

(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
19. April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/041734 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 33/543 (2006.01) B01F 7/00 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2006/000411

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2006 (09.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1641/2005 7. Oktober 2005 (07.10.2005) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ANAGNOSTICS BIOANALYSIS GMBH [AT/AT]; Hafenstrasse 47/51, A-4020 Linz (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RONACHER, Bernhard [AT/AT]; Makartstrasse 13, A-4020 Linz (AT).

RESCHREITER, Christoph [AT/AT]; Goethestrasse 61, A-4020 Linz (AT).

(74) Anwalt: SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).

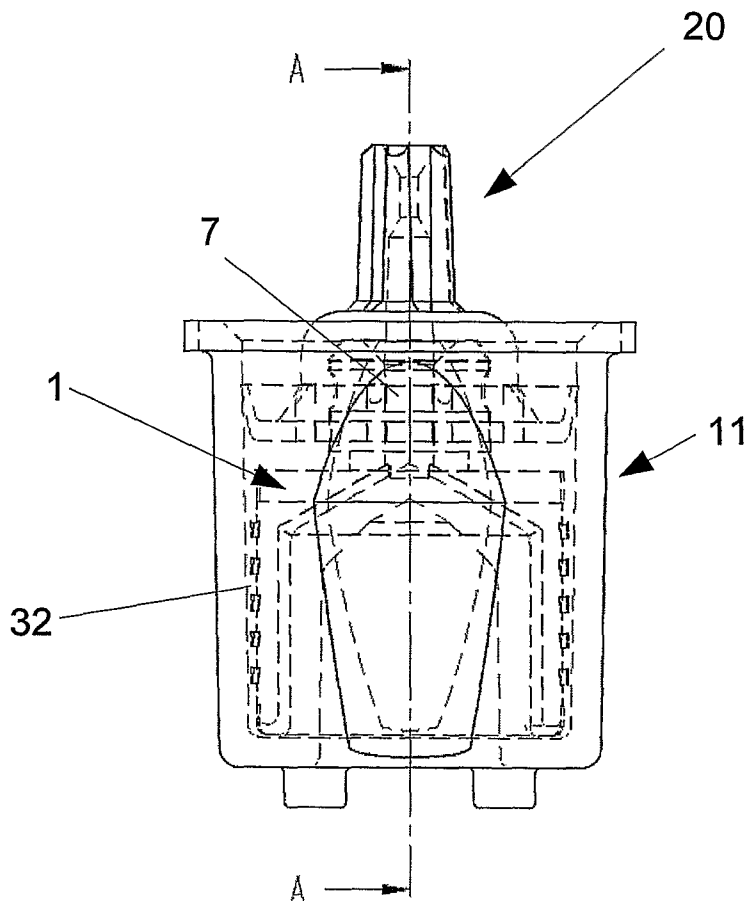
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR THE ANALYSIS OF LIQUID SAMPLES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR ANALYSE VON FLÜSSIGEN PROBEN



(57) Abstract: The invention relates to devices for the analysis of liquid samples, comprising a rotationally symmetrical rotor (1) which may be placed in a sample container (11), wherein an annular gap (32) is provided between the sample container (11) and the rotor (1). Said rotor (1) comprises at least one flow channel (7) for the transport of liquids and/or gases into and/or out of the sample container (11), wherein means for centered mounting of the rotor (1) are provided on the rotor (1).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Analyse von flüssigen Proben, mit einem in einen Probenbehälter (11) einsetzbaren rotationssymmetrischen Rotor (1), wobei zwischen dem Probenbehälter (11) und dem Rotor (1) ein Ringspalt (32) vorgesehen ist und der Rotor (1) mindestens einen Strömungskanal (7) zur Beförderung von Flüssigkeiten und/oder Gasen in und/oder aus dem Innenraum des Probenbehälters (11) aufweist, wobei am Rotor (1) und gegebenenfalls am Probenbehälter (11) Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) und/oder am Rotor (1) ein Deckel (20) vorgesehen sind.

WO 2007/041734 A2



ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)*

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.

Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben.

Aufgrund der enormen Vielzahl an verschiedenen Biomolekülen und deren unterschiedliche Erscheinungsformen (chemische Modifikationen) bzw. Varianten (DNA Sequenzen) kommen verstärkt Hochdurchsatznachweistechiken ("high-through-put technologies") zum Einsatz. Neben den klassischen Verfahren, Northern- und Southern-Blotting, In-situ Hybridisierungen und jeglicher Art von Western-Blot-Techniken wurden in den letzten 15 Jahren zunehmend Multi-Analyten-Nachweissysteme entwickelt. Die wichtigsten dieser Systeme bedienen sich zumeist Mikrotiterplatten (z.B. als Standardträger für ELISA) mit mehreren Hundert Analysen pro Durchlauf und an Mikroarrays mit über 100 Analysepunkten pro cm². Bekannt sind die in der US 5,800,992 und der US 5,744,305 von Fodor et al. beschriebenen auf Oligonukleotiden basierenden DNA-Arrays und die in der US 5,807,522 offenbarten auf cDNA-basierenden Mikroarrays. Die derzeitigen Mikroarrays arbeiten mit auf festen Trägern bereichsweise aufgebrachtten Bindungspartnern (Sensormolekülen), die zumindest eine Bindungsstelle für Bestandteile (Analyten) einer zu analysierenden Probe darstellen oder mit Bestandteilen der Probe in Wechselwirkung treten. Die Bindungspartner sind dabei beispielsweise in einem bestimmten Muster über den Träger verteilt angeordnet („Array“), wobei der Träger selbst stets eine planare Geometrie aufweist (z.B. US 5,800,992 und US 5,744,305). Der jeweilige Analyt-Nachweis basiert auf einer molekularen Bindung von Probenbestandteilen mit den Sensormolekülen. Ob gewisse Bestandteile in einer Probe enthalten sind, lässt sich somit daran erkennen, ob derartige Bestandteile eine Bindung mit den immobilisierten Bindungspartnern eingegangen sind. Die Erkennung einer derartigen molekularen Bindung erfolgt beispielsweise mittels einer optischen (z.B. Fluoreszenz, Lumineszenz, Surface Plasmon Resonance Spectroscopy), einer elektrochemischen oder der Messung einer Massenänderung der am Sensor befindlichen Moleküle.

Die derzeitigen Mikroarrays finden beinahe ausschließlich in der Forschung und Entwicklung Verwendung, wobei aber auch diagnostische Anwendungen wachsendes Interesse finden.

Allen Anwendungen gemeinsam obliegt die Aufgabe unbekanntes,

in einer meist wässrigen Probenflüssigkeit gelöste Stoffe mit bekannten, auf einem festen Träger immobilisierten Bindungspartnern in Kontakt zu bringen. Eine wesentliche Voraussetzung für eine brauchbare Interpretation der nach dem Kontakt entstandenen Signale ist die gleichmäßige Behandlung aller am Träger aufgebrachtten Bindungspartner. Dieser Aufgabe kommt erhöhte Bedeutung zu, wenn die Konzentration der Probenbestandteile sehr niedrig ist und/oder wenn zur Signalgenerierung in unterschiedlicher Reihenfolge verschiedene Temperaturen mit unterschiedlicher Zeitdauer auf das Nachweissystem einwirken müssen. Speziell im letzteren Fall ergeben sich durch Temperaturen bis an die 100°C ungelöste Probleme mit Gasblasenbildung, Temperaturunterschieden entlang der Inkubationsfläche, Verdunstungsproblematiken und damit auftretende Konzentrationsunterschiede. Bei der Untersuchung von Proteinen, die mit bestimmten Gasen eine Reaktion einzugehen vermögen, womit deren Aktivität derart beeinträchtigt wird, dass eine sinnvolle Messung nicht mehr möglich ist, ergibt sich bei den derzeitigen Systemen (z.B. herkömmlichen Protein-Arrays) die Gefahr von temporärem unerwünschtem Kontakt mit Umgebungsluft bzw. nicht definierten Gasgemischen. Nur ein geschlossener Inkubationsraum könnte für kontrollierbare und gleichmäßige Inkubationsbedingungen sorgen. Weiters lässt der Großteil der bestehenden Systeme keine kontinuierliche Messung der Wechselwirkung zwischen den Bindungspartner- und Probenmolekülen zu, ohne dafür die Testvorrichtung zu öffnen. Erfolgt eine Öffnung, wird die Ausbildung jener Wechselwirkungen unterbrochen und die Untersuchung kann durch erneuten Zusammenbau (Inkubationskammern siehe u.a. von folgenden Anbietern: Corning, Genomic Solution, BioRad, Takara Bio, Advalytix, Genetix, Gesim; die Inkubationskammern sind meist wiederverwendbar und schalenförmig aufgebaut, wobei sich innerhalb der mit Dichtungsstegen geschlossenen Kammer ein planarer Träger befindet) nicht ohne schwerwiegende Folgen weitergeführt werden. Die Folge ist eine Endpunktmessung, d.h. die Messung erfolgt nach allen Inkubationsschritten und liefert einen Messwert pro Bindungspartner. Die Situation ist vergleichbar mit der Anwendung der Polymerase-Ketten-Reaktion und der nachfolgenden Analyse der Produkte und der entsprechenden Weiterentwicklung der Real-Time Polymerase-Ketten-Reaktion. Erst die Verlaufsmessung (kontinuierliche Messung) erfüllt die Voraussetzungen für eine ausreichend genaue Mengemessung und zum

Einsatz in der In-vitro Diagnostik. Eine Ausnahme stellt die Vorrichtung, die in der WO 01/25759 und WO 01/53822 beschrieben ist, dar. Dieses Array System erlaubt eine kontinuierliche Messung von Wechselwirkungen, die sich an der Oberfläche eines planaren Trägers ereignen, ohne die Anordnung der Inkubationseinheit zu öffnen. Die Nachteile dieses Systems sind jedoch eine aufwendige Mikrofluidik mittels externer Pumpen, die nach jeder Probe gereinigt werden müssen, die die Probenflüssigkeit in einem externen Kreislauf über die Trägeroberfläche wälzen und damit keine gleichmäßige Temperatur der Probenflüssigkeit bewerkstelligen können und die durch den asymmetrischen Strahlengang verursachte ungleichmäßige Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen (Anregungslicht). Eine weitere Vorrichtung ist der so genannte Minihohlzylinder (DE 198 28 837 A1). Dieses System ähnelt der Verwendung von räumlichen Trägern, die in sphärischer Gestalt als stationäre Phase zum Einsatz kommen. Weiters ist aus der WO 03/100401, WO 00/40334 und WO 02/08457 bekannt, dass ein Träger in zylindrischer Form an seiner Oberfläche Bindungspartner in definierten Arealen (Spots) immobilisiert hat und im Tauchverfahren in einem komplementären Probenbehälter die Inkubation der Probenflüssigkeit unter temperierten Bedingungen durchführen kann. Dem Probenbehälter ist eine Messeinrichtung zugeordnet, die etwaige Wechselwirkungen detektieren kann.

