht, die einzeln oder in Gruppen behandelt werden können, jeweils in Kombination mit daran angepaßten magnetisierbaren Stäben.

[0028] Die magnetisierbaren Stäbe, wahlweise auch das Kopfstück, sind vorzugsweise aus einem weichmagnetischen Material gefertigt, beispielsweise aus Weicheisen (insbesondere Fe-Ni-Legierungen) oder magnetisierbarem Stahl. Ihre Länge und ihr Durchmesser richten sich nach dem beabsichtigten Anwendungszweck, insbesondere nach den Dimensionen der Behälter und den Flüssigkeitsvolumina, und können entsprechend variiert werden. Falls eine Gruppe von mehreren Stäben (beispielsweise 96, 384 oder 1536) verwendet wird, so weisen diese Stäbe jeweils dieselbe Länge, Dicke und Materialbeschaffenheit auf. Die Stäbe können wahlweise innen hohl sein, d. h. als Röhren ausgebildet sein, wobei das untere Ende vorzugsweise verschlossen ist. Insbesondere können die Stäbe als Hülsen geformt sein, wie weiter unten beschrieben.

[0029] Im allgemeinen sind die Magnetstäbe im wesentlichen senkrecht und parallel zueinander ausgerichtet, und die einzelnen Stäbe einer Gruppe oder Anordnung weisen vorzugsweise gleiche Abstände zu jeweils benachbarten Stäben auf. Besonders bevorzugt ist eine rasterförmige Anordnung der Stäbe, welche der Anordnung der Vertiefungen bei gebräuchlichen Mikrotiterplatten entspricht.

[0030] Die Erfindung erstreckt sich deshalb auch auf Anordnungen von magnetisierbaren Stäben, bei denen eine Vielzahl von magnetisierbaren Stäben (4) an einer Grundplatte (9) angebracht sind, wobei die Stäbe im wesentlichen parallel zueinander ausgerichtet sind und vorzugsweise in einer, zwei oder mehreren Reihen angeordnet sind, wobei jede Reihe zwei oder mehrere Stäbe umfaßt.

[0031] Die magnetisierbaren Stäbe, ob fest oder lösbar mit dem Kopfstück verbunden, weisen vorzugsweise eine Dicke von 0,5 mm bis 10 mm, insbesondere 1 bis 5 mm auf. Die Länge der Stäbe beträgt vorzugsweise 1 bis 20 cm, insbesondere 5 bis 10 cm. Um die Stäbe, wie erwähnt, fest mit dem Kopfstück zu verbinden, können fachübliche Mittel verwendet werden (z. B. Klebverbindung, Schraubverbindung, Schweißen).

[0032] Nach einer weiteren Ausführungsform kann das Kopfstück (ohne Stangen) ganz oder teilweise aus einem nicht-magnetischen bzw. nicht magnetisierbaren Material gefertigt sein.

[0033] Zur lösbaren Befestigung der magnetisierbaren Stäbe werden diese vorzugsweise mittels einer Klemmverbindung an der mit der Kopfplatte verbunden. Beispielsweise kann das Kopfstück auf seiner Unterseite mit entsprechenden Vertiefungen oder Löchern ausgestattet sein, in welche die Stäbe eingesteckt werden können. Alternativ können Stäbe verwendet werden, die röhrenförmig sind oder zumindest an ihrem oberen Ende eine Vertiefung aufweisen, und die auf entsprechende Stifte

oder Vorsprünge, die an der Unterseite des Kopfstücks vorgesehen sind, aufgesteckt werden können.

[0034] Vorzugsweise ist das Kopfstück mit einem Mechanismus versehen, der die Klemmverbindung zwischen den Stäben und dem Kopfstück löst und so das Abstoßen oder Abwerfen der Stäbe bewirkt, wenn diese nach dem Gebrauch durch unbenutzte Stäbe ersetzt werden sollen. Dies kann vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb, oder durch pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Mittel, oder durch eine Kombination davon, bewerkstelligt werden.

[0035] Nach einer bevorzugten Ausführungsform sind die magnetisierbaren Stäbe an einer Grundplatte angebracht und bilden mit dieser eine Einheit. In diesem Fall wird bevorzugt, daß die Grundplatte lösbar mit dem Kopfstück verbunden werden kann. Die Grundplatte und die daran befindlichen Stäbe können wahlweise auch einstückig hergestellt sein.

[0036] Die Herstellung von Grundplatten mit daran angebrachten Stäben kann mittels bekannter Materialien und Verfahren zur Herstellung von Formteilen erfolgen, beispielsweise mittels Tiefziehverfahren, Extrusionsverfahren, Schweißen, Kleben, etc.. Vorzugsweise werden die Einheiten, bestehend aus Grundplatte und mit dieser verbundenen Stäben, als Einmal-Artikel (Disposables) hergestellt und verwendet.

[0037] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Grundplatte mit einer Vielzahl von magnetisierbaren Stäben versehen, die in einer oder mehreren Reihen angeordnet sind, wobei jede Reihe eine Vielzahl von Stäben enthält. Die Stäbe sind vorzugsweise in einer regelmäßigen Matrix angeordnet, beispielsweise in Übereinstimmung mit der Anordnung der Vertiefungen einer Mikrotiterplatte (insbesondere einer Mikrotiterplatte mit 96, 384 oder 1536 Vertiefungen). Die Grundplatte hat im allgemeinen einen rechteckigen oder quadratischen Grundriß.

[0038] Durch Verwendung einer lösbar befestigten Grundplatte (mit daran angeordneten Stäben) wird die Möglichkeit geschaffen, die Vorrichtung auf einfache Weise umzurüsten, so daß sie beispielsweise für unterschiedliche Typen von Mikrotiterplatten geeignet ist.

[0039] Die lösbare Verbindung zwischen der genannten Grundplatte und dem Kopfstück kann auf dem Fachmann bekannte Weise bewirkt werden, z.B. durch Klammer-, Spann- oder Klemmvorrichtungen, Hebel, Federn, etc..

[0040] Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform weist die Vorrichtung Mittel auf, durch welche die Stäbe, oder die Grundplatte mit den daran befindlichen Stäben, lösbar an dem Kopfstück verbunden und/oder vom Kopfstück entfernt werden können/kann. Die genannten Mittel werden vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb, oder durch pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Mittel, oder durch eine Kombination davon, betätigt werden. Auf diese Weise kann das Aufnehmen, Befestigen und Abwerfen der Grundplatte selbsttätig bzw. automatisch erfolgen, und diese

Vorgänge können beispielsweise durch ein Programm gesteuert werden.

[0041] Nach einer weiteren, besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der/die genannte(n) Stab/Stäbe - unabhängig davon, ob diese fest oder lösbar, mit oder ohne Grundplatte, mit dem Kopfstück verbunden sind - jeweils mit einer abstreifbaren, auswechselbaren Hülse versehen sind. Dies hat den Vorteil, daß die Hülse zwischen den einzelnen Arbeitscyclen ausgewechselt und erneuert werden kann, so daß Kreuzkontaminationen zwischen verschiedenen Proben bzw. die Verschleppung von Probenmaterial verhindert werden kann.

[0042] Vorzugsweise sind die Hülsen - abhängig von den Abmessungen der Stäbe - so dimensioniert, daß sie mittels klemmender Verbindung an den Stäben befestigt werden können. Um das Aufstecken der Hülsen zu erleichtern, ist es vorteilhaft, wenn die Gruppe von Hülsen auf einer Spendervorrichtung bereitgestellt wird, wobei die Anordnung der Hülsen auf der Spendervorrichtung der jeweiligen Anordnung der magnetisierbaren Stäbe entspricht (z. B. Anordnung entsprechend den Abständen zwischen den einzelnen Vertiefungen einer Mikrotiterplatte).

[0043] Besonders vorteilhaft ist es, wenn mehrere Hülsen miteinander verbunden sind und eine gemeinsame Einheit bilden. Auf diese Weise wird das Auswechseln der Hülsen wesentlich vereinfacht. Vorzugsweise entspricht die Anzahl und die Anordnung der Hülsen auf einer solchen Einheit der jeweiligen Anzahl und Anordnung der magnetisierbaren Stäbe.

[0044] Die Erfindung erstreckt sich auch auf Anordnungen von Hülsen, die zur Verwendung mit einer der erfindungsgemäßen Vorrichtungen geeignet sind; insbesondere auf Anordnungen mit einer Vielzahl von Hülsen (8), die auf den magnetisierbaren Stäben der genannten Vorrichtung aufsteckbar sind und im wesentlichen parallel zueinander angeordnet sind. Vorzugsweise sind die Hülsen in einer, zwei oder mehreren Reihen angeordnet, wobei jede Reihe zwei oder mehrere Stäbe umfaßt.

[0045] Die genannten Hülsen können aus bekannten Materialien, z. B. Kunststoffe wie Polyethylen, Polypropylen, Teflon, Polyethylenterephthalat, Nylon, Polyvinylchlorid etc., oder aus metallischen Werkstoffen wie Edelstahl, Weißblech, Aluminiumfolien, etc., oder aus Kombinationen solcher Werkstoffe, auf dem Fachmann bekannte Weise hergestellt werden (insbesondere mittels Spritzguß oder Tiefziehen).

[0046] Ferner ist es auch möglich, die Hülsen oder die zu einer gemeinsamen Einheit verbundenen Hülsen aus einem magnetisierbaren Werkstoff (wie oben erwähnt) herzustellen.

In diesem Fall übernehmen die magnetisierbaren Hülsen bzw. die zu einer Einheit verbundenen magnetisierbaren Hülsen die Funktion der oben beschriebenen magnetisierbaren Stäbe bzw. der mit einer Grundplatte verbundenen magnetisierbaren Stäbe.

Vorzugsweise werden die aus Gruppen von Hülsen ge-

bildeten Einheiten als Einmal-Artikel (Disposables) hergestellt und verwendet um Kontaminationen auszuschließen.