Die beschriebenen Vorrichtungen weisen u.a. den Nachteil auf, dass in den Probenbehälter selbst Kontaminationen eingebracht werden können, oder dass es im Zuge der Untersuchung aufgrund der zumeist geringen Probenvolumina, die bei einer Untersuchung eingesetzt werden, zur Verdampfung der in die Vorrichtung eingebrachten Flüssigkeiten kommt. Daraus resultieren Konzentrationsänderungen der einzelnen Probenbestandteile, wodurch die Messungen beeinträchtigt werden können. Ein weiterer Nachteil derartiger Vorrichtungen, insbesondere einer Vorrichtung wie in der WO 03/100401 beschrieben, ist die instabile und nicht axial zentrierte Lagerung des Rotors während dessen Rotationsbewegung. Diese Lagerschwierigkeiten können dazu führen, dass der Rotor zeitweise die Innenwand des Probenbehälters berührt und dadurch der zwischen Rotor und Probenbehälter vorgesehene Ringspalt während der Messung variiert (führt zu einer Verfälschung der Messergebnisse) und die Bindungspartner, die sich auf dem Rotor oder an der Innenwand des Probenbehälters befinden können,

mechanischer Beanspruchung ausgesetzt sind und dadurch deren Bindungseigenschaften verändern können.

Somit ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Vorrichtungen zur Analyse von Proben, welche aus einem Probenbehälter und einem darin einsetzbaren Rotor bestehen, derart zur Verfügung zu stellen, dass kleine Probenvolumina eingesetzt werden können und die Kontaminationsgefahr bzw. das Problem etwaiger Verdampfungsvorgänge reduziert bzw. beseitigt wird. Eine weitere Aufgabe ist es, eine Vorrichtung zur Analyse von Proben, welche aus einem Probenbehälter und einem darin einsetzbaren Rotor bestehen, zur Verfügung zu stellen, die eine verbesserte Lagerung des Rotors im Probenbehälter ermöglicht.

Dieses Ziel wird durch das Vorsehen einer Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben, mit einem in einen Probenbehälter einsetzbaren rotationssymmetrischen Rotor, wobei zwischen dem Probenbehälter und dem Rotor ein Ringspalt vorgesehen ist und der Rotor mindestens einen Strömungskanal zur Beförderung von Flüssigkeiten und/oder Gasen in und/oder aus dem Innenraum des Probenbehälters aufweist, wobei am Rotor und gegebenenfalls am Probenbehälter Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors vorgesehen sind.

Die hierin offenbarte Vorrichtung umfasst einen Rotor und einen Probenbehälter. Zwischen dem Rotor und der Innenwand des Probenbehälters ist ein radialer Ringspalt vorgesehen, der den Inkubationsraum (der Raum, in dem Bindungspartner und Ligand reagieren bzw. interagieren können) definiert. Erfindungsgemäß weist der Rotor einen Strömungskanal auf, durch den Flüssigkeiten in den Probenbehälter befördert oder aus dem Probenbehälter entfernt werden können. Die Mittel am Rotor und im Probenbehälter zur zentrierten Lagerung des Rotors im Probenbehälter ermöglichen es, dass der Rotor im Probenbehälter stabil und zentriert gelagert werden kann. Somit wird verhindert, dass während der Rotation des Rotors oder des Probenbehälters der Rotor mit dem Probenbehälter in Berührung kommt. Eine derartige unwuchtige Rotation führt dazu, dass es einerseits zu einem raschen Verschleiß der Vorrichtungsteile kommt, andererseits wird dadurch die Bindung zwischen Bindungspartner und Ligand beeinträchtigt. Durch den sich ändernden Ringspalt (Abstand zwischen Rotor und Probenbehälter), der das Ergebnis einer unwuchtigen Rotation ist, wird außerdem das Messergebnis der Detektion der Bindung

zwischen Bindungspartner und Ligand beeinträchtigt, da sich das Volumen des Ringspaltes und somit des Inkubationsraumes entsprechend ändert.

Die Mittel zur zentrierten Lagerung am Rotor und Probenbehälter können formschlüssig verbunden sein (z.B. Erhebung-Einbuchtung, Lagerzapfen-Lagerhülse usw.).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist an der Mantelfläche des Rotors oder an der Innenwand des Probenbehälters mindestens eine Erhebung vorgesehen.

Die Anordnung mindestens einer Erhebung an der Mantelfläche des Rotors bzw. an der Innenwand des Probenbehälters bewirkt eine aufgrund von Verwirbelungen verbesserte Durchmischung der in der erfindungsgemäßen Vorrichtung befindlichen Lösungen im Zuge der Rotation des Rotors oder des Probenbehälters. Die Erhebung kann dabei verschiedene Formen aufweisen, wobei es aber bevorzugt ist, die Erhebungen derart zu gestalten, dass eine gute Durchmischung, ohne die Detektion der Bindung zwischen Bindungspartner und Ligand zu beeinträchtigen, ermöglicht wird.

Um ein Drehmoment an den Rotor weiter zu geben, weist der erfindungsgemäße Rotor Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor auf.

Um den Rotor durch eine geeignete Vorrichtung in Drehung zu versetzen, sind am Rotor Mittel vorgesehen, die die Übertragung eines Drehmoments an den Rotor ermöglichen. Dabei weist der Probenbehälter entsprechend Mittel auf, die diesen radial fixieren. Dadurch wird verhindert, dass bei der Rotation des Rotors aufgrund von Reibungseffekten auch der Probenbehälter in Rotation versetzt wird. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es auch, den Rotor radial zu fixieren und den Probenbehälter selbst in Rotation zu versetzen. In diesem Fall weist der Probenbehälter Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Probenbehälter auf und die zur Übertragung eines Drehmoments vorgesehenen Mittel am Rotor dienen als Fixierungsmittel.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird unter "radial fixieren" das Vorsehen von Mitteln verstanden, die dazu verwendet werden den Rotor bzw. den Probenbehälter an dessen Rotationsbewegung zu hindern.

Das Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor ist vorzugsweise ein axial zum Rotor verlaufender Längskörper.

Es hat sich erfindungsgemäß gezeigt, dass sich zur Übertra-

gung eines Drehmoments an den Rotor besonders gut ein axial zum Rotor verlaufender Längskörper eignet. Der Längskörper kann dabei einen beliebigen geometrischen Grundriss aufweisen, wobei aber ein n-eckiger Grundriss (n ist beispielsweise ausgewählt aus 3, 4, 5 und 6) bevorzugt eingesetzt wird. Weiters können am Längskörper Mittel vorgesehen sein, die das form- und/oder kraftschlüssige Verbinden mit einer Drehmoment-erzeugenden Vorrichtung erleichtern (z.B. kann der Längskörper axiale Erhebungen bzw. Vorsprünge oder Ausnehmungen bzw. Einbuchtungen aufweisen).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist am Rotor oder am Probenbehälter ein Deckel zum Abdecken des Innenraums des Probenbehälters vorgesehen

Ein Deckel zum Verschließen bzw. Abdecken des Probenbehälters weist vielerlei Vorteile auf. Einerseits wird es ermöglicht das Innere des Probenbehälters kontaminationsfrei (z.B. unter Ausschluss von Staub und Mikroorganismen) zu halten, andererseits wird es ermöglicht Verdampfungsprozesse innerhalb der Probenbehälters zu minimieren bzw. zur Gänze auszuschließen. Erfindungsgemäß kann der Deckel derart vorgesehen sein, dass dieser mindestens oder im Wesentlichen einen Durchmesser aufweist wie die Öffnung des Probenbehälters. Ist der Durchmesser des Deckels größer als diese Öffnung ragt der Deckel über den Rand des Probenbehälters, ist der Durchmesser kleiner bzw. im Wesentlichen gleich wie der Probenbehälter schließt der Deckel den Probenbehälter innerhalb des Behälters ab.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben, mit einem in einen Probenbehälter einsetzbaren rotationssymmetrischen Rotor, wobei zwischen dem Probenbehälter und dem Rotor ein Ringspalt vorgesehen ist, der Rotor mindestens einen Strömungskanal zur Beförderung von Flüssigkeiten und/oder Gasen in und/oder aus dem Innenraum des Probenbehälters aufweist und an der Mantelfläche des Rotors oder an der Innenwand des Probenbehälters mindestens eine Erhebung vorgesehen ist, wobei am Rotor oder am Probenbehälter ein Deckel zum Abdecken des Inneren des Probenbehälters vorgesehen ist.

Diese erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst einen Rotor, einen Probenbehälter und einen Deckel, der das Innere des Probenbehälters, in dem sich der Rotor bei der erfindungsgemäßen

Verwendung der Vorrichtung befindet, gegenüber der Umgebung abgrenzt. Der obere Bereich des Rotors kann entweder selbst als Deckel ausgebildet sein (z.B. durch Vorsehen eines Vorsprungs am Rotor, der in den Probenbehälter eingeführt werden kann oder auf dem Probenbehälter aufliegt) oder aber der Deckel wird an den Rotor angebracht. Der Rotor ist mit einem Strömungskanal versehen, durch den in das Innere des Probenbehälters die Probenflüssigkeit und sonstige Flüssigkeiten oder Gase, die im Zuge einer Analyse benötigt werden (z.B. Inkubationslösungen, Puffer, Detektionslösungen, Waschlösungen, inertes Gas), eingebracht werden. Der Strömungskanal stellt somit eine Verbindung zwischen Umgebung und Probenbehälterinnerem dar. Der Strömungskanal kann vorteilhafterweise mit einer Aufgabevorrichtung (z.B. Pipettierroboter) für Gase und Flüssigkeiten verbunden werden. Durch die Verwendung einer entsprechenden Aufgabevorrichtung eignet sich die erfindungsgemäße Vorrichtung auch für den Einsatz für High-Throughput-Screening. Ferner kann die Vorrichtung auch als Einweganalysenvorrichtung eingesetzt werden.

Am Rotor oder an der Innenseite des Probenbehälters ist mindestens eine Erhebung vorgesehen. Diese Erhebung dient dazu, die Lösungen, die sich im radialen Ringspalt zwischen Rotor und Probenbehälter befinden, effizient zu durchmischen, da im Zuge der radialen Bewegung des Rotors die Lösung selbst in radiale Bewegung versetzt wird und die vorgesehene Erhebung zu Verwirbelungen in dieser Lösung führt, wodurch es zu einer effizienten Durchmischung einer oder mehrerer Lösungen kommt. Ist mehr als eine Erhebung am Rotor oder an der Innenseite des Probenbehälters vorgesehen, so können diese Erhebungen in verschiedensten Anordnungen vorgesehen sein. Die Erhebungen können beispielsweise axial, spiralförmig oder in einer sonstigen beliebigen Weise entlang des Rotors oder des Probenbehälters angeordnet sein.

Geeignete Analysenvorrichtungen, die erfindungsgemäß mit einem Deckel versehen werden können, sind beispielsweise in der WO 03/100401 geoffenbart.

Um insbesondere Kontaminationen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu verhindern bzw. eine Verdampfung der Probenflüssigkeit aus der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu reduzieren oder gar zu unterbinden wird erfindungsgemäß ein Deckel auf die oben geoffenbarte Vorrichtung aufgebracht.

Gemäß der vorliegenden Erfindung ist der „Deckel“ (als me-

chanische Barriere) jene Begrenzung des Probenbehälters, der dessen Öffnung an der dem Probenbehälterboden gegenüberliegenden Seite abschließt. Der Deckel umfasst ein gegenüber den in der Vorrichtung verwendeten Gasen bzw. Flüssigkeiten inertes Material und ist im Wesentlichen flüssigkeits- und gasundurchlässig. Der Deckel weist dabei einen Durchmesser auf, der derart ausgebildet ist den Deckel in den Probenbehälter einzubringen oder auf dem Rand der Öffnung des Probenbehälters zu lagern. Bei letzterer Ausführungsform weist der Deckel eine radiale Ausnehmung an der dem Probenbehälter zugewandten Seite des Deckels auf, die denselben Durchmesser aufweist wie der Probenbehälter an der Kontaktfläche Deckel/Probenbehälter. Dadurch kann der Deckel am Probenbehälter gelagert werden.

Um bei einem geschlossenen System umfassend Rotor, Probenbehälter und Deckel aufweisend einen Strömungskanal zum Einbringen von Flüssigkeiten in den Probenbehälter das Austreten der durch die Flüssigkeit verdrängten Gase zu ermöglichen, kann am Deckel zumindest eine Öffnung vorgesehen sein. Ohne eine derartige Öffnung würde sich innerhalb des Probenbehälters beim Einbringen von Flüssigkeiten, sofern keine geeigneten Öffnungen am Probenbehälter oder Rotor vorgesehen sind und das Probenbehälterinnere luft- und flüssigkeitsdicht ausgestaltet ist, ein derartig großer Druck bilden, dass dadurch das Einbringen weiterer Flüssigkeiten kaum mehr möglich ist. Durch eine vorzugsweise am Deckel vorgesehene Öffnung kann dies verhindert werden, ohne dabei die Schutzfunktion des Deckels wesentlich zu beeinträchtigen. Selbstverständlich ist es auch möglich den Probenbehälter vor der Analyse mit den entsprechenden Lösungen (z.B. Probenlösung, Inkubationslösung, Detektionslösung) zu befüllen und anschließend den Rotor in Messposition zu bringen (durch Eintauchen des Rotors in den Probenbehälter).

Vorzugsweise sind am Probenbehälter und am Rotor Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors im Probenbehälter vorgesehen.

Um den Rotor gemeinsam mit dem Deckel stabil im Probenbehälter zu lagern und eine zentrierte unwuchtige Rotation zu ermöglichen, weisen der erfindungsgemäße Probenbehälter und der erfindungsgemäße Rotor Mittel zur zentrierten Lagerung auf.

Die folgenden Ausführungen betreffen im Wesentlichen alle Aspekte der vorliegenden Erfindung.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Er-

findung sind die Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors im Probenbehälter eine in den Innenraum des Probenbehälters gerichtete am Probenbehälterboden befindliche Erhebung oder Einbuchtung und am Rotor eine dazu komplementäre Ausnehmung.

Diese Erhebung bzw. Einbuchtung dient zum radial beweglichen Lagern des Rotors im erfindungsgemäßen Probenbehälter, wodurch eine gesicherte Zentrierung bzw. Positionierung des Rotors im Probenbehälter ermöglicht wird. Die Erhebungen bzw. Einbuchtungen können jeglicher Gestalt sein (z.B. Lagerzapfen-Lagerhülsen). Es ist auch durchaus möglich in der Einbuchtung bzw. Erhebung weitere Lagerelemente vorzusehen, so dass der Rotor im Probenbehälter mittels eines Kugellagers gelagert wird. Alternativ ist es auch möglich, in den Probenbehälterboden einen Einsatz einzubringen, der eine komplementäre Einbuchtung oder Erhebung aufweist, die zu der Erhebung oder Einbuchtung am Rotor komplementär ist. Bei einer derartigen Ausführungsform könnte der Probenbehälterboden keine Erhebungen bzw. Einbuchtungen aufweisen.

Ferner kann am Probenbehälterboden eine Ausnehmung vorgesehen sein, in die eine am Rotor befindliche komplementäre Erhebung bzw. ein am Rotor befindlicher komplementärer Zapfen zur zentrierten Lagerung eingebracht werden kann.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die Erhebung oder Einbuchtung eine Zylinderform, Kegelform, Kegelstumpfform oder eine kombinierte Form davon auf.

Insbesondere diese geometrischen Formen haben sich als besonders geeignet erwiesen. Selbstverständlich kann erfindungsgemäß auch mindestens eine am Probenbehälterboden vorgesehene radiale Erhebung oder Ausnehmung (symmetrisch um die Rotationsachse des Rotors) und ein entsprechendes am Rotor vorgesehene Komplement als Mittel zur zentrierten Lagerung dienen.

Der Strömungskanal des Rotors steht vorzugsweise mit dem Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors Verbindung, d.h. das Lagerungsmittel selbst dient bei dieser bevorzugten Ausführungsform selbst als Strömungskanal. Die Lösungen, die bei einer derartigen Vorrichtung in den Probenbehälter eingebracht werden, werden somit zwischen dem Lagerungsmittel des Probenbehälters und dem Lagerungsmittel des Rotors (= Strömungskanals) transportiert werden.

An der Innenseite des Mittels zur zentrierten Lagerung des

Rotors ist vorzugsweise mindestens eine entlang des Mittels und/oder des Strömungskanals verlaufende Vertiefung vorgesehen.

Das Vorsehen von derartigen Vertiefungen entlang des Mittels zur zentrierten Lagerung und des Strömungskanals ist insbesondere bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Analyse von geringen Probenmengen von Vorteil. Denn durch diese Vertiefung wird es ermöglicht, dass die Probenflüssigkeit entlang dieser Vertiefung in den Probenbehälter fließen kann. Weiters ist eine derartige Vertiefung vorteilhaft, wenn innerhalb der Probenvorrichtung beispielsweise eine Erhebung zum Lagern des Rotors vorgesehen ist und auf dieser Erhebung das dazu komplementäre Mittel am Rotor, in seiner Funktion als Strömungskanal des Rotors anliegt. Ohne eine derartige Vertiefung würde diese Erhebung ein Einfließen der Probenflüssigkeit oder sonstigen Flüssigkeiten in den Probenbehälter erschweren bzw. verhindern. Erfindungsgemäß kann das Aufnahmemittel bzw. der Strömungskanal mindestens eine aber auch mehrere derartige Vertiefungen aufweisen (z.B. mindestens zwei, mindestens drei, mindestens vier, mindestens fünf, mindestens sechs, mindestens zehn).

Im unteren Bereich des Rotors ist vorzugsweise mindestens eine Ausnehmung vorgesehen, die einen Flüssigkeitsdurchtritt vom Aufnahmemittel bzw. Strömungskanal des Rotors in den Probenraum (radialer Spalt zwischen Rotor und Probenbehälter) bei gänzlich in den Probenbehälter eingebrachtem Rotor ermöglicht. Diese Ausnehmung ist vorzugsweise Teil der mindestens einen Vertiefung im Strömungskanal des Rotors.

Für einige chemische Nachweisverfahren und biochemische Umsetzungsreaktionen (wie z.B. "polymerase chain reaction", "ligase chain reaction", "primer extension", Nukleinsäureverdau mit thermostabilen Nukleasen) ist eine wiederholte Temperaturänderung der inkubierten Flüssigkeiten notwendig. Die Genauigkeit dieser Temperaturänderungen ist dabei von essentieller Bedeutung. Um die Flüssigkeit innerhalb der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu regulieren, kann in der im Probenbehälter vorgesehenen Einbuchtung ein Thermoelement eingesetzt werden, wobei die Einbuchtung entsprechend ausgebildet sein muss, derartige Elemente aufzunehmen. Dieses Thermoelement besteht vorzugsweise aus einem Kühlsystem (z.B. Peltierelement) und einem Heizsystem (z.B. Infrarotstrahler, Mikrowellenstrahler oder Peltierelement). Das Thermoelement kann dabei vorzugsweise der-

art ausgeführt werden, dass es die Positionierung der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer Messvorrichtung oder in einer Kartusche ermöglicht. Die Einbuchtung ist somit vorzugsweise zur Aufnahme einer Kühl- und/oder Heizvorrichtung ausgebildet. Der Vorteil einer derartigen Ausführungsform besteht ferner darin, dass neben der Regulierung der Temperatur der Probenflüssigkeit auch die erfindungsgemäße Vorrichtung bzw. der Probenbehälter positioniert werden kann. Die Temperaturregulierung kann selbstverständlich auch über die Seitenwand oder den Boden des Probenbehälters erfolgen (siehe beispielsweise WO 03/100401).

Die Einbuchtung weist vorzugsweise Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Probenbehälter und/oder Mittel zur Fixierung/Positionierung des Probenbehälters auf.

Derartige Mittel zur Fixierung des Probenbehälters bzw. zur Übertragung eines Drehmoments an den Probenbehälter ist vorzugsweise ein in der Einbuchtung vorgesehener axial zum Rotor befindlicher Längskörper (z.B. Zapfen oder Bolzen), wobei zwischen dem Längskörper und der Außenseite der Einbuchtung ein radialer Spalt vorgesehen ist. Dieser Längskörper kann in einem entsprechenden komplementären Teil (z.B. Vertiefung, Greifvorrichtung) in eine weitere Vorrichtung eingebracht werden, die die erfindungsgemäße Vorrichtung aufnehmen kann.