[0047] Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung weist die erfindungsgemäße Vorrichtung Mittel auf, durch welche die auswechselbaren Hülsen oder die eine gemeinsame Einheit bildenden Hülsen an den Stäben - oder an dem Kopfstück der Vorrichtung - aufgenommen, festgehalten und/oder von den Stäben (bzw. von dem Kopfstück) entfernt oder abgeworfen werden können/kann. Die genannten Mittel werden vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb, oder durch pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Mittel, oder durch eine Kombination davon, betätigt. Auf diese Weise kann das Aufnehmen, Befestigen und Abwerfen der Hülsen selbsttätig bzw. automatisch, insbesondere programmgesteuert, erfolgen.

[0048] Die Vorrichtung kann ferner Einrichtungen aufweisen, durch welche einzelne Hüllen, Anordnungen von Hüllen, oder miteinander verbundene Hüllen automatisch oder programmgesteuert bereitgestellt werden (z.B. in einem Ständer oder Spender angeordnet), so daß sie von den Stäben bzw. vom Kopfstück aufgenommen werden können.

[0049] Um das Auswechseln der Hülsen, oder die eine gemeinsame Einheit bildenden Hülsen, zu ermöglichen, sind können diese - wie erwähnt - klemmend auf den Stäben befestigt werden; alternativ oder zusätzlich können die Hülsen auf dem Fachmann z. B. durch Klammer-, Spann- oder Klemmvorrichtungen, Hebel, Federn, etc. mit den Stäben oder/und mit der Kopfplatte oder anderen Teilen der Vorrichtung befestigt werden.

[0050] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß das Kopfstück der Vorrichtung beweglich angeordnet ist und durch eine Antriebseinrichtung in Bewegung versetzt werden kann. Für die Antriebseinrichtung kommen insbesondere elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder eine Kombination davon, in Betracht.

[0051] Vorzugsweise ist das Kopfstück in der Weise beweglich angeordnet, daß es eine oder mehrere der nachfolgend genannten Bewegungsarten ausführen kann:

- Translationsbewegungen in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen entlang einer Kreisbahn, einer elliptischen Bahn oder unregelmäßigen Bahn, jeweils in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen in vertikaler Richtung.

[0052] Die vertikale Richtung entspricht dabei im wesentlichen der Längsrichtung der im wesentlichen senkrecht ausgerichteten magnetisierbaren Stäbe.

[0053] Die vertikalen Bewegungen dienen insbesondere dazu, das Eintauchen der Stäbe in die Probenflüssigkeit und das Herausziehen der Stäbe aus der Flüssigkeit zu bewirken.

Die horizontalen Bewegungen können insbesondere zur Ausführung von Schüttel- oder Vibrationsbewegungen verwendet werden (z.B. kreisförmige Bewegungen oder Bewegungen nach Art eines Orbitalschüttlers). Geeignete Mechanismen, durch welche die genannten Bewegungsarten bewirkt werden können, sind dem Fachmann bekannt.

[0054] Zur Abtrennung von Magnetpartikeln werden Flüssigkeiten, die solche Partikel enthalten, unterhalb der magnetisierbaren Stäbe, eingebracht, wobei Behälter der eingangs erwähnten Art verwendet werden können. Vorzugsweise ist hierfür mindestens eine Haltevorrichtung vorgesehen, die unterhalb der Stäbe positionierbar ist, so daß die Stäbe auf die Öffnungen der Behälter hin ausgerichtet werden. Diese Haltevorrichtung kann beispielsweise in Form einer Halteplatte ausgestaltet sein.

[0055] Die Haltevorrichtung ist bevorzugt beweglich angeordnet und kann durch eine Antriebseinrichtung in Bewegung versetzt werden, so daß die Probengefäße abwechselnd in einem unterhalb der Stäbe liegenden Bereich oder außerhalb dieses Bereichs positioniert werden können.

[0056] Insbesondere umfaßt die Erfindung Ausführungsformen, bei denen die Haltevorrichtung in einer im wesentlichen horizontalen Ebene in einer oder mehreren Richtungen bewegbar ist; alternativ oder zusätzlich kann die Haltevorrichtung in vertikaler Richtung bewegbar sein.

Vorzugsweise ist die Haltevorrichtung in der Weise beweglich angeordnet, daß sie eine oder mehrere der nachfolgend genannten Bewegungsarten ausführen kann:

- Translationsbewegungen in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen entlang einer Kreisbahn, einer elliptischen Bahn oder unregelmäßigen geschlossenen Bahn, jeweils in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen in vertikaler Richtung.

Dabei entspricht die vertikale Richtung im wesentlichen der Längsrichtung der magnetisierbaren Stäbe (4).

[0057] Als Antriebseinrichtung der Haltevorrichtung werden vorzugsweise elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder Kombinationen davon, verwendet.

[0058] Insbesondere können die Haltevorrichtungen und deren Antriebseinrichtungen auch in der Weise ausgebildet sein, daß sie zur Durchführung von Schüttel- oder Vibrationsbewegungen geeignet sind. Die hierfür erforderlichen konstruktiven Maßnahmen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

[0059] Ferner ist nach einer weiteren Ausführungsform vorgesehen, daß sowohl das Kopfstück als auch die Haltevorrichtung bewegbar ist und insbesondere zur Durchführung von Schüttelbewegungen befähigt sind. Auf diese Weise ist eine besonders wirksame Durchmischung der Probenflüssigkeit möglich, wenn die Stäbe

darin eingetaucht sind.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist die Vorrichtung mit einer beweglichen Haltevorrichtung ausgestattet, das Kopfstück hingegen unbeweglich angeordnet.

[0060] Gemäß einer weiteren, besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist die Haltevorrichtung Bestandteil eines programmgesteuerten Laborroboter-Systems. Vorzugsweise ist sie so eingerichtet, daß eine Vielzahl von einzelnen der genannten Behälter oder von Gruppen solcher Behälter, insbesondere Mikrotiterplatten, abwechselnd in eine Position unterhalb der genannten Stäbe gebracht und anschließend nach einem vorherbestimmbaren Zeitintervall wieder in eine Position gebracht wird, die außerhalb des unterhalb der Stäbe befindlichen Bereiches liegt. Auf diese Weise wird ein hoher Probendurchsatz ermöglicht.

[0061] Des weiteren wird in Verbindung mit der vorstehend beschriebenen Ausgestaltung bevorzugt, daß eine Steuer- oder Regelvorrichtung vorhanden ist, durch welche die vertikale Bewegung der Haltevorrichtung(en) in der Weise einstellbar oder steuerbar ist, daß bei einer Aufwärtsbewegung ein Eintauchen der Stäbe in die flüssigkeitsgefüllten Behälter bewirkt wird.

[0062] Wie eingangs erwähnt, beruht die Funktionsweise der Vorrichtung nach einer bevorzugten Ausführungsform darauf, daß der/die Permanentmagnet(e) über dem Kopfstück positioniert werden können, und danach wieder aus dieser Position herausbewegt werden kann/können.

[0063] Um eine Bewegung des/der Permanentmagneten zum Ein- und Ausschalten des Magnetfeldes zu ermöglichen, kann der Magnet, oder eine Gruppe von mehreren Magneten, schiebbar, drehbar oder kippbar in einer dafür vorgesehenen Einrichtung angeordnet werden. Durch Verschieben, Drehen oder Kippen kann der Magnet in eine Position gebracht werden, in der seine Pole bzw. sein Magnetfeld in Richtung der Stäbe weisen (eingeschalteter Zustand, maximale Feldstärke an den Stäben), oder der Magnet kann in eine andere Position gebracht werden, in der das von ihm ausgehende Magnetfeld die Stäbe des Kopfstücks nicht magnetisiert (ausgeschalteter Zustand). Der Magnet/die Magnete kann/können auch in Zwischenpositionen geschoben, gedreht oder gekippt werden, um zu erreichen, daß die Feldstärke an den magnetisierbaren Stäben einen geringeren als den maximalen Wert hat.

[0064] Die Bewegung des/der Permanentmagnete(n) wird nach einer bevorzugten Ausführungsform dadurch ermöglicht, daß der/die Permanentmagnet(e) verschiebbar angeordnet wird/werden, so daß der/die Magnet(e) von außen her durch Verschieben (oder durch Zugkräfte) in den über dem Kopfstück liegenden Bereich hineinbewegt und wieder aus diesem Bereich herausbewegt werden kann/können. Um das Verschieben zu ermöglichen, kann der Permanentmagnet beispielsweise auf Schienen, Rollen oder Zahnstangen gelagert sein.

[0065] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungs-

form wird die Bewegung des/der Permanentmagnete(n) dadurch ermöglicht, daß der/die Permanentmagnet(e) (1) auf einer drehbaren oder kippbaren Einrichtung angeordnet wird/werden, mittels welcher der/die Permanentmagnet(e) über das Kopfstück und wieder von diesem weg bewegt werden kann/können.

[0066] Die Bewegung (z. B. Kippen, Drehen, Verschieben) des/der Permanentmagneten kann entweder direkt oder indirekt von Hand oder mittels einer Antriebseinrichtung erfolgen, welche vorzugsweise elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder eine Kombination davon, aufweist. Diese Antriebsmittel sind dem Fachmann im allgemeinen bekannt, ebenso weitere Komponenten (z.B. Getriebe, Gestänge), die gegebenenfalls für die Antriebseinrichtung benötigt werden.

[0067] Des weiteren ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung vorzugsweise so ausgestattet, daß das Ausmaß der Bewegung des/der Permanentmagneten vorherbestimmbar ist (z. B. Dreh- oder Kippwinkel, Verschiebungsstrecke).

[0068] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der Vorrichtung ein programmgesteuerter Rechner zugeordnet und mit ihr verbunden ist. Dieser programmgesteuerte Rechner ermöglicht es, mindestens eine der nachfolgenden Funktionen der Vorrichtung zu steuern oder zu regeln, oder mindestens zwei der nachfolgend genannten Funktionen miteinander zu koordinieren oder zu synchronisieren:

- Bewegung des/der Permanentmagneten, insbesondere die Zeitintervalle, innerhalb welcher der/die Magnete über den magnetisierbaren Stäben positioniert sind;
- Bewegung des Kopfstückes in horizontaler oder/und vertikaler Richtung, insbesondere Dauer, Frequenz und Amplitude einer Schüttel- oder Vibrationsbewegung;
- Betätigung der Mittel zum lösbaren Befestigen der Grundplatte am Kopfstück und zum Entfernen der Grundplatte vom Kopfstück;
- Betätigung der Mittel zum Festhalten der Hülsen an den Stäben und zum Entfernen der Hülsen von den Stäben;
- Bewegung der Haltevorrichtung, um Behälter oder Gruppen von Behältern abwechselnd unterhalb der Stäbe zu positionieren und anschließend wieder aus dieser Position zu entfernen, insbesondere Geschwindigkeit und Frequenz der Bewegungen, sowie Verweildauer der Haltevorrichtung unterhalb der Stäbe;
- vertikale Bewegung der Haltevorrichtung, um den Stab/ die Stäbe in die Flüssigkeit des/der Behälter einzutauchen und wieder daraus zu entfernen; insbesondere Eintauchtiefe, Dauer und Frequenz;
- sofern vorgesehen, Rotations-, Schüttel- oder Vibrationsbewegung der Haltevorrichtung, insbesondere Rotationsgeschwindigkeit, -Amplitude und Intervalle

zwischen einzelnen Arbeitsphasen.

[0069] Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können auf vorteilhafte Weise mit anderen Vorrichtungen zur automatisierten Behandlung von Probenmaterial kombiniert werden. Des weiteren können auch zwei oder mehrere der erfindungsgemäßen Vorrichtungen nebeneinander angeordnet und kombiniert werden.

[0070] Die Erfindung erstreckt sich deshalb auch auf Vorrichtungen der vorstehend beschriebenen Art, welchen eine oder mehrere der nachfolgend genannten Einrichtungen zugeordnet sind, deren Funktionen vorzugsweise durch eine gemeinsame Steuerung mit den Funktionen der Vorrichtung koordiniert werden:

- eine oder mehrere thermostatisierbare Heiz- oder Kühleinrichtungen;
- eine oder mehrere Pipettierstationen zum Hinzudosieren von Flüssigkeiten, insbesondere Reagenzien;
- eine oder mehrere Saugeinrichtungen zum Absaugen von Flüssigkeit aus den Behältern;
- eine oder mehrere Einrichtungen zum Schütteln oder Durchmischen der in den Behältern enthaltenen Flüssigkeiten;
- analytische Geräte, insbesondere für photometrische Messungen oder Lumineszenzdetektion.

[0071] Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Magnetfeldes; diese Verfahren werden vorzugsweise unter Verwendung einer der vorstehend beschriebenen Vorrichtungen durchgeführt. Die erfindungsgemäßen Verfahren weisen gemäß einer bevorzugten Ausführungsform folgende Schritte auf:

- a) Eintauchen zumindest eines magnetisierbaren Stabes der Vorrichtung in die partikelhaltige Flüssigkeit;
- b) Einschalten eines magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines Dauermagneten relativ zu dem magnetisierbaren Stab, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
- c) Entfernen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln aus der Flüssigkeit.

[0072] Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren können in vorteilhafter Weise zum Abtrennen und/oder Mischen einer Zielsubstanz aus/in einem flüssigen Stoffgemisch oder einer Lösung verwendet werden. Hierbei werden die magnetisierbaren Stäbe in eine Flüssigkeit eingetaucht, welche eine Zielsubstanz enthält, die spezifisch, aber reversibel an die Partikel gebunden wird. Bei den Zielsubstanzen kann es sich beispielsweise um Antikörper, Enzyme, Rezeptoren, Ligan-

den, pharmazeutische Wirkstoffe, Nukleinsäuren handeln. Diese können auch in Form komplexer Gemische mit anderen Substanzen vorliegen, wobei die Zielsubstanzen, abhängig von den Bindungseigenschaften der magnetisierbaren Partikel, spezifisch an diese gebunden werden.

[0073] In weiteren Arbeitsschritten kann es sinnvoll sein, Magnetpartikel samt anhaftenden Zielsubstanzen in geeigneten Waschlösungen zu waschen. Ein solcher Wasch-Vorgang kann beispielsweise wie folgt ablaufen:

- d) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Waschflüssigkeit;
- e) Ausschalten des magnetischen Feldes durch entgegengesetzte Veränderung der Position des Dauermagneten, wodurch die Partikel in die Flüssigkeit freigesetzt werden;
- f) Mischen;
- g) Magnetisieren der Stäbe durch Veränderung der Position des/der Dauermagneten, wodurch sich die Partikel im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
- h) Herausheben des Stabes aus der Waschflüssigkeit.

[0074] In vielen Fällen ist es wünschenswert, die Zielsubstanzen nach der Bindung nach dem Abtrennen der Magnetpartikel von diesen zu eluieren. Deshalb ist nach einer weiteren Ausführungsform vorgesehen, daß das Verfahren folgende zusätzliche Schritte aufweist:

- i) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Elutionsflüssigkeit, welche die Elution der Zielsubstanz von den Partikeln bewirkt;
- k) Herausheben des Stabes aus der Elutionsflüssigkeit, wobei die Partikel an dem Stab haften bleiben und so aus der Flüssigkeit abgetrennt werden.

[0075] Zur Verbesserung der Reinheit und Ausbeute kann es vorteilhaft sein, die Partikel im Anschluß an Schritt b) oder d) durch Ausschalten des magnetischen Feldes in die Flüssigkeit freizusetzen, diese zu durchmischen, und anschließend durch Einschalten des Magnetfeldes wieder an den Stäben zu sammeln. Das Durchmischen kann beispielsweise durch Schütteln der Haltevorrichtung oder/und des Kopfteils bewirkt werden.

[0076] Durch Verwendung einer der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Vorrichtungen können die genannten Verfahren auf besonders einfache und schnelle Weise durchgeführt werden. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren eignen sich in besonders vorteilhafter Weise für die eingangs erwähnten Anwendungsgebiete, insbesondere für Hochdurchsatz-Methoden.

[0077] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren vorge-

sehen, daß die magnetisierbaren Stäbe zwischen zwei Arbeitscyclen oder zwischen zwei Verfahrensschritten ausgetauscht und erneuert werden, beispielsweise zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen. Vorzugsweise weist ein solches Verfahren deshalb zusätzlich zumindest einen der nachfolgend genannten Schritte auf:

l) eine erste Gruppe von magnetisierbaren Stäben, oder mehrere zu einer gemeinsamen Einheit verbundenen Stäbe, wird/werden lösbar an einer Vorrichtung befestigt, die einen oder mehrere angeordnete Permanentmagnete aufweist, dessen/deren relative Position bezüglich der magnetisierbaren Stäbe veränderbar ist;

m) die erste Gruppe von magnetisierbaren Stäben wird von der Vorrichtung abgetrennt oder abgeworfen und durch eine zweite Gruppe von magnetisierbaren Stäben ersetzt, die lösbar an der Vorrichtung befestigt wird.

[0078] Alternativ zu dieser Maßnahme, oder zusätzlich dazu, ist nach einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen, daß die magnetisierbaren Stäbe mit Hülsen ausgestattet werden, die zwischen zwei Arbeitscyclen oder zwischen zwei Verfahrensschritten ausgetauscht und erneuert werden, um die Verschleppung von Reagenzien oder Kreuzkontaminationen zu vermeiden.

Vorzugsweise weist ein solches Verfahren deshalb zusätzlich zumindest einen der nachfolgend genannten Schritte auf:

n) eine erste Gruppe von Hülsen, oder zu einer gemeinsamen Einheit verbundene Hülsen, wird/werden auf die magnetisierbaren Stäbe einer Vorrichtung nach Anspruch 1 aufgesteckt;

o) die erste Gruppe von Hülsen wird von den magnetisierbaren Stäben der Vorrichtung abgestreift oder abgeworfen und durch eine zweite Gruppe von Hülsen ersetzt, die auf die Stäbe aufgesteckt werden.

[0079] Die Erfindung wird nachfolgend anhand der beigefügten schematischen Zeichnungen beispielhaft erläutert. Die verwendeten Bezugszeichen haben in allen Zeichnungen dieselbe Bedeutung, sofern nicht anders angegeben. Da es sich lediglich um schematische Darstellungen handelt, können die tatsächlichen Größenverhältnisse hiervon abweichen.

[0080] Fig. 1A und 1B zeigen eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung (10) in einer Seitenansicht, wobei Fig. 1A den eingeschalteten, Fig. 1B den ausgeschalteten Zustand veranschaulicht. Die Vorrichtung (10) weist einen Permanentmagneten (1) auf, der verschiebbar auf Schienen (2) gelagert ist und in Richtung des Pfeiles (a) in einer horizontalen Ebene bewegt werden kann. Ein ortsfester Rahmen der Vorrichtung (nicht abgebildet) trägt ein Kopfstück (3) mit daran

angebrachten magnetisierbaren Stangen oder Stäben (4). Unterhalb der Stangen befindet sich eine vertikal verschiebbare Haltevorrichtung (6). Auf der Haltevorrichtung ist ein Probenbehälter (7) mit mehreren Vertiefungen zur Aufnahme von Flüssigkeitsproben angeordnet, beispielsweise wiederablösbar auf der Haltevorrichtung (6) fixiert.