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein Drehmoment auf die Analysenvorrichtung nicht nur über den Deckel erfolgen, sondern es ist durchaus auch möglich den Deckel gemeinsam mit dem Rotor zu fixieren und den Probenbehälter selbst in Drehung zu versetzen. Dabei kann erfindungsgemäß ein Detektionssystem in den Probenbehälter eingearbeitet sein bzw. kann das Aufnahmeelement (z.B. das Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors im Probenbehälter) des Behälters ein Detektionssystem beinhalten. Selbstverständlich ist es auch möglich den Rotor selbst mit einem Detektionssystem zu versehen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel zur zentrierten Lagerung ein Magnetlager, wobei das Magnetlager vorzugsweise dargestellt ist, dass am Rotor und gegebenenfalls am Probenbehälter Magneten vorgesehen sind.

Magnetlager ermöglichen die Lagerung des Rotors im Probenbehälter im Wesentlichen ohne Materialkontakt mittels Magnetkraft. Dabei kann ein erster Magnet am Rotor vorgesehen sein, und der zweite Magnet am Probenbehälter oder in einer weiteren Vorrich-

tung (z.B. in der die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Messung eingebracht wird) oder Halterung vorgesehen sein. Die am Rotor befindlichen Magneten sind vorzugsweise ringförmig am Rotorboden oder dessen Nähe angebracht. Die im Rotor verwendeten Magneten sind vorzugsweise Permanentmagnete und die im Probenbehälter bzw. in der weiteren Vorrichtung vorgesehenen Magneten können nicht nur Permanentmagneten sondern auch Elektromagnete sein.

Um die im Probenbehälter von statten gehenden Bindungsreaktionen zu messen bzw. zu detektieren, ist der Probenbehälter vorzugsweise zumindest teilweise transparent.

Die Detektion der sich ausbildenden Wechselwirkungen zwischen den Bindungspartnern und den zu bindenden Liganden innerhalb der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann auf verschiedene Weise erfolgen. Das am häufigsten benutzte Prinzip der Bestimmung derartiger Wechselwirkungen ist die Messung von elektromagnetischen Wellen insbesondere von Fluoreszenz, Chemolumineszenz, Biolumineszenz, Fluoreszenz Resonanzenergietransfer (FRET), die durch Bindung entsprechender Markermoleküle (z.B. markierte Bindungspartner) an die am Rotor mittels Bindungspartnern immobilisierten Liganden erzeugt werden. Es soll dabei auch möglich sein Wechselwirkungen zwischen Bindungspartnern und in der Probenflüssigkeit befindlichen Liganden kontinuierlich zu messen. Bei den am Probenbehälter durchgeführten Messungen ist es wichtig, dass der Inkubationsprozess selbst durch die Messung nicht gestört wird und auch bei aufeinander folgenden Schritten unterschiedlicher Art keine Unterbrechung des Messvorgangs (z.B. durch Lösungsmittelaustausch, Temperaturänderung) auftreten darf.

Soll die Detektion von Molekülen auf der Oberfläche des Rotors mit Hilfe von Fluoreszenz erfolgen, ist es von Vorteil, wenn die zu detektierenden Moleküle oder die mit den zu detektierenden Molekülen in Konkurrenz stehen mit einer entsprechenden Substanz markiert sind (z.B. mit einem Fluorophor oder einem Quencher bzw. Molekülgruppen, die mit elektromagnetischen Wellen interferieren). Wird z.B. ein DNA-Molekül eingesetzt, so kann dieses direkt durch Einbau von Fluorophor markierten Nukleotiden erfolgen. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, falls die Detektion indirekt über weitere sekundäre Bindungspartner erfolgen soll, die Moleküle mit Markern, wie z.B. Biotin, Digoxigenin (DIG), zu markieren.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich vorzugsweise zur Messung von Chemolumineszenz-Reaktionen, bei der die Lichtemission eines durch ein entsprechendes Enzym (z.B. Peroxidase)löslichen Substrats gemessen wird. Die Detektion einer derartigen Umsetzung kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen. Beispielsweise können so genannte CCD („Charge Coupled Device“)-Kameras eingesetzt werden, wie diese in der US 5 173 748, WO 03/014400 beschrieben sind. Die Messung kann beispielsweise unter Einsatz des sog. TDI-Modus („Time Delayed Integration“) erfolgen. Dieser Modus verlangt eine Synchronisation der Auslesegeschwindigkeit des verwendeten CCD und der Bewegung des zu beobachtenden Objekts (z.B. Microarray, Biochip oder Rotor der erfindungsgemäßen Vorrichtung) (s. WO 03/014400). Gemäß der vorliegenden Erfindung, bei der die Bindungspartner vorzugsweise an der Rotoroberfläche gekoppelt sind, werden diese über die Rotationsgeschwindigkeit als scheinbare Lateralbewegung synchronisiert am Messsystem vorbeigedreht. Alternativ zu CCD-Kameras können Photomultiplier-Arrays (z.B. PMT („photo multiplier tube“), APD („avalanche photo diode“)) eingesetzt werden.

Neben dem oben beschriebenen optischen Messsystem mit Linsen können erfindungsgemäß auch optische Sensoren ohne Linsen eingesetzt werden. Das Messsystem (z.B. Photodioden-Array) kann in dieser Ausführungsform als Kombination mit dem Probenbehälter als Einwegprodukt konzipiert oder ein fixer Bestandteil des am Probenbehälter befindlichen Heizsystems sein. Da der Rotor (Bindungspartner-Träger) und somit auch der Probenbehälter vorzugsweise eine zylindrische Form aufweisen, kommt der Anforderung einer gekrümmten Ausführung des Photonensensors eine besondere Bedeutung zu. Dazu sind insbesondere amorphe Silizium-Dioden oder photosensitive Polymerschichten, wie diese beispielsweise in der WO 03/015189 und WO 01/84644 beschrieben sind, geeignet. Die Verwendung von Silizium-Photodioden in räumlicher Nähe zur Probenbehälteroberfläche ist vor allem für den Einsatz von Chemolumineszenz-Detektionsverfahren von Vorteil, da diese ohne eine zusätzliche Lichtquelle zur Anregung der Lichtemission für die Detektion der erfolgten Wechselwirkungen zwischen Bindungspartner und Liganden in der Probenflüssigkeit eingesetzt werden können. Eine weitere Möglichkeit ist beispielsweise der Einsatz von Lichtquellen, beispielsweise im Inneren einer Einbuchtung, die in den Probenbehälter ragt. Die Art der Lichtquelle kann

hierbei eine direkte, d.h. eine Einheit mit dem Träger darstellen, oder eine externe Lichtquelle sein, die zur Ausleuchtung bzw. Anregung von Markermolekülen in der Probenflüssigkeit herangezogen wird. Ferner können so genannte „Light Emitting Photosensitive Dioden“ verwendet werden. In dieser Ausführungsform kommt eine Kombination von Beleuchtung und Detektion zum Tragen. Der Vorteil gegenüber herkömmlichen Messsystemen ist der völlige Wegfall von externen Lichtquellen, optischen Bestandteilen und externen Detektionssystemen, wie beispielsweise CCD-Kameras. Die räumliche Anordnung des Messsystems in der Vorrichtung würde sich entsprechend ändern. Die Dioden werden dabei vorzugsweise so nahe wie möglich am Probenbehälter positioniert. Die Detektion erfolgt dabei ohne optische Linsen und andere Systeme direkt durch das Auftreffen der Photonen in unmittelbarer Nähe des Entstehungsorts.

Vorzugsweise werden die Detektionssysteme, die in der US 2002/177144, WO 00/79326, WO 00/62549, WO 00/25113, WO 00/12759, WO 97/12030, US 5,585,639, US 2002/066865 und EP 0 947 824 beschrieben sind, für die erfindungsgemäße Vorrichtung verwendet.

Die Aufgabe des kontinuierlichen bzw. schrittweisen (nach Änderung von Zeit, Flüssigkeit oder Temperatur) optischen Darstellens einer Manteloberfläche durch einen Flüssigkeitsfilm hindurch, der wiederum durch die Befüllung des radialen Ringspalts (s. vorliegende Erfindung und z.B. WO 03100401 A1) erzeugt wird, wird erfindungsgemäß so gelöst, dass die Beobachtung (vorzugsweise die Messung von elektromagnetischer Strahlung ausgesendet von der Oberfläche der besagten Mantelfläche) durch einen transparenten Behälter erfolgt, wobei das Messsystem beispielsweise aus einer CCD Camera oder einer APD (avalanche photodiode) oder einem vergleichbaren Detektionssystem besteht, das im Wesentlichen normal auf die Mantelfläche ausgerichtet ist und eine Streifenfläche besagter Mantelfläche abbildet. Das Messsystem ist mit der Rotationseinheit derart verbunden, dass die Rotationsgeschwindigkeit und die Belichtungszeit aufeinander abgestimmt werden können. Die so synchronisierte Darstellung kann gegebenenfalls in die Verwendung des so genannten TDI Modes einfließen. Dabei ist die schrittweise Rotation zeitlich mit der Integrationszeit des CCD Chips synchronisiert. Das Ergebnis ist die zeilenabhängige Addition der Signalstärke.

Dem Messsystem kann zusätzlich eine Beleuchtungseinheit zugehören, das vorzugsweise aus einem opto-semiconductor (LED) und alternativ aus zumindest einem Laser, einer Weißlichtlampe, einer Gasentladungslampe, UV- oder IR-Lampe besteht. Dem Messsystem kann weiters ein Linsensystem, bestehend aus zumindest einer Sammellinse, zumindest einem Filterset und/oder einem Infrarot-Filter zugeordnet werden.

Der Vorteil derartiger Vorrichtungen liegt im jederzeitigen Messen ohne die Reaktionsbedingungen zu ändern, eine Unterbrechung bzw. ein Öffnen des Inkubationsraums zu bedingen.

Der Probenbehälter kann erfindungsgemäß zur Gänze aus einem für eine beispielsweise photometrische Messung geeigneten und transparenten Material bestehen oder nur teilweise (z.B. Vorsehen von Sichtfenstern).

Dieses Sichtfenster (oder der Bereich in dem die Analyseinrichtung misst), kann zur Optimierung der optischen Eigenschaften die Form einer Linse (oder von Linsenstrukturen) annehmen. Dadurch kann eine Fokussierung des ein- und ausfallenden Lichts und damit eine erhöhte Ausbeute des Messsignals erreicht werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Strömungskanal des Rotors axial angeordnet.

Um in den Probenbehälter Proben- bzw. Wasch- und Inkubationslösungen einzubringen, weist der Rotor einen Strömungskanal auf, durch den von außen in die Vorrichtung Flüssigkeiten eingeführt werden können. Dabei ist der Strömungskanal vorzugsweise axial am Rotor angeordnet. Es ist selbstverständlich auch möglich den Strömungskanal mit einem beliebigen Verlauf und beliebige Verzweigungen innerhalb des Rotors und einem beliebigen Austrittsort in den Probenbehälter vorzusehen. Im unteren Bereich des Rotors ist vorzugsweise weiter eine Austrittsöffnung vorgesehen.

Vorzugsweise ist der Durchmesser des Strömungskanals des Rotors im Bereich des Probenbehälterbodens größer als im Bereich der Probenbehälteröffnung.

Der Durchmesser des Strömungskanals des Rotors kann sich in Richtung des Probenbehälterbodens vergrößern (z.B. linear oder stufenförmig). Eine lineare bzw. stufenförmige Vergrößerung kann die Lagerfläche entsprechend vergrößern, wodurch die konzentrische Lagerung und folglich die Messgenauigkeit verbessert werden

kann. Weiters ermöglicht die Vergrößerung des Durchmessers des Strömungskanals von anfänglich z.B. 1-2 mm auf 10-15 mm die Einbringung, wie beispielsweise oben beschrieben, eines Heiz- und/oder Kühlsystems in das Lagerungsmittel des Probenbehälters. Die verringerte Wandstärke des Rotors reduziert einerseits den Materialaufwand und kann andererseits das Herstellungsverfahren vereinfachen und verbessern (z.B. Spritzgussverfahren: bessere Einspritzung und schnellere Auskühlung).

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Deckel abnehmbar angeordnet.

Erfindungsgemäß kann der Deckel am Rotor abnehmbar aufgebracht sein, wodurch es beispielsweise ermöglicht wird, den Deckel wiederzuverwenden. Selbstverständlich ist es aber durchwegs möglich und auch im Sinne der Erfindung den Deckel am Rotor fixiert vorzusehen bzw. den Rotor und den Deckel einstückig zur Verfügung zu stellen.

Der Deckel weist vorzugsweise einen zum Strömungskanal des Rotors seriell angeordneten und damit verbundenen Strömungskanal auf.

Nach der Befüllung der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenflüssigkeit oder sonstigen Flüssigkeiten kann die Vorrichtung mittels eines Deckels, der auf den Rotor aufgebracht wird, verschlossen werden. Um diesen Vorgang zu vereinfachen und effizienter zu gestalten und um weiters das Kontaminationsrisiko noch mehr zu reduzieren, weist der Deckel des Rotors selbst einen Strömungskanal auf, der mit dem Strömungskanal des Rotors in Verbindung steht. Dadurch wird es ermöglicht die Vorrichtung samt Rotor und Deckel zunächst vorzubereiten und anschließend die in die Vorrichtung einzubringenden Flüssigkeiten direkt durch den Deckel hindurch in die Vorrichtung einzubringen. Das Vorsehen eines Strömungskanals im Deckel ist insbesondere bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung als Durchflusszelle von Vorteil.

Vorzugsweise weist der Strömungskanal des Deckels einen geringeren Durchmesser auf als der Strömungskanal des Rotors.

Durch eine derartige Durchmesserverringerung des axialen Strömungskanals (Rotor und Deckel) kombiniert mit einer druckdichten Verbindung kann ein Rückfluss der Probenflüssigkeit in die Flüssigkeitsaufgabevorrichtung im Wesentlichen ausgeschlossen werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Deckel randseitig eine Dichtlippe auf.

Um das Innere der Vorrichtung effizient abzudichten, weist der Deckel eine Dichtlippe auf. Diese Dichtlippe, die über den gesamten äußeren Rand des Deckels verläuft, verhindert das Ausreten von Flüssigkeit über den radialen Spalt zwischen Rotor und Probenbehälter und dient zusätzlich als Gasbarriere, die den Kontakt von Probenflüssigkeit und z.B. Luftsauerstoff verhindern kann. Dies ist insbesondere von Vorteil, wenn Proben untersucht werden sollen, die auf Gase wie z.B. Sauerstoff, reagieren und somit das Messergebnis verfälschen können. Ferner ermöglicht das Vorsehen einer Dichtlippe am Deckel, dass eine gewisse Atmosphäre innerhalb der Vorrichtung vorgesehen werden kann. So kann beispielsweise Stickstoff in den Probenbehälter eingebracht werden, wodurch es ermöglicht wird, Analysen unter Schutzatmosphäre durchzuführen. Derartige Untersuchungen sind vor allem dann von Interesse, wenn es darum geht z.B. sauerstoffempfindliche Proben zu analysieren. Somit weist der erfindungsgemäße Deckel, der auf einen erfindungsgemäßen Rotor aufgesetzt werden kann bzw. einstückig mit diesem hergestellt wird, vor allem Vorteile im Kontaminationsschutz, im Verdunstungsschutz und im Oxidationsschutz auf.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind am Deckel Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den mit dem Deckel verbundenen Rotor vorgesehen.

Um den Rotor im Probenbehälter radial zu bewegen, ist es notwendig ein Drehmoment entweder auf den Rotor selbst oder den Probenbehälter zu übertragen. Es hat sich gezeigt, dass es von Vorteil ist, diese Übertragung über den Rotor durchzuführen. Daher ist vorzugsweise am Deckel ein Mittel zur Übertragung des von einer Drehmoment-erzeugenden Vorrichtung (z.B. Elektromotor (Schrittmotor, Gleichstrommotor, Wechselstrom-Synchronmotor, Wechselstrom-Asynchronmotor), Verbrennungsmotoren, Gasturbinen, usw.) erzeugten Drehmoments an dem Rotor vorgesehen.

Das Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor ist vorzugsweise durch einen axial zum Rotor verlaufenden Längskörper gebildet.

Das Mittel, welches für die Übertragung des Drehmoments an den Rotor verantwortlich ist, kann unterschiedlich ausgebildet sein, wobei vorzugsweise das Mittel zur Übertragung ein Längs-

körper ist. Ein Längskörper weist den Vorteil auf, dass die Vorrichtung zur Erzeugung eines Drehmoments einen Angriffspunkt am Deckel erhält, wobei der Längskörper vorzugsweise einen eckige Form (n ist vorzugsweise ausgewählt aus 3, 4, 5, 6 oder 7) aufweist. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es auch vorteilhaft, einen Längskörper vorzusehen, der axial (entlang des Längskörpers) verlaufende Erhebungen (zumindest eine Erhebung) aufweist, die als Angriffs- bzw. Befestigungspunkt für die Drehmoment-erzeugende Vorrichtung dienen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist der Rotor Befestigungsmittel zur Befestigung des Deckels auf.

Um den Deckel am Rotor sowohl axial als auch radial zu befestigen, weist der Rotor an seinem oberen Bereich ein Befestigungsmittel auf. Dabei kann das Befestigungsmittel entweder einstückig mit dem Rotor hergestellt sein oder das Befestigungsmittel ist am Rotor aufgebracht.

Die Befestigungsmittel sind vorzugsweise durch zumindest eine radial angeordnete Erhebung gebildet.

Um den Deckel am Rotor zu fixieren, hat sich herausgestellt, dass es von Vorteil ist, ein Befestigungsmittel in Form einer Erhebung am Rotor vorzusehen. Die Erhebung kann einen sich zum freien Ende hin verjüngenden Durchmesser aufweisen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Erhebung mit einer spiralförmigen Kerbe (Gewinde), mit einer radialen Ausnehmung oder mit einem radialen Vorsprung versehen.

Entsprechend dazu weist der Deckel vorzugsweise eine Einbuchtung zur Aufnahme des Befestigungsmittels auf, wobei gemäß einer bevorzugten Ausführungsform die Einbuchtung selbst eine spiralförmige Kerbe (Gewinde), einen radialen Vorsprung oder eine radiale Ausnehmung zum Fixieren des Befestigungsmittels des Rotors in der Einbuchtung des Deckels aufweist.

Es ist von Vorteil, wenn die Erhebung des Rotors, welche zur Fixierung des Deckels verwendet wird, eine spiralförmige Kerbe, eine radiale Ausnehmung oder einen radialen Vorsprung aufweist. Dadurch wird es in einfacher Weise ermöglicht einen Deckel mit einer Einbuchtung zur Aufnahme des Befestigungsmittels des Rotors vorzusehen, wobei die Einbuchtung das Gegenstück der Erhebung darstellt und somit ebenfalls eine spiralförmige Kerbe, eine radiale Ausnehmung oder einen radialen Vorsprung aufweist.

Durch das Vorsehen von spiralförmigen Kerben bzw. radialen Vorsprüngen und radialen Ausnehmungen kann der Deckel am Rotor vorzugsweise abnehmbar fixiert werden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung ist es besonders bevorzugt, wenn der Deckel am Rotor durch eine Rastvorrichtung fixiert wird. Dabei rastet der Deckel, der Erhebungen bzw. Ausnehmungen an der Kontaktfläche zum Rotor aufweist, an diesem ein, da am Rotor entsprechende komplementäre Erhebungen bzw. Ausnehmungen ausgebildet sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist am Rotor und/oder an der Innenseite des Probenbehälters mindestens ein Bindungspartner zum Binden von mindestens einem Liganden vorgesehen, wobei der mindestens eine Bindungspartner vorzugsweise ein Biomolekül, insbesondere ein Antikörper, Antigen, Hapten, Peptid, Polypeptide mit diversen prosthetischen Gruppen, Enzyme, Hormone, eine Nukleinsäure oder Derivate davon, wie Peptid-Nukleinsäuren, ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich vorrangig für die Analyse von Wechselwirkungen zwischen Proteinen, Nukleinsäuren und anderen biologischen Molekülen, wie z.B. Membranbestandteilen, Lipiden, Kohlenwasserstoffen und deren Derivate, Kohlenhydraten, Haptenen, Hormonen und synthetischen Wirkstoffen (z.B. Wachstumshemmer wie Antibiotika, Pestizide, Herbizide oder Fungizide, oder Inhibitoren bzw. Aktivatoren von biochemischen Stoffwechselreaktionen), wobei mindestens einer der Bindungspartner an einer stationären Phase in kovalenter oder nicht kovalenter Form, oder als Sandwich über einen allgemeinen molekularen Adapter gebunden ist und mit den zu analysierenden Probenbestandteilen über ein Flüssigkeitsleitsystem in Kontakt gebracht wird und deren Wechselwirkungen mittels einer Detektorvorrichtung nachgewiesen werden. Art und Anzahl der in einer Probe nachgewiesenen Biomoleküle lassen beispielsweise eindeutige Rückschlüsse auf das Vorhandensein viraler, bakterieller, eukaryotischer, insbesondere tierischer und menschlicher DNA, oder auf das Vorkommen unterschiedlicher Formen von Proteinen (Phosphorylierungen, Glykosylierungen) oder Nukleinsäuren (Methylierungen) oder auch Lipiden mit etwaigen Glykosylierungen zu.

Um mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung Proben zu analysieren und deren Inhaltsstoffe zu bestimmen bzw. um Liganden an den Rotor bzw. an die Innenseite des Probenbehälters zu binden und

zu isolieren, sind am Rotor bzw. am Probenbehälter entsprechende Bindungspartner immobilisiert. Die dabei verwendeten Bindungspartner werden entsprechend den zu bindenden Liganden ausgewählt. So können z.B. Biomoleküle, wie Antikörper, Nukleinsäuren, Zuckerketten, Lektine oder sonstige Proteine am Rotor immobilisiert werden, um Liganden (welche ebenfalls Bindungspartner darstellen) an die immobilisierten Bindungspartner zu binden. Alternativ dazu kann auch der Ligand an den Rotor bzw. Probenbehälter gebunden werden, so dass in diesem Fall der Ligand per definitionem (im Sinne der vorliegenden Erfindung) als Bindungspartner bezeichnet wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich nicht nur zum Nachweis von bestimmten Substanzen in einer Probe, sondern auch zur Umsetzung von Substanzen, wodurch sich beispielsweise Enzymkinetiken aufnehmen lassen. Weiters kann die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung von Enzymreaktion, wie z.B. DNA-Polymerase-Reaktionen („solid phase amplification“, „arrayed primer extension“ (APEX)), DNA-Ligase-Reaktionen, DNA-Methyltransferasen-Reaktionen, Restriktionsendo- und exonuklease Reaktionen, Oxidoreduktasen-, Hydrolasen-, Ligasen-, Lyasen-, Isomerasen-, Phosphatase-, Kinase-, Methylase- und Transferasereaktionen.

Der Rotor weist vorzugsweise mindestens einen nach außen gerichteten und/oder der Innenmantel des Probenbehälters mindestens einen nach innen gerichteten radialen Vorsprung als Abstandselement auf.

Durch das Vorsehen mindestens eines Abstandselements ist es möglich, einen Reaktionsraum zwischen Rotor und Probenbehälterwand zu schaffen, wobei dieser Reaktionsraum entsprechend dem Durchmesser des Rotors und des Abstandselements eine unterschiedliche Größe aufweisen kann. Ferner werden durch eine derartige Ausführungsform die vorzugsweise am Rotor gebundenen Bindungspartner vor mechanischer Reibung mit der Wand des Probenbehälters geschützt. Ein weiterer Vorteil eines derartigen Elements ist die verbesserte Führung des Rotors bei dessen radialer Bewegung im Probenbehälter ("Rotorführung"). In diesem Fall dient das Abstandselement als eine Art Führung. Erfindungsgemäß kann der Rotor mindestens ein, vorzugsweise mindestens zwei, noch bevorzugter mindestens drei, am meisten bevorzugt mindestens vier, insbesondere mindestens fünf, radial nach außen ge-

richtete Abstandselemente aufweisen. Vorzugsweise befindet sich mindestens ein radial nach außen gerichtetes Abstandselement am unteren und/oder oberen Bereich des Rotors.

Es hat sich erfindungsgemäß gezeigt, dass ein radialer Vorsprung, der auch durchgehend die Mantelfläche des Rotors umfassen kann, besonders gut geeignet ist, als Abstandselement verwendet zu werden. In einer derartigen Ausführungsform dient das Abstandselement auch dazu den Proben- bzw. Inkubationsraum zu begrenzen.

Der radiale Vorsprung weist vorzugsweise, insbesondere entlang der Vertiefung im Inneren des Strömungskanals, mindestens eine Ausnehmung auf.

Durch die Ausnehmung am radialen Vorsprung wird es ermöglicht, dass die durch den Strömungskanal eingebrachten Lösungen vom Inneren des Rotors nach außen in den Reaktionsraum zwischen Rotor und Probenbehälterwand fließen können. Die Ausnehmung kann auch dergestalt sein, dass der Durchmesser des radialen Vorsprungs reduziert wird.

Alternativ zur Vorsehung mindestens eines radialen Vorsprungs am Rotor, können erfindungsgemäß auch an der Innenseite des Probenbehälters radiale Vorsprünge vorgesehen sein. Im Grunde erfüllen die Vorsprünge am Probenbehälter dieselbe Aufgabe wie die radialen Vorsprünge am Rotor. Sind an der Innenseite des Probenbehälters Bindungspartner immobilisiert, sind die radialen Vorsprünge vorzugsweise am Probenbehälter vorgesehen. Die Vorsprünge können auch als "Luftblasenschieber" dienen, die etwaig entstandene oder eingebrachte Luftblasen oder Schmutzpartikel von den Vorsprüngen mitnehmen können. Die Folge ist eine Entfernung nach oben oder unten oder eine gleichmäßige Belastung der gesamten Fläche und nicht nur eines Areals, wie dies bei planaren Trägern der Fall ist.

Um einen Flüssigkeitsaustausch innerhalb der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu ermöglichen, weist der radiale Vorsprung des Probenbehälters mindestens eine Vertiefung, insbesondere eine Öffnung, auf.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist der Probenbehälter Mittel zu dessen radialen Fixierung in einer Kartusche auf.

Um den Probenbehälter radial in einer Vorrichtungshalterung eines Analysengeräts bei Rotation des im Probenbehälter befind-

lichen Rotors oder in einer Kartusche (z.B. zum Transport) zu fixieren, kann am Probenbehälter, zu dessen radialer Fixierung, ein Mittel vorgesehen sein. Das Mittel zur radialen Fixierung des Probenbehälters in der Halterung oder Kartusche ist vorzugsweise mindestens ein am Probehälterboden vorgesehener Vorsprung, insbesondere eine Noppe. Das Vorsehen eines Vorsprungs am Probenbehälterboden ermöglicht in einfacher Weise die Fixierung des Probenbehälters in einer Kartusche bzw. Vorrichtungshalterung, wenn diese entsprechende Mittel aufweisen, die diesen Vorsprung aufnehmen können. Die erfindungsgemäße Kartusche, die Teil einer Messvorrichtung sein oder nicht sein kann, dient somit zur Aufnahme der erfindungsgemäßen Analysenvorrichtung (Probenbehälter, Rotor und Deckel). Die Kartusche ist somit eine Transport- und/oder Lagerungseinheit für die Analysenvorrichtung.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Rotor, der Probenbehälter und/oder Deckel aus einem Kunststoff gebildet, wobei dieser bevorzugt ein Cyclo-Olefin-Copolymer, Polystyrol, Polypropylen, Polyethylen, Acetatpolymer, Acrylnitril Butadienstyrol, Polymethylmetacrylat, PVC, Polyethylenterephthalat, Polytetrafluorethylen oder eine Kombination davon ist. Selbstverständlich ist es möglich, alle oder bestimmte Teile der erfindungsgemäßen Vorrichtung als Kunststoff aber auch anderen Materialien wie Metallen (z.B. Stahl) und Keramik auszugestalten. Als besonders geeignet haben sich thermoplastische Kunststoffe wie Cyclo-Olefin-Copolymere erwiesen. Die Besonderheit von Cyclo-Olefin-Copolymeren liegt in der Tatsache, dass diese einen geringen Ausdehnungskoeffizienten, hohe chemische Beständigkeit, gute optische Eigenschaften (geringe Fluoreszenz, hohe Transparenz) und besonders gute Formbarkeit (z.B. beim Spritzguss) aufweisen.

Die Oberfläche des Rotors ist vorzugsweise mit einem Metall, vorzugsweise einem Halbleitermetall, einem Polymer, Silizium oder einer Siliziumverbindung mit Kohlenstoff, vorzugsweise mit Graphit, DLC (diamond-like-carbon) oder Diamant, oder eine Kombination davon beschichtet, wobei das Metall vorzugsweise Gold, Palladium, Silber oder eine Kombination davon und die Siliziumverbindung Siliziumdioxid ist. Derartige Modifikationen ermöglichen die Oberflächendefinierung mit z.B. Biomolekülen (siehe z.B. „Bioconjugate Techniques“, G.T. Hermanson (1996), Academic Press Inc., ISBN 0123423368). Gold oder ähnliche Metallbeschich-

tungen können mit PVD (physikalische Gasphasenabscheidung oder physical vapour deposition) erzeugt oder mittels Kathodenzerstäubung (Sputtern) oder PLD (Pulsed laser deposition) auf eine Oberfläche aufgebracht werden.

Gelöste katalytische Si-Oxid Partikel härten zu einer Glasschicht über der Kunststoffoberfläche aus (sog. SolGel Technologie).

Chemische Modifizierung durch Einbringen von chemisch reaktiven Gruppen, Epoxy, Aldehyde oder Plasmabehandlung zur Aktivierung der Oberflächenschicht des Kunststoffs und Einbringen von reaktiven chemischen Gruppen (Amino-, Hydroxy-, Epoxy-, Aldehyd-, Carboxy-Gruppen) sind bevorzugte Verfahren zur Oberflächenbeschichtung bzw. -modifizierung.

Bevorzugt werden Moleküle über Schwefelverbindungen (Au-S-R) in Kombination mit einer zweiten reaktiven Gruppe als Rest, bevorzugt ein NHS Ester oder Maleimide oder ähnlich reaktive Gruppen, an die Oberfläche gebunden. Die entsprechende Modifikation der Oberfläche geschieht über einen chemischen Tauchprozess in einer DMSO Lösung mit gelöstem Reagent. Danach wird mit Wasser oder apolarem Lösungsmittel gewaschen, MeOH oder Aceton oder bevorzugt mit Isopropanol. Nach der Trocknung werden die biologischen Bindungspartner (z.B. Antikörper, Proteine, Peptide, modifizierte DNA, oder allgemein organische Moleküle, die selbst reaktive Gruppen für die kovalente Immobilisierung tragen) an die Oberfläche gebunden.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Kartusche zur Aufnahme einer erfindungsgemäßen Analysen-Vorrichtung, wobei die Kartusche eine Öffnung zum Einbringen des Probenbehälters und eine mit einer Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung aufweist, wobei die Ausnehmung zur axialen Fixierung des Rotors ausgebildet ist.

Die Verwendung einer Kartusche weist vor allem beim automatisierten Einsatz der erfindungsgemäßen Vorrichtung entscheidende Vorteile auf. So kann eine Kartusche dazu dienen, den Probenbehälter samt Rotor und Deckel vor mechanischer Beanspruchung zu schützen und gleichzeitig als Verpackung dienen. Ferner kann die Kartusche derart ausgebildet werden, dass sie für die automatische Befüllung, z.B. über ein Magazin mit mehreren Kartuschen, und eine eindeutige Positionierung in einer Vorrichtung, in der die erfindungsgemäße Vorrichtung eingesetzt werden kann, zu po-

sitionieren (z.B. mittels eines Greifarms).

Die Kartusche weist vorzugsweise auch eine mit einer Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung auf, wobei die Ausnehmung derart ausgebildet ist, den oberen Bereich des Rotors oder das am Deckel vorgesehene Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor aufzunehmen und radial unbewegbar zu lagern.

Die in der Kartusche mit einer Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung weist den Vorteil auf, dass diese Ausnehmung entweder den oberen Bereich des Rotors aufnehmen kann und der Deckel sich somit oberhalb der Seitenbegrenzung befindet, oder dass diese Ausnehmung das am Deckel vorgesehene Mittel zur Übertragung des Drehmoments aufnehmen kann, ohne jedoch die radial bewegbare Lagerung zu stören. Dadurch wird es ermöglicht den Rotor in unterschiedlichen Positionen innerhalb des Probenbehälters vorzusehen. Eine derartige Positionierung ist beispielsweise bei einer idealen Inkubation von Vorteil. Für eine Inkubation von bestimmten Proben kann die Probenflüssigkeit vor der Verwendung in der erfindungsgemäßen Vorrichtung (z.B. zur Hybridisierung) auf eine bestimmte Temperatur gebracht werden oder es erfolgt noch ein Probenaufbereitungsschritt, der durch Temperaturunterschiede bewerkstelligt wird (z.B. PCR). Zu diesem Zeitpunkt darf noch kein Kontakt mit den Bindungspartnern an der Rotoroberfläche stattfinden. Dies wird dadurch bewirkt, dass der erfindungsgemäße Rotor noch nicht vollständig in den Probenbehälter, in dem sich die Probenflüssigkeit befindet, eingetaucht wird. Die Seitenbegrenzung der Kartusche (als horizontale Platte) ist vorzugsweise über die ganze Tiefe mit einer Ausnehmung versehen, die sich an den Kanten derart verjüngt, dass die radiale Nut des Rotors mit etwas Druck und einer vorgesehene Verengung eingelegt werden kann. Durch die mit der Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung (Platte) ist es möglich, wie bereits oben erwähnt, den Rotor in seinen relativen axialen Positionen zum Probenbehälter zu fixieren und ein Absinken des Rotors in den Probenbehälter zu verhindern und somit einen beispielsweise für die Vorinkubation nötigen Raum zu definieren. Eine derartige Position ist auch beim Transport der Vorrichtung von Vorteil.

Die der mit der Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung gegenüberliegende Begrenzung (Boden der Kartusche) weist vorzugsweise eine Vertiefung zur Aufnahme des Mittels zur radialen Fixierung des Probenbehälters in der Kartusche auf.

Mit dieser Ausnehmung/Vertiefung, die im Wesentlichen zu den am Probenbehälterboden vorgesehenen Mitteln zur radialen Fixierung komplementär ist, wird die radiale Bewegung des Probebehälters verhindert. Alternativ kann die Vertiefung als Führungsschiene ausgebildet sein, die die Aufnahme der Mittel zur radialen Fixierung des Probenbehälters ermöglicht.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft einen Rotor für eine erfindungsgemäße Vorrichtung.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft einen Probenbehälter für eine erfindungsgemäße Vorrichtung.

Ein noch weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Set zur Analyse von Proben, umfassend:

- einen erfindungsgemäßen Rotor,
- einen erfindungsgemäßen Probenbehälter, gegebenenfalls
- einen erfindungsgemäßen Deckel und gegebenenfalls
- eine erfindungsgemäße Kartusche.

Das erfindungsgemäße Set eignet sich besonders gut zur Analyse von Proben, d.h. zur Bestimmung von Liganden in Proben, bzw. zur Durchführung von chemischen und biochemischen Reaktionen im Inneren der erfindungsgemäßen Vorrichtungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Durchflusszelle zur Analyse von Proben umfassend:

- einen erfindungsgemäßen Rotor,
- einen erfindungsgemäßen Probenbehälter, gegebenenfalls
- einen erfindungsgemäßen Deckel und gegebenenfalls
- eine erfindungsgemäße Kartusche.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen sich auch besonders gut zur Verwendung als Durchflusszellen. Durchflusszellen finden in vielen Bereichen der Analytik Anwendung. Insbesondere eignen sich Durchflusszellen dann, wenn es im Zuge einer Analyse zu einem mehrmaligen Wechsel der Probenflüssigkeiten, Inkubationsflüssigkeiten, Waschflüssigkeiten und Detektionsflüssigkeiten kommt.

Bei dieser Vorrichtung dient der Strömungskanal des Rotors als Einströmungsort, der sich am oberen Ende des erfindungsgemäßen Rotors befindet. Der Ausströmungsort hingegen, an dem die in dem Probenbehälter befindlichen Flüssigkeiten aus demselben entfernt werden können, kann am Probenbehälter oder am Deckel vorgesehen sein. Die Durchflussmesszelle selbst wird, wie auch die Messzelle einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, die nicht als

Durchflusszelle adaptiert ist, durch den Ringspalt zwischen dem Rotor und dem Probenbehälter definiert. In einer derartigen Ausführungsform ist es durchaus möglich, auf den erfindungsgemäßen Deckel zu verzichten. Eine erfindungsgemäße Durchflusszelle kann beispielsweise zur Untersuchung von größeren Mengen an Probenflüssigkeit wie z.B. Wasser oder sonstigen Proben (z.B. Abwasser, Zellkulturüberstände) verwendet werden, die durch die Durchflussmesszelle bewegt wird und dadurch in Kontakt mit den vorzugsweise am Rotor aufgebraachten Bindungspartnern gebracht wird. Die Messung kann dabei in Echtzeit erfolgen, d.h. während dem Durchfließen der Probenflüssigkeit durch die Durchflusszelle wird die Probe durch Detektion der Bindung zwischen der zu detektierenden Substanz und dessen Bindungspartner, welcher in der Vorrichtung immobilisiert ist, untersucht. Ein weiteres Einsatzgebiet der erfindungsgemäßen Durchflusszelle ist der Durchfluss von Kulturmedium durch diese Zelle, um auf dem Rotor wachsende Zellen mit Nährstoffen zu versorgen und ihre Reaktion auf Änderungen im Kulturmedium zu beobachten und die Zellen gegebenenfalls zu analysieren, zu fixieren und zu färben.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist am Rotor, vorzugsweise in einem Abstandselement, oder im Deckel, vorzugsweise der Dichtlippe benachbart, oder am Probenbehälter mindestens eine Öffnung für den Austritt von Flüssigkeit vorgesehen.

Durch das Bereitstellen weiterer Öffnungen in der Vorrichtung kann die durch den Strömungskanal eingebrachte Flüssigkeit effizient aus der Vorrichtung entfernt werden. Es ist somit nicht notwendig den Strömungskanal sowohl für das Einbringen als auch für das Entfernen von Flüssigkeiten in bzw. aus dem Probenbehälter zu gebrauchen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann für zahlreiche Verwendungen, Verfahren und Methoden eingesetzt werden. Diese Verwendungen umfassen die Detektion von Substanzen in einer Probe, die Durchführung von enzymatischen Reaktionen in der Vorrichtung (z.B. Amplifikationen von Nukleinsäuren) usw.. Ein spezielles Verfahren für das sich die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung insbesondere eignet ist der Nachweis von Substanzen im Speichel.

Ziel einer derartigen Methode ist der Nachweis von z.B. unerlaubten Substanzen (Drogen) im Speichel. Dabei erfolgt zu-

nächst eine Speichelabnahme in eine Entnahmeflüssigkeit. Der abgenommene Speichel erfährt dabei keinerlei Aufreinigung (Filtration, Zentrifugation oder ähnliche Verfahren). Die so gewonnene speichelenthaltende Flüssigkeit wird direkt in der erfindungsgemäßen Vorrichtung eingesetzt. Dabei werden vorzugsweise folgende Schritte durchgeführt, wobei selbstverständlich die Anzahl nach Art der Schritte variiert werden kann.

- Bereitstellen des Antikörpers gegen die gesuchte Substanz (z.B. Antigen) (oder eines markierten Antigens)
 - Z.B. in getrockneter Form nach Aufsprühung auf die Innenfläche des Probenbehälters
- Lösen des Antikörpers (oder des markierten Antigens) in der zugeführten Speichelentnahmelösung
- Durch Rotation der Flüssigkeit in der Vorrichtung wird der aufgesprühte Antikörper gelöst
- Inkubation des Gemisches
 - Dabei reagieren die Anti-Drogen Antikörper mit den im Speichel befindlichen Drogen (soweit vorhanden) und sättigen einen Teil des Antikörpers ab.
- Inkubation mit dem erfindungsgemäßen Rotor
 - Die noch nicht abgesättigten Antikörper binden nach ihrer Spezifität an die arraymäßig aufgetragenen Antigene am Rotor (Zylinder, Träger).
- Waschen
 - Entfernen der nicht am Array gebundenen Antikörper und Speichelflüssigkeiten durch Austausch der Flüssigkeiten (Waschlösung) im Reaktionsraum der erfindungsgemäßen Vorrichtung
- Scannen
 - Die gebundenen Antikörper können über ihre Fluoreszenzmarkierung detektiert werden. Die aufgefangene Lichtintensität ist linear proportional der Menge an Fluorophore und somit proportional der Menge an gebundenen Antikörpern. Eine quantitative Aussage über die Menge an Kompetitoren (Drogen) ist somit möglich.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass unaufgereinigter (d.h. nicht zentrifugierter und filtrierter) Speichel in Kombination mit den am Rotor befindlichen Microarrays direkt eingesetzt werden können. Vorteilhaft ist, dass somit Aufreinigungsschritte entfallen und dadurch ein mobiler Einsatz

(z.B. bei Verkehrskontrollen, direkt in der Krankenstation) möglich ist, da mobile Zentrifugen mit der erforderlichen G-Zahl (von mehr als 2000g) kaum realisierbar sind.

Aufgrund der gleichmäßigen Durchmischung (Temperatur, Konzentrationen, Störeinflüsse) in der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann die Variation der Messergebnisse innerhalb der Vorrichtung minimiert werden (ca. 2-7%).

Durch das Vorsehen von Erhöhungen bzw. Erhebungen vorzugsweise am Rotor können Schleim- und Schwebstoffe durch die Drehbewegung in die gleiche Richtung in den Bereichen der Rotor- bzw. Probenbehälter-Oberfläche gesammelt werden, die nicht mit Detektormolekülen bestückt sind.

Das Vorsehen eines zentralen Kanals ermöglicht es Probenflüssigkeit durch Waschlösung zu wechseln (z.B. Absaugung über den Deckel), ohne dass dabei die Detektormoleküle „trocken“ werden und ohne dass sich die Temperatur sprunghaft ändert (Lösungen weisen im Wesentlichen die selbe Temperatur auf wie die in der Vorrichtung befindliche Flüssigkeit). Dadurch können möglichst konstante Verhältnisse auch zwischen einzelnen erfindungsgemäßen Vorrichtungen und damit geringe Variationen zwischen einzelnen Vorrichtungen erzielt werden (unter 10%).

Mit einem weiteren Verfahren mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann der Nachweis von Nukleinsäuren (DNA, RNA) in einer Probe erfolgen. Die Probe wird nach der Entnahme (z.B. Blut) vorbehandelt und die Nukleinsäure vorgereinigt. Der Nachweis erfolgt über die Fluoreszenzintensitätsmessung des Arrays auf dem Träger (Rotor). Das Signal stammt von Fluorophoren, die in adsorptiven oder auch kovalenten Kontakt mit den immobilisierten Molekülen des Rotorarrays stehen. Dabei kommen zwei Signalgenerierungsmethoden zum Einsatz:

1. Nukleinsäure Interkalatoren (Sybr Green, Boxto, Ethidiumbromid)
2. Fluoreszenz Energie Transfer (auf Quenching Farbstoffe, bzw. andere Fluorophore)

Beiden Methoden ist gemeinsam, dass sie eine enzymatische Reaktion benötigen um eine detektierbare Messgröße zu erreichen.

Im ersten Anwendungsfall wird dies die DNA abhängige DNA Polymerase (vorzugsweise Taq Polymerase) sein. Der Vorgang wird allgemein als Solid Phase PCR (Polymerase Chain Reaction) bzw. Solid Phase Amplification bezeichnet. Der gesamte Vorgang einer

Analyse ist dabei folgendermaßen angedacht (Beispiel Infektionsdiagnostik; Erreger-spezifische DNA-Primer werden auf die Rotoroberfläche als Array gespotted)):

1. Die Probe (z.B. Blut) wird dem Patienten entnommen.
2. Die DNA der Probe(n) wird entsprechend präpariert.
3. Ein Teil dieser Präparation wird für die Ursachendiagnose verwendet und gemeinsam mit dem Enzym für die Polymerase und sonst notwendigen Reagenzien (z.B. Buffer, etc.) in die erfindungsgemäße Vorrichtung eingefüllt.
4. Die Probe wird denaturiert (94°C), dabei trennen sich die Doppelstränge in DNA-Einzelstränge auf.
5. Die Probe wird anschließend abgekühlt (Annealing Temperatur 70°C). Auf der Rotoroberfläche bilden sich mit den immobilisierten Primern Doppelstränge auf jedem Spot aus (CIS-PCR).
6. Die Vorrichtung wird bei 72°C gedreht und inkubiert: dabei erfolgt die Polymerisation (Kettenverlängerung) der Primer aufgrund der hybridisierten DNA-Probenmoleküle.
7. Die Probe wird neuerlich denaturiert (94°C), die Doppelstränge trennen sich wieder auf.
8. Beim neuerlichen Abkühlen auf die Annealing Temperatur (70°C) bilden sich mit den durch den Schritt 5 und 6 verlängerten Primern Doppelstränge mit in der Nachbarschaft (=gleicher Spot) liegenden zweiten Primern (die sich vom ersten Primer in der Art unterscheiden, dass sie in der DNA-Sequenz gegenläufig sind und somit eine Sequenz umfassen, die als Amplicon bezeichnet wird).
9. Diese Doppelstrangbildung wird mit Hilfe einer Fluoreszenzmessung (z.B. FRET oder CYBRgreen) gemessen.
10. Die Schritte 4-9 werden zyklisch wiederholt, bis mit einem aussagekräftigen Signal gerechnet werden kann.

Die obige Darstellung des Analysenvorgangs verdeutlicht, dass man zur Umsetzung eines CIS-PCR Arrays einerseits eine orts aufgelöste Messung benötigt und andererseits in der Lage sein muss, diese Messung beliebige Male zu wiederholen, ohne die Analysenbedingungen zu verändern (z.B. durch Abtrocknung der festen Phase). Überdies muss das Messsystem in der Lage sein, die Temperaturen der Probe entsprechend eines einstellbaren Profils jederzeit ändern zu können. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist die einzige uns bekannte Technologie, die all diesen Anforderun-

gen entspricht und somit die ansich bekannte Methode das erste mal sicher anwendbar macht.

Weitere Verfahren, die im Stand der Technik unter statischen Bedingungen durchgeführt werden, können ohne weiteres auf die erfindungsgemäße Vorrichtung angewendet werden. So eignet sich die erfindungsgemäße Vorrichtung für die direkte reverse Transcriptase-PCR auf einem festen Träger (z.B. US 6,844,158), Bestimmung von DNA-Polymorphismen (z.B. DE 10 160 983), Bestimmung von DNA-Sequenzen mittels Parallel-Amplifikation (z.B. EP 1 186 669), Fest-Phasen-PCR (z.B. JP 2001 299 346, US 5,641,658, WO 93/09250, WO 96/26291), qualitative und quantitative Bestimmung von Nukleinsäure-Molekülen in einer Probe (z.B. WO 94/09156, WO 90/06042), Fest-Phasen-Nukleinsäuresequenzierung (z.B. WO 98/44152) und Fest-Phasen-Primer Extension (z.B. EP 0 370 694).

Das Analysegerät, in dem die erfindungsgemäße Vorrichtung verwendet werden kann um Proben zu analysieren, kann mehrere Komponenten umfassen, wobei insbesondere zumindest eine Rotations- und Detektionsvorrichtung erforderlich sind. Ferner kann das Analysegerät eine Lichtquelle (z.B. Laserbox), eine Inkubationskammer, eine Flüssigkeitswechsellvorrichtung (gegebenenfalls gekoppelt mit einer Rotationsvorrichtung), mehrere Flüssigkeitsreservoirs und ein Magazin umfassen. Somit kann ein typisches Analysegerät folgende Komponenten aufweisen:

1. Eine Laserbox; Ort der Laser- (bis 3 unterschiedliche Lasertypen parallel) oder Lichtquellen, die aus der Box gebündelt und zentriert austreten
2. Eine Inkubationskammer: Ort der Temperaturregelung, Rotation, Flüssigkeitswechsel und Messung
3. Eine Rotations- und Flüssigkeitswechsellvorrichtung: dient der Aufnahme der erfindungsgemäßen Vorrichtung am Deckel, sorgt für die Rotation, den Transport im Gerät somit auch die Positionierung, den Flüssigkeitsaustausch (Zufuhr und Abfuhr)
4. Einen Detektor: z.B. eine CCD-Kamera, alternativ auch Avalanche Photodioden (APD)
5. Flüssigkeitsreservoirs: sie stehen unter kontrolliertem Über- und Unterdruck, wodurch in Kombination mit Punkt 3. und dort platzierten Ventilen eine Zufuhr und Abfuhr von Flüssigkeiten ermöglicht wird.
6. Ein Magazin: Ort der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die vor und nach der Messung zu z.B. 8 Stück pro Magazin vom Gerät

verwaltet werden können.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Figuren und Beispiele näher beschrieben, ohne jedoch auf diese beschränkt zu sein.

Fig. 1A und 1B zeigen zwei räumliche Ansichten eines erfindungsgemäßen Rotors.

Fig. 2A und 2B zeigen eine Seitenansicht des Rotors.

Fig. 3 zeigt eine Draufsicht des Rotors.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt des Rotors (Schnitt A-A von Fig. 3).

Fig. 5 zeigt eine räumliche Ansicht eines Probenbehälters gemäß der vorliegenden Erfindung.

Fig. 6 zeigt eine Seitenansicht des Probenbehälters.

Fig. 7 zeigt einen Querschnitt des Probenbehälters (Schnitt A-A von Fig. 6).

Fig. 8 zeigt eine Unteransicht des Probenbehälters.

Fig. 9 zeigt eine räumliche Ansicht eines erfindungsgemäßen Deckels.

Fig. 10 zeigt eine Seitenansicht des Deckels.

Fig. 11 zeigt einen Querschnitt des Deckels (Schnitt A-A von Fig. 10).

Fig. 12 zeigt die Vergrößerung von Detail B aus Fig. 10.

Fig. 13 zeigt eine Draufansicht des Deckels.

Fig. 14 zeigt eine räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Kartusche.

Fig. 15 zeigt eine Seitenansicht der Kartusche.

Fig. 16 zeigt einen Querschnitt der Kartusche (Schnitt A-A von Fig. 15).

Fig. 17 zeigt einen Querschnitt der Kartusche (Schnitt B-B von Fig. 15).

Fig. 18 zeigt einen Querschnitt der Kartusche (Schnitt C-C von Fig. 15).

Fig. 19 zeigt eine Draufsicht der Kartusche.

Fig. 20 zeigt eine räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel.

Fig. 21 zeigt eine Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel, wobei die unterbrochenen Linien von außen nicht sichtbare Kanten darstellen.

Fig. 22 zeigt einen Querschnitt einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel (Schnitt A-A von

Fig. 21).

Fig. 23 zeigt eine Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel.

Fig. 24 zeigt eine weitere Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel.

Fig. 25 zeigt eine räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel.

Fig. 26 zeigt eine räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche.

Fig. 27 zeigt eine weitere räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche.

Fig. 28 zeigt eine Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche, wobei die unterbrochenen Linien von außen nicht sichtbare Kanten darstellen.

Fig