[0081] Das Kopfstück (3) ist mit einer Antriebseinheit (5) verbunden, welche es ermöglicht, das Kopfstück mit den daran angebrachten Stäben in Bewegung zu versetzen, vorzugsweise in eine Schüttelbewegung in horizontaler Ebene, wie durch Pfeil (b) angedeutet. Die Haltevorrichtung (6) ist mit einer Antriebseinheit ausgestattet (nicht abgebildet), die eine Aufwärts- und Abwärtsbewegung der Haltevorrichtung ermöglicht (Pfeil c). Auf die Stäbe (4) sind Hülsen (8) aufgesteckt oder aufgeklemt. Die Stäbe sind fest mit dem Kopfstück verbunden; alternativ können sie auch lösbar mit dem Kopfstück verbunden sein.

[0082] Wie erkennbar, befindet sich der Magnet (1) in Fig. 1A in einer Position, die im wesentlichen oberhalb des Kopfstücks bzw. der magnetisierbaren Stäbe liegt, so daß die Stäbe durch den Magneten magnetisiert werden können. Dadurch wird an den Enden der Stäbe (7) ein Magnetfeld erzeugt, das zur Anziehung von Magnetpartikeln verwendet werden kann. In Fig. 1B (ausgeschalteter Zustand) ist der Magnet aus dieser Position herausbewegt worden und befindet sich nicht mehr über den Stäben (4).

[0083] Fig. 1C zeigt eine Abwandlung der in Fig. 1A und 1B gezeigten Vorrichtung (10), wobei die Hülsen (8') an ihren oberen Enden miteinander verbunden sind und eine gemeinsame Einheit bilden.

[0084] Fig. 2A bis 2C zeigen eine weitere Ausführungsform der Vorrichtung (10), bei welcher eine Vielzahl von Stäben (4) in einer regelmäßigen Anordnung mit einer Grundplatte (9) verbunden sind und mit dieser eine Einheit bilden. Vorzugsweise ist die Platte (9) lösbar am Kopfstück (3) befestigt.

[0085] Das Kopfstück ist dann bevorzugt mit einer Halte- und Abwurf-Vorrichtung ausgestattet, welche ein automatisches Aufnehmen und Abwerfen der Platte durch das Kopfstück ermöglicht (nicht abgebildet). - Fig. 2A zeigt den eingeschalteten, Fig. 2B den ausgeschalteten Zustand.

[0086] Fig. 2C zeigt eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung (im eingeschalteten Zustand), wobei die gesamte Einheit, die das Kopfstück und den Magneten umfaßt, auf- und abwärts bewegt werden kann, vorzugsweise durch Antriebsmittel der oben genannten Art. In diesem Fall kann auf eine vertikale Bewegbarkeit der Haltevorrichtung (6) verzichtet werden.

[0087] Fig. 2D zeigt eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung, bei welcher anstelle einer Grundplatte (9) mit daran angebrachten Stäben (4) eine Gruppe von miteinander zu einer Einheit verbundenen Hülsen oder Hohlstäben (8'') verwendet wird; die Hülsen sind in diesem Fall aus einem magnetisierbaren Material her-

gestellt.

[0088] Fig. 3 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei welcher die Haltevorrichtung (6) für die Probengefäße mit einer Antriebs-
5 einheit (5') in horizontaler Richtung (Pfeil d) bewegt werden kann.

[0089] Fig. 4 zeigt eine weitere Ausgestaltung der Erfindung, wobei zwei Einheiten, jeweils mit einem Kopf-
10 stück (3), magnetisierbaren Stäben (4), Haltevorrichtung (6), miteinander kombiniert sind, wobei der Magnet (1) über eine Schiene (2) abwechselnd über dem einen oder dem anderen Kopfstück (3) positioniert werden kann.

[0090] Die vorstehend beschriebenen Vorrichtungen und Verfahren können in vorteilhafter Weise bei den eingangs erwähnten Methoden und Techniken eingesetzt werden, und sie können auf einfache Weise an unterschiedliche Anforderungen angepaßt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Magnetfeldes, wobei die Vorrichtung (10)

- ein Kopfstück (3) mit einem oder mehreren magnetisierbaren Stäben (4) aufweist, welche(r) fest oder lösbar mit dem Kopfstück (3) verbunden ist/sind;

- einen oder mehrere Permanentmagnete (1) aufweist, dessen/deren relative Position bezüglich des Kopfstücks durch eine vorherbestimmbare Bewegung des/der Magneten oder/und durch eine vorherbestimmbare Bewegung des Kopfstücks in der Weise veränderbar ist, dass der/die Permanentmagnete eine erste über dem Kopfstück befindliche Position oder eine zweite Position, die sich außerhalb der genannten ersten Position befindet, einnimmt/einnehmen.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die magnetisierbaren Stäbe (4) an einer Grundplatte (9) angebracht sind und mit dieser eine Einheit bilden, wobei bevorzugt wird, daß die Grundplatte lösbar mit dem Kopfstück (3) verbunden ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Platte (9) mit einer Vielzahl von magnetisierbaren Stäben (4) versehen ist, die in einer oder mehreren Reihen angeordnet sind, wobei jede Reihe eine Vielzahl von Stäben (4) enthält.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie Mittel aufweist, durch welche die Stäbe (4), oder die Grundplatte (9) mit den daran befindlichen Stäben (4), lösbar an dem Kopfstück

verbunden und/oder vom Kopfstück entfernt werden kann/können, wobei die genannten Mittel vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb, oder durch pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Mittel, oder durch eine Kombination davon, betätigt werden.

5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der/die genannte(n) Stab/Stäbe (4) jeweils mit einer abstreifbaren, auswechselbaren Hülse (8) versehen sind.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie mehrere Hülsen aufweist, welche eine gemeinsame Einheit (8') bilden.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie Mittel aufweist, durch welche die auswechselbaren Hülsen (8) oder die eine gemeinsame Einheit bildenden Hülsen (8') an den Stäben (4), oder an dem Kopfstück (3), festgehalten und/oder von den Stäben (4), oder dem Kopfstück (3), entfernt werden können/kann, wobei die genannten Mittel vorzugsweise durch elektromotorischen Antrieb, oder durch pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Mittel, oder durch eine Kombination davon, betätigt werden.

8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Kopfstück beweglich angeordnet ist und durch eine Antriebseinrichtung in Bewegung versetzt werden kann, wobei die Antriebseinrichtung vorzugsweise elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder eine Kombination davon, aufweist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Kopfstück (3) in der Weise beweglich angeordnet ist, daß es eine oder mehrere der nachfolgend genannten Bewegungsarten ausführen kann:

- Translationsbewegungen in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen entlang einer Kreisbahn, einer elliptischen Bahn oder unregelmäßigen Bahn, jeweils in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen in vertikaler Richtung;

wobei die vertikale Richtung im wesentlichen der Längsrichtung der magnetisierbaren Stäbe (4') entspricht.

10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie eine Haltevorrichtung (6) für eine oder mehrere Proben-

gefäße (7) aufweist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Haltevorrichtung (6) beweglich angeordnet ist und durch eine Antriebseinrichtung in Bewegung versetzt werden kann, so daß die Probengefäße (7) in einem unterhalb der Stäbe (4) liegenden Bereich oder außerhalb dieses Bereichs positioniert werden können, wobei die Antriebseinrichtung der Haltevorrichtung (6) vorzugsweise elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder eine Kombination davon, aufweist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Haltevorrichtung (6) in der Weise beweglich angeordnet ist, daß sie eine oder mehrere der nachfolgend genannten Bewegungsarten ausführen kann:

- Translationsbewegungen in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen entlang einer Kreisbahn, einer elliptischen Bahn oder unregelmäßigen geschlossenen Bahn, jeweils in einer horizontalen Ebene;
- Bewegungen in vertikaler Richtung;

wobei die vertikale Richtung im wesentlichen der Längsrichtung der magnetisierbaren Stäbe (4) entspricht.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Haltevorrichtung (6) Bestandteil eines programmgesteuerten Laborroboter-Systems ist und so eingerichtet ist, daß eine Vielzahl von einzelnen der genannten Behälter oder von Gruppen solcher Behälter (7), insbesondere Mikrotiterplatten, abwechselnd in eine Position unterhalb der genannten Stäbe (4) gebracht und anschließend nach einem vorherbestimmbaren Zeitintervall wieder in eine Position gebracht werden, die außerhalb des unterhalb der Stäbe befindlichen Bereiches liegt.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** die vertikale Bewegung der Haltevorrichtung (6) durch eine Steuerungs- oder Regeleinheit in der Weise steuer- oder regelbar ist, daß bei einer Aufwärtsbewegung ein Eintauchen der Stäbe (4) in die flüssigkeitsgefüllten Behälter (7) bewirkt wird.

15. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Kopfstück oder/und die Haltevorrichtung zur Ausführung von Schüttel- oder Vibrationsbewegungen befähigt ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Kopfstück fest angeordnet ist.

17. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die der/die Permanentmagnet(e) (1) verschiebbar angeordnet ist/sind, so daß der/die Magnet(e) von außen her in den über dem Kopfstück (3) liegenden Bereich hineinbewegt und wieder aus diesem Bereich heraus bewegt werden kann/können.

18. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der/die Permanentmagnet(e) (1) drehbar oder kippbar angeordnet ist/sind.

19. Vorrichtung nach einem vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Bewegung des/der Permanentmagneten mittels einer Antriebseinrichtung erfolgt, welche vorzugsweise elektromotorische, pneumatische, elektromagnetische oder hydraulische Antriebsmittel, oder eine Kombination davon, aufweist.

20. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Vorrichtung ein programmgesteuerter Rechner zugeordnet und mit ihr verbunden ist, durch den mindestens eine der nachfolgenden Funktionen der Vorrichtung gesteuert oder geregelt werden kann, oder durch den mindestens zwei der nachfolgend genannten Funktionen miteinander koordiniert werden können:

- Bewegung des/der Permanentmagneten (1), insbesondere die Zeitintervalle, innerhalb welcher der/die Magnete über den magnetisierbaren Stäben (4) positioniert sind;
- Bewegung des Kopfstückes (3) in horizontaler oder/und vertikaler Richtung, insbesondere Dauer, Frequenz und Amplitude einer Schüttel- oder Vibrationsbewegung;
- Betätigung der Mittel zum lösbaren Befestigen der Grundplatte (9) am Kopfstück (3) und zum Entfernen der Grundplatte vom Kopfstück;
- Betätigung der Mittel zum Festhalten der Hülsen (8) an den Stäben (4) und zum Entfernen der Hülsen (8) von den Stäben (4);
- Bewegung der Haltevorrichtung (6), um Behälter (7) oder Gruppen von Behältern abwechselnd unterhalb der Stäbe (4) zu positionieren und anschließend wieder aus dieser Position zu entfernen, insbesondere Geschwindigkeit und Frequenz der Bewegungen, sowie Verweildauer der Haltevorrichtung unterhalb der Stäbe;
- vertikale Bewegung der Haltevorrichtung (6), um den Stab/die Stäbe (4) in die Flüssigkeit

- des/der Behälter (7) einzutauchen und wieder daraus zu entfernen; insbesondere Eintauchtiefe, Dauer und Frequenz;
 - sofern vorgesehen, Rotations-, Schüttel- oder Vibrationsbewegung der Haltevorrichtung (6), insbesondere Rotationsgeschwindigkeit,- Amplitude und Intervalle zwischen einzelnen Arbeitsphasen.
21. Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** ihr eine oder mehrere der nachfolgend genannten Einrichtungen zugeordnet sind, deren Funktionen durch eine gemeinsame Steuerung mit den Funktionen der Vorrichtung koordiniert werden:
- eine oder mehrere thermostatisierbare Heiz- oder Kühleinrichtungen;
 - eine oder mehrere Pipettierstationen zum Hinzudosieren von Flüssigkeiten, insbesondere Reagenzien;
 - eine oder mehrere Saugeinrichtungen zum Absaugen von Flüssigkeit aus den Behältern;
 - eine oder mehrere Einrichtungen zum Schütteln oder Durchmischen der in den Behältern enthaltenen Flüssigkeiten;
 - analytische Geräte, insbesondere für photometrische Messungen oder Lumineszenzdetektion.
22. Anordnung von magnetisierbaren Stäben zur Verwendung in einer Vorrichtung zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Vielzahl von magnetisierbaren Stäben (4) an einer Grundplatte (9) angebracht sind, wobei die Stäbe im wesentlichen parallel zueinander ausgerichtet sind und vorzugsweise in einer, zwei oder mehreren Reihen angeordnet sind, wobei jede Reihe zwei oder mehrere Stäbe umfaßt.
23. Anordnung nach Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet, daß** die magnetisierbaren Stäbe (4) mit der Grundplatte (9) eine Einheit bilden, die vorzugsweise einstückig hergestellt ist, insbesondere durch Tiefziehen.
24. Anordnung von Hülsen zur Verwendung in einer Vorrichtung zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet, daß** eine Vielzahl von Hülsen (8), die auf den magnetisierbaren Stäben der genannten Vorrichtung aufsteckbar sind, im wesentlichen parallel zueinander angeordnet sind, vorzugsweise in einer, zwei oder mehreren Reihen angeordnet sind, wobei jede Reihe zwei oder mehrere Stäbe umfaßt.
25. Anordnung nach Anspruch 24, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Hülsen (8) zu einer gemeinsamen Einheit (8') verbunden sind, die vorzugsweise einstückig hergestellt ist, insbesondere durch Tiefziehen.
26. Verfahren zum Abtrennen von magnetischen oder magnetisierbaren Partikeln aus einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Magnetfeldes, durchführbar mittels einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1-21, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:
- a) Eintauchen zumindest eines magnetisierbaren Stabes der Vorrichtung in die partikelhaltige Flüssigkeit;
 - b) Einschalten eines magnetischen Feldes durch Veränderung der Position eines Dauermagneten relativ zu dem magnetisierbaren Stab in der Weise, dass der Dauermagnet eine Position über dem Kopfstück einnimmt, wodurch der Stab magnetisiert wird und die Partikel sich im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
 - c) Entfernen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln aus der Flüssigkeit.
27. Verfahren nach Anspruch 26, **dadurch gekennzeichnet, daß** die in Schritt (a) verwendete Flüssigkeit eine Zielsubstanz enthält, die spezifisch; aber reversibel an die Partikel gebunden wird.
28. Verfahren nach Anspruch 27, **gekennzeichnet durch** folgende zusätzliche Schritte:
- d) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Waschflüssigkeit;
 - e) Ausschalten des magnetischen Feldes **durch** entgegengesetzte Veränderung der Position des Dauermagneten in der Weise, dass der Dauermagnet eine nicht über dem Kopfstück gelegene Position einnimmt, wodurch die Partikel in die Flüssigkeit freigesetzt werden;
 - f) Mischen;
 - g) Magnetisieren der Stäbe **durch** Veränderung der Position des/der Dauermagneten in der Weise, dass der Dauermagnet eine Position über dem Kopfstück einnimmt, wodurch sich die Partikel im wesentlichen am unteren Ende des Stabes ansammeln;
 - h) Herausheben des Stabes aus der Waschflüssigkeit.
29. Verfahren nach Anspruch 27 oder 28, **gekennzeichnet durch** folgende zusätzliche Schritte:
- i) Eintauchen des Stabes mit den anhaftenden

Partikeln in ein vorgegebenes Volumen einer Elutions-Flüssigkeit, welche die Elution der Zielsubstanz von den Partikeln bewirkt;

k) Herausheben des Stabes aus der Elutionsflüssigkeit, wobei die Partikel an dem Stab haften bleiben und so aus der Flüssigkeit abgetrennt werden.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 26-29, wobei das Verfahren zusätzlich zumindest einen der nachfolgend genannten Schritte aufweist:

l) eine erste Gruppe von magnetisierbaren Stäben, oder mehrere zu einer gemeinsamen Einheit verbundenen Stäbe, wird/werden lösbar an einer Vorrichtung befestigt, die einen oder mehrere angeordnete Permanentmagnete (1) aufweist, dessen/deren relative Position bezüglich der magnetisierbaren Stäbe veränderbar ist;

m) die erste Gruppe von magnetisierbaren Stäben wird von der Vorrichtung abgetrennt oder abgeworfen und durch eine zweite Gruppe von magnetisierbaren Stäben ersetzt, die lösbar an der Vorrichtung befestigt wird.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 26-30, wobei das Verfahren zusätzlich zumindest einen der nachfolgend genannten Schritte aufweist:

n) eine erste Gruppe von Hülsen, oder zu einer gemeinsamen Einheit verbundene Hülsen, wird/werden auf die magnetisierbaren Stäbe einer Vorrichtung nach Anspruch 1 aufgesteckt;

o) die erste Gruppe von Hülsen wird von den magnetisierbaren Stäben der Vorrichtung abgestreift oder abgeworfen und durch eine zweite Gruppe von Hülsen ersetzt, die auf die Stäbe aufgesteckt werden.

Claims

1. Device for separating magnetic or magnetizable particles from a liquid by using a magnetic field, wherein said device (10) comprises

- a head piece (3) with one or more magnetizable bars (4) which is/are connected in a fixed or detachable manner with said head piece (3);

- one or more permanent magnets (1) whose relative position with respect to the head piece can be changed by a predeterminable movement of the magnet (s) or/and by a predeterminable movement of the head piece such that the permanent magnet(s) assume(s) a first position which is above the head piece, or a second position which is outside said first position.

2. Device according to claim 1, **characterised in that** the magnetizable bars (4) are attached to a base plate (9) and form a unit therewith, it being preferred for the base plate to be detachably connected with the head piece (3).

3. Device according to claim 2, **characterised in that** the plate (9) is provided with a plurality of magnetizable bars (4) which are arranged in one or more rows, each row containing a plurality of bars (4).

4. Device according to claim 2 or 3, **characterised in that** it has means by which the bars (4), or the base plate (9) together with the bars (4) attached thereto, can be detachably connected with the head piece and/or removed therefrom, said means preferably being actuated by an electromotive drive or by pneumatic, electromagnetic or hydraulic means, or by a combination thereof.

5. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** the said bar(s) (4) are each provided with a strippable, replaceable shell (8).

6. Device according to claim 5, **characterised in that** it has a plurality of shells which form a common unit (8').

7. Device according to claim 5 or 6, **characterised in that** it has means by which the replaceable shells (8), or the shells (8') forming a common unit, can be retained at the bars (4), or at the head piece (3), or removed from the bars (4), or the head piece (3), said means preferably being actuated by an electromotive drive or by pneumatic, electromagnetic or hydraulic means, or by a combination thereof.

8. Device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the head piece is arranged so as to be moveable and can be set into motion by a drive device, said drive device preferably comprising electromotive, pneumatic, electromagnetic or hydraulic drive means or a combination thereof.

9. Device according to claim 8, **characterised in that** the head piece (3) is moveably arranged such that it is able to perform one or more of the types of motion indicated below:

- translatory movements in a horizontal plane;
- movements along a circular path, an elliptic path or an irregular path, in each case within a horizontal plane;
- movements in a vertical direction;

said vertical direction corresponding substantially to the longitudinal direction of the magnetizable bars (4').

10. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** it has a holding device (6) for one or more sample vessels (7).
11. Device according to claim 10, **characterised in that** the holding device (6) is arranged so as to be moveable and that said holding device (6) can be set in motion by a drive device such that the sample vessels (7) can be positioned within a region lying below the bars (4) or outside said region, said drive device of the holding device (6) preferably comprising electromotive, pneumatic, electromagnetic or hydraulic drive means, or a combination thereof.
12. Device according to claim 10 or 11, **characterised in that** the holding device (6) is moveably arranged in such a manner that it is able to perform one or more of the types of motion set out below:
- translatory movements in a horizontal plane;
 - movements along a circular path, an elliptic path or an irregular closed path, in each case within a horizontal plane;
 - movements in a vertical direction;
- said vertical direction corresponding substantially to the longitudinal direction of the magnetizable bars (4).
13. Device according to any one of claims 10 to 12, **characterised in that** the holding device (6) is a component of a programme-controlled laboratory robot system and is adapted such that a plurality of individual ones of the said containers or of groups of such containers (7), particularly microtitre plates, is alternately moved into a position below the said bars (4) and subsequently, after a predeterminable time interval, again into a position which is outside the region below the bars.
14. Device according to any one of claims 10 to 13, **characterised in that** the vertical movement of the holding device (6) can be adjusted or controlled by an open-loop control unit or a closed-loop control unit such that an upward movement of the holding device (6) causes the bars (4) to be immersed in the containers (7), which are filled with liquid.
15. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** the head piece or/and the holding device is capable of performing shaking or vibrating movements.
16. Device according to any one of claims 1 to 14, **characterised in that** the head piece is permanently attached.
17. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** the permanent magnet(s) (1) is/are displaceably arranged such that said magnet (s) can be moved from outside into the region located above the head piece (3), and then again out of the said region.
18. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** the permanent magnet(s) (1) are arranged so as to be rotatable or tiltable.
19. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** the movement of the permanent magnet(s) is accomplished by means of a drive device which preferably comprises electromotive, pneumatic, electromagnetic or hydraulic drive means, or a combination thereof.
20. Device according to any one of the preceding claims, **characterised in that** a program-controlled processor is associated to said device and is connected therewith, by means of which at least one of the following functions of the device can be open-loop controlled or closed-loop controlled, or by means of which at least two of the functions mentioned below can be coordinated with one another;
- movement of the permanent magnet(s) (1), particularly the time intervals within which the magnet(s) are positioned above the magnetizable bars (4);
 - movement of the head piece (3) in horizontal or/and vertical direction, particularly duration, frequency and amplitude of a shaking or vibrating motion;
 - actuating the means for detachable attachment of the base plate (9) to the head piece (3) and for removal of the base plate from the head piece;
 - actuating the means for retaining the shells (8) at the bars (4) and for removing the shells (8) from the bars (4);
 - movement of the holding device (6) in order to position containers (7) or groups of containers alternately below the bars (4) and subsequently to remove them from that position, particularly velocity and frequency of the movements, as well as the dwell time of the holding device below the bars;
 - vertical movement of the holding device (6) to immerse the bar/the bars (4) into the liquid of the container(s) (7) and remove the same therefrom; particularly immersion depth, duration and frequency;
 - if provided, rotation, shaking or vibrating motion of the holding device (6), particularly rotation speed, rotation amplitude and intervals between the individual operation phases.

21. Device according to one or more of the preceding claims, **characterized in that** one or more of the below-mentioned means are associated to the said device, the functions of said means being coordinated with the functions of the said device by means of a common control:
- one or more thermostatable heating or cooling means;
 - one or more pipetting stations for metered addition of liquids, especially reagents;
 - one or more suction means for exhausting liquid from the containers by suction;
 - one or more means for shaking or intermixing the liquids contained in the containers;
 - analytic apparatuses, particularly for photometric measuring or luminescence detection.
22. Arrangement of magnetizable bars for use in a device for separating magnetic or magnetizable particles according to any one of claims 1 to 21, **characterised in that** a plurality of magnetizable bars (4) is arranged on a base plate (9), said bars (4) being oriented substantially parallel to one another and preferably being arranged in one, two or more rows, each row comprising two or more bars.
23. Arrangement according to claim 22, **characterised in that** the magnetizable bars (4) form a unit with the base plate (9) that is preferably made in one piece, especially by deep drawing.
24. Arrangement of shells for use in a device for separating magnetic or magnetizable particles from a liquid according to any one of claims 1 to 21, **characterised in that** a plurality of shells (8), which can be slipped onto the magnetizable bars of the said device, is arranged substantially parallel to one another, preferably in one, two or more rows, each row comprising two or more bars.
25. Arrangement according to claim 24, **characterised in that** the shells (8) are connected so as to form a common unit (8') that is preferably made in one piece, especially by deep drawing.
26. Method for separating magnetic or magnetizable particles from a liquid by using a magnetic field, which method can be performed by means of a device according to any one of claims 1-21, said method comprising the following steps:
- a) immersing at least one magnetizable bar of the device into the liquid containing the particles;
 - b) activating a magnetic field by changing the position of a permanent magnet relative to the magnetizable bar such that the permanent magnet assumes a position above the head piece,
- whereby the bar is magnetized and the particles accumulate substantially at the lower end of the bar;
- c) removing the bar, along with the adhering particles, from the liquid.
27. Method according to claim 26, **characterised in that** the liquid used in step (a) contains a target substance which is bound specifically, but reversibly, to the particles.
28. Method according to claim 27, **characterised by** the following additional steps:
- d) immersing the bar, along with the particles adhering thereto, in a predetermined volume of a wash liquid;
 - e) deactivating the magnetic field by an opposite change of the position of the permanent magnet such that the permanent magnet assumes a position which is not above the head piece, whereby the particles are released into the liquid;
 - f) mixing;
 - g) magnetizing the bars by changing the position of the permanent magnet(s) such that the permanent magnet assumes a position above the head piece, whereby the particles accumulate substantially at the lower end of the bar;
 - h) lifting the bar out of the wash liquid.
29. Method according to claim 27 or 28, **characterised by** the following additional steps:
- i) immersing the bar, along with the particles adhering thereto, into a predetermined volume of an elution liquid that causes the elution of the target substance from the particles;
 - k) lifting the bar out of the elution liquid, during which process the particles remain adhering to the bar and are thereby separated from the liquid.
30. Method according to any one of the claim 26-29, said method additionally comprising at least one of the below-mentioned steps:
- l) a first group of magnetizable bars, or a plurality of bars connected to form a common unit, is detachably attached to a device comprising one or more arranged permanent magnets (1) whose relative position with respect to the magnetizable bars can be changed;
 - m) the first group of magnetizable bars is separated from the device or discarded therefrom, and replaced by a second group of magnetizable bars which is detachably attached to the device.
31. Method according to any one of the claims 26-30,

said method additionally comprising at least one of the below-mentioned steps:

- n) a first group of shells, or shells connected to form a common unit, is/are slipped on the magnetizable bars of a device according to claim 1; o) the first group of shells is stripped off or discarded from the magnetizable bars of the device and replaced by a second group of shells which are slipped onto the bars.

Revendications

1. Dispositif pour séparer des particules magnétiques ou magnétisables d'un liquide en utilisant un champ magnétique, le dispositif (10) présentant
 - une pièce supérieure (3) avec une ou plusieurs barres (4) magnétisables, laquelle (lesquelles) est (sont) reliée(s) de façon fixe ou amovible à la pièce supérieure (3) ;
 - un ou plusieurs aimants permanents (1) dont la position relative par rapport à la pièce supérieure est modifiable par un déplacement pouvant être prédéterminé de l'aimant/des aimants et/ou par un déplacement pouvant être prédéterminé de la pièce supérieure en ce sens que l'aimant/les aimants permanent(s) occupe(ent) une première position se trouvant au-dessus de la pièce supérieure ou une seconde position, qui se trouve à l'extérieur de ladite première position.
2. Dispositif selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les barres (4) magnétisables sont placées sur une plaque de base (9) et forment avec celle-ci une unité, sachant qu'on préfère que la plaque de base soit reliée de façon amovible à la pièce supérieure (3).
3. Dispositif selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** la plaque (9) est dotée d'une pluralité de barres (4) magnétisables, qui sont disposées dans une ou plusieurs rangées, chaque rangée contenant une pluralité de barres (4).
4. Dispositif selon la revendication 2 ou 3, **caractérisé en ce qu'il** présente des moyens, par lesquels les barres (4) ou la plaque de base (9) peut/peuvent être reliée(s) aux barres (4) se trouvant dessus de façon amovible sur la pièce supérieure et/ou être enlevée(s) de la pièce supérieure, lesdits moyens étant actionnés de préférence par un entraînement électromoteur ou par des moyens pneumatiques, électromagnétiques ou hydrauliques, ou par une combinaison de ces moyens.
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ladite/lesdites barre(s) sont dotées chacune d'une douille (8) pouvant être enlevée et remplacée.
6. Dispositif selon la revendication 5, **caractérisé en ce qu'il** présente plusieurs douilles qui forment une unité (8') commune.
7. Dispositif selon la revendication 5 ou 6, **caractérisé en ce qu'il** présente des moyens par lesquels les douilles (8) amovibles ou les douilles (8') formant une unité commune peut/peuvent être fixée(s) sur les barres (4) ou sur la pièce supérieure (3) et/ou enlevée(s) des barres (4) ou de la pièce supérieure (3), lesdits moyens étant actionnés de préférence par un entraînement avec moteur électrique ou par des moyens pneumatiques, électromagnétiques ou hydrauliques, ou par une combinaison de ces moyens.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la pièce supérieure est disposée de façon mobile et peut être mise en mouvement par un dispositif d'entraînement, le dispositif d'entraînement présentant de préférence des moyens d'entraînement électromoteurs, pneumatiques, électromagnétiques ou hydrauliques, ou une combinaison de ces moyens.
9. Dispositif selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** la pièce supérieure (3) est disposée de façon mobile en ce sens qu'elle peut exécuter un ou plusieurs des types de mouvement mentionnés ci-dessous :
 - mouvements de translation dans un plan horizontal ;
 - déplacements le long d'une trajectoire circulaire, d'une trajectoire elliptique ou d'une trajectoire irrégulière. à chaque fois dans un plan horizontal
 - déplacements dans le sens vertical ;
 le sens vertical correspondant sensiblement au sens longitudinal des barres (4') magnétisables.
10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'il** présente un dispositif de retenue (6) pour un ou plusieurs récipients d'échantillons (7).
11. Dispositif selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** le dispositif de retenue (6) est disposé de façon mobile et peut être mis en mouvement par un dispositif d'entraînement, de sorte que les récipients d'échantillons (7) peuvent être positionnés dans une zone située au-dessous des barres (4) ou à l'exté-

rieur de cette zone, le système d'entraînement du dispositif de retenue (6) présentant de préférence des moyens d'entraînement électromoteurs, pneumatiques, électromagnétiques ou hydrauliques, ou une combinaison de ces moyens.

12. Dispositif selon la revendication 10 ou 11, **caractérisé en ce que** le dispositif de retenue (6) est disposé de façon mobile en ce sens qu'il peut exécuter un ou plusieurs des types de mouvement cités ci-dessous

- mouvements de translation dans un plan horizontal ;
- mouvements le long d'une trajectoire circulaire, d'une trajectoire elliptique ou d'une trajectoire fermée irrégulière, à chaque fois dans un plan horizontal ;
- mouvements dans le sens vertical ;

le sens vertical correspondant sensiblement au sens longitudinal des barres (4) magnétisables.

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, **caractérisé en ce que** le dispositif de retenue (6) est un composant d'un système de robot de laboratoire commandé par programme et est aménagé de telle sorte qu'une pluralité de certains desdits récipients ou de groupes de tels récipients (7), en particulier des plaques de microtitrage, sont amenés alternativement dans une position au-dessous desdites barres (4) et sont amenés ensuite, après un intervalle de temps pouvant être prédéfini, à nouveau dans une position qui se situe en dehors de la zone se trouvant au-dessous des barres.
14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, **caractérisé en ce que** le déplacement vertical du dispositif de retenue (6) peut être commandé ou réglé par une unité de commande ou de réglage en ce sens que, lors d'un mouvement ascendant, une immersion des barres (4) dans les récipients (7) remplis de liquide est occasionnée.
15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la pièce supérieure et/ou le dispositif de retenue est apte à exécuter des mouvements de secousse ou de vibration.
16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, **caractérisé en ce que** la pièce supérieure est disposée de façon fixe.
17. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** l'aimant permanent/les aimants permanents (1) est/sont disposé(s) de façon coulissante, de sorte que l'aimant/les aimants peut/peuvent être déplacé(s) par l'extérieur

à l'intérieur de la zone située au-dessus de la pièce supérieure (3) et être enlevé(s) à nouveau de cette zone.

18. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le (les) aimant(s) permanent(s) (1) est/sont disposé(s) de façon rotative ou basculante
19. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le mouvement de l'aimant/des aimants permanent(s) s'effectue au moyen d'un dispositif d'entraînement qui présente de préférence des moyens d'entraînement électromoteurs, pneumatiques, électromagnétiques ou hydrauliques, ou une combinaison de ces moyens.
20. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** un ordinateur commandé par programme est attribué au dispositif et est relié à celui-ci, ordinateur par lequel au moins l'une des fonctions suivantes du dispositif peut être commandée ou réglée, ou par lequel au moins deux des fonctions citées ci-dessous peuvent être coordonnées l'une avec l'autre :
- mouvement de l'aimant/des aimants permanent(s) (1), en particulier les intervalles de temps à l'intérieur desquels l'aimant/les aimants sont positionnés au-dessus des barres (4) magnétisables ;
 - déplacement de la pièce supérieure (3) dans le sens horizontal et/ou le sens vertical, en particulier durée, fréquence et amplitude d'un mouvement de secousse ou de vibration ;
 - actionnement des moyens pour la fixation amovible de la plaque de base (9) sur la pièce supérieure (3) et pour l'enlèvement de la plaque de base de la pièce supérieure ;
 - actionnement des moyens pour le maintien des douilles (8) sur les barres (4) et pour l'enlèvement des douilles (8) des barres (4) ;
 - déplacement du dispositif de retenue (6), pour positionner des récipients (7) ou des groupes de récipients alternativement au-dessous des barres (4) et les enlever ensuite à nouveau de cette position, en particulier vitesse et fréquence des mouvements, ainsi que durée de séjour du dispositif de retenue au-dessous des barres ;
 - déplacement vertical du dispositif de retenue (6) pour immerger la barre/les barres (4) dans le liquide du récipient/des récipients (7) et l'enlever/les enlever à nouveau du liquide, en particulier profondeur d'immersion, durée et fréquence ;
 - si prévu, mouvement de rotation, de secousse ou de vibration du dispositif de retenue (6), en particulier vitesse de rotation, amplitude de ro-

- tation et intervalle entre des phases de travail individuelles.
21. Dispositif selon l'une quelconque ou plusieurs des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'un** ou plusieurs des dispositifs cités ci-dessous, dont les fonctions sont coordonnées par une commande commune avec les fonctions du dispositif, sont attribués à ce dispositif ;
- un ou plusieurs dispositifs de chauffage ou de refroidissement thermostatisables ;
 - une ou plusieurs stations de pipetage pour l'ajout dosé de liquides, en particulier de réactifs ;
 - un ou plusieurs dispositifs d'aspiration pour l'aspiration de liquide hors des récipients ;
 - un ou plusieurs dispositifs pour secouer ou mélanger les liquides contenus dans les récipients ;
 - appareils analytiques, en particulier pour des mesures photométriques ou détection de luminescence.
22. Agencement de barres magnétisables destiné à une utilisation dans un dispositif pour la séparation de particules magnétiques ou magnétisables selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, **caractérisé en ce qu'une** pluralité de barres (4) magnétisables sont placées sur une plaque de base (9), les barres étant orientées sensiblement parallèlement entre elles et étant disposées de préférence dans une, deux ou plusieurs rangées, chaque rangée comprenant deux ou plusieurs barres.
23. Agencement selon la revendication 22, **caractérisé en ce que** les barres (4) magnétisables forment avec la plaque de base (9) une unité qui est fabriquée de préférence d'une seule pièce, en particulier par emboutissage.
24. Agencement de douilles destiné à une utilisation dans un dispositif pour séparer des particules magnétiques ou magnétisables d'un liquide selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, **caractérisé en ce qu'une** pluralité de douilles (8), qui peuvent être emboîtées sur les barres magnétisables dudit dispositif, sont orientées sensiblement parallèlement entre elles, de préférence dans une, deux ou plusieurs rangées, chaque rangée comprenant deux ou plusieurs barres.
25. Agencement selon la revendication 24, **caractérisé en ce que** les douilles (8) sont reliées pour former une unité (8') commune, qui est fabriquée de préférence d'une seule pièce, en particulier par emboutissage.
26. Procédé pour séparer des particules magnétiques
- ou magnétisables d'un liquide avec l'utilisation d'un champ magnétique, pouvant être mis en oeuvre au moyen d'un dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, le procédé présentant les étapes suivantes :
- a) immersion d'au moins une barre magnétisable du dispositif dans le liquide contenant des particules ;
 - b) enclenchement d'un champ magnétique par variation de la position d'un aimant permanent par rapport à la barre magnétisable en ce sens que l'aimant permanent occupe une position au-dessus de la pièce supérieure, de sorte que la barre est magnétisée et les particules s'accumulent principalement sur l'extrémité inférieure de la barre ;
 - c) enlèvement de la barre avec les particules adhérentes du liquide.
27. Procédé selon la revendication 26, **caractérisé en ce que** le liquide utilisé à l'étape (a) contient une substance cible qui est liée de façon spécifique, mais réversible aux particules.
28. Procédé selon la revendication 27, **caractérisé par** les étapes supplémentaires suivantes :
- d) immersion de la barre avec les particules adhérentes dans un volume prédéfini d'un liquide de lavage ;
 - e) mise hors circuit du champ magnétique par variation opposée de la position de l'aimant permanent en ce sens que l'aimant permanent occupe une position qui n'est pas posée au-dessus de la pièce supérieure, de sorte que les particules sont libérées dans le liquide ;
 - f) mélange ;
 - g) magnétisation des barres par variation de la position du/des aimants permanents en ce sens que l'aimant permanent occupe une position au-dessus de la pièce supérieure, de sorte que les particules s'accumulent principalement sur l'extrémité inférieure de la barre ;
 - h) enlèvement de la barre du liquide de lavage.
29. Procédé selon la revendication 27 ou 28, **caractérisé par** les étapes supplémentaires suivantes :
- i) immersion de la barre avec les particules adhérentes dans un volume prédéfini d'un liquide d'éluion, qui entraîne l'éluion de la substance cible des particules ;
 - k) enlèvement de la barre du liquide d'éluion, les particules restant attachées à la barre et étant séparées ainsi du liquide.
30. Procédé selon l'une quelconque des revendications

26 à 29, le procédé présentant en supplément au moins l'une des étapes citées ci-dessous:

- l) un premier groupe de barres magnétisables ou plusieurs barres reliées en une unité commune est fixé/sont fixés de façon amovible sur un dispositif qui présente un ou plusieurs aimants permanents (1) mis en place, dont la position relative par rapport aux barres magnétisables est modifiable ; 5
10
- m) le premier groupe de barres magnétisables est séparé ou éjecté du dispositif et remplacé par un second groupe de barres magnétisables, qui est fixé de façon amovible sur le dispositif. 15

31. Procédé selon l'une quelconque des revendications 26 à 30, le procédé présentant en supplément au moins l'une des étapes citées ci-dessous :

- n) un premier groupe de douilles ou des douilles reliées en une unité commune est emboîté/sont emboîtées sur les barres magnétisables d'un dispositif selon la revendication 1 ; 20
- o) le premier groupe de douilles est enlevé ou éjecté des barres magnétisables du dispositif et remplacé par un second groupe de douilles qui sont emboîtées sur les barres. 25

30

35

40

45

50

55

FIG. 1A

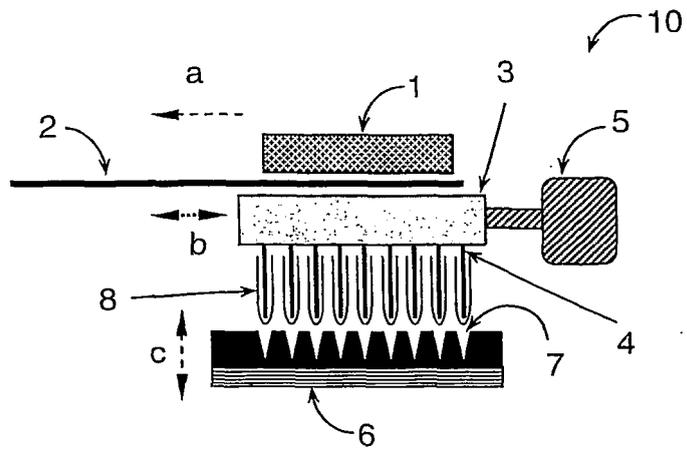


FIG. 1B

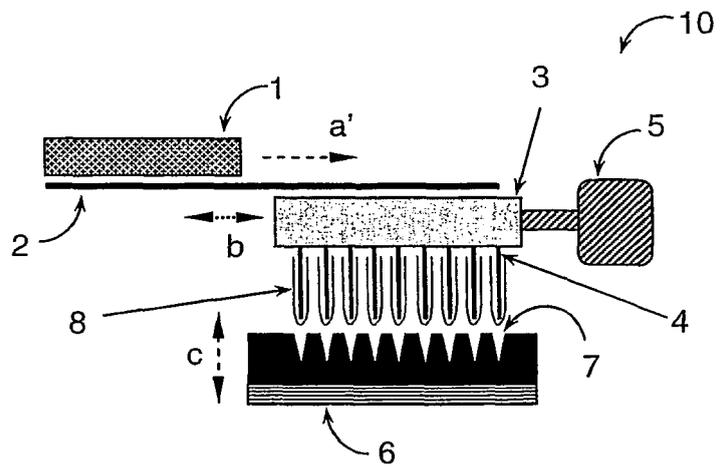


FIG. 1C

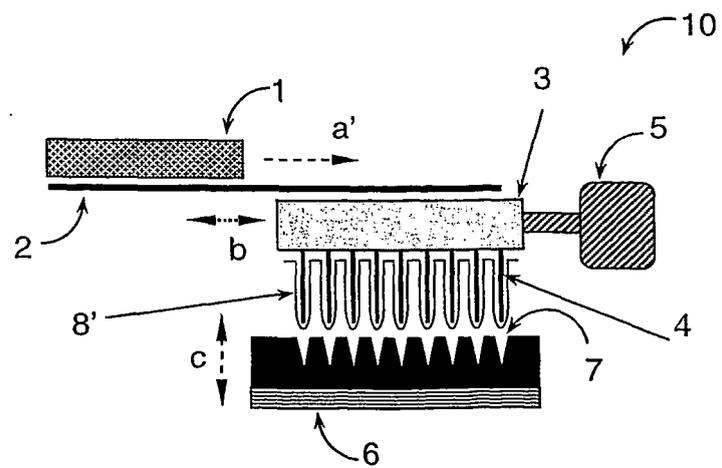


FIG. 2A

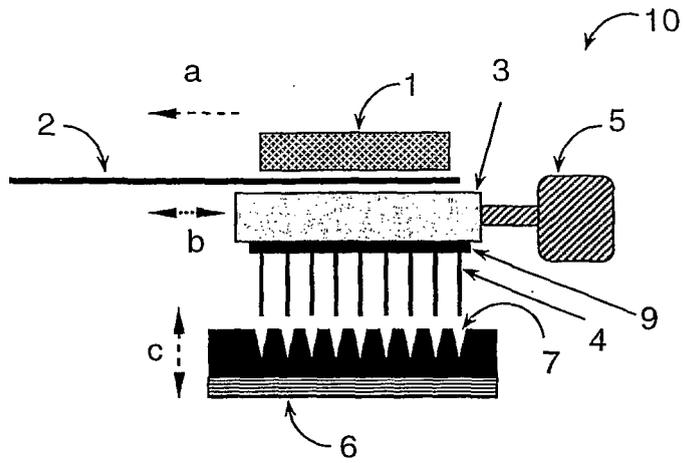


FIG. 2B

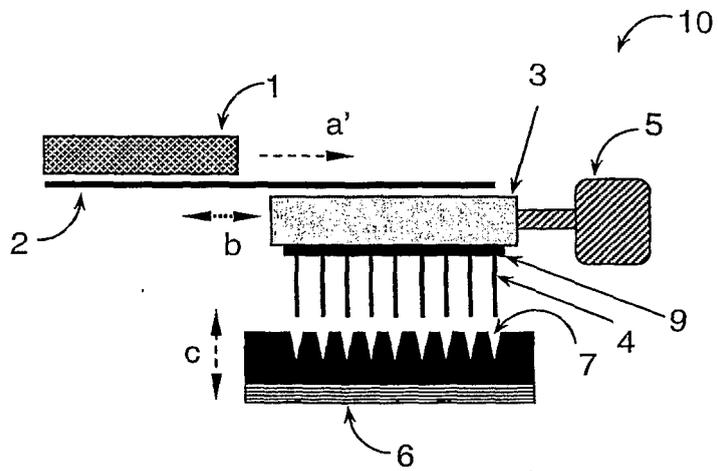


FIG. 2C

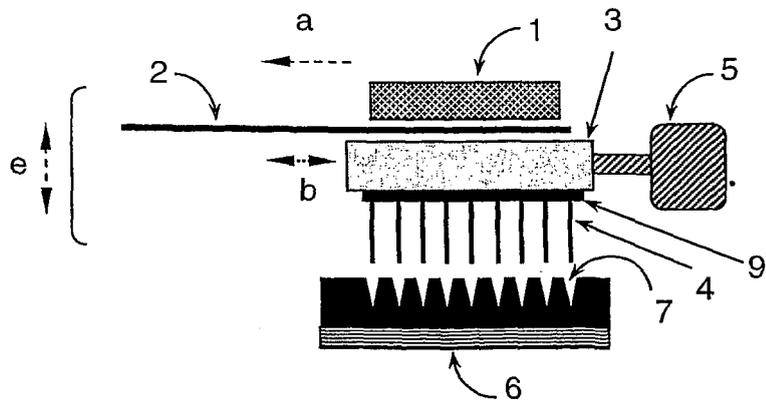


FIG. 2D

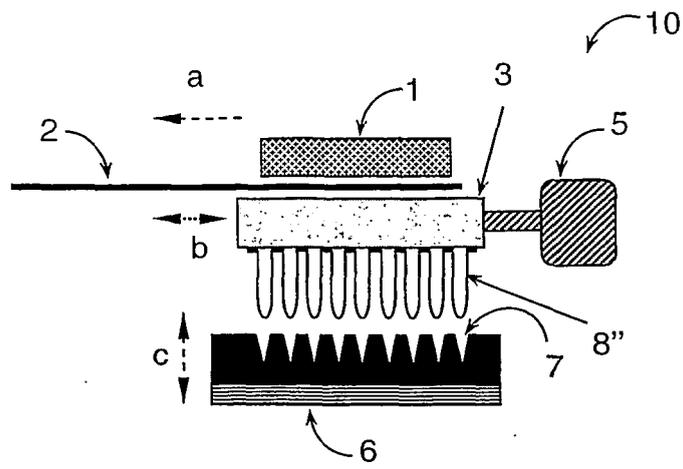


FIG. 3

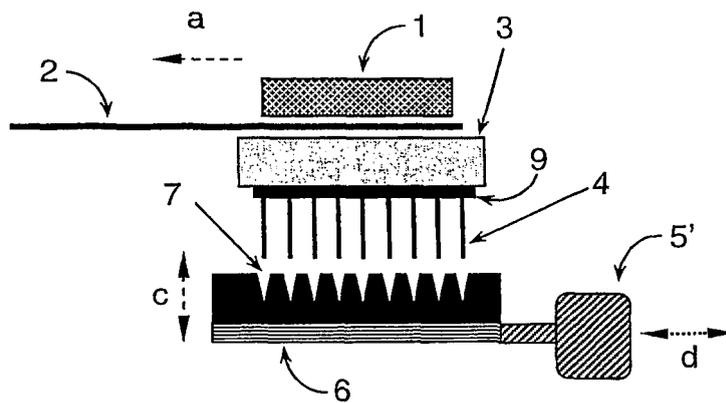
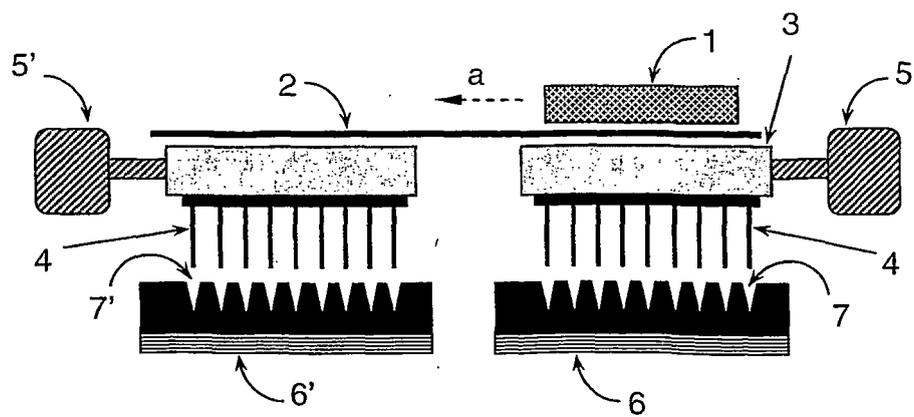


FIG. 4



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

- DE 19528029 A1 [0005]
- DE 29614623 U1 [0009]
- DE 10063984 A1 [0010]
- DE 10057396 C1 [0012]
- WO 2005005049 A [0014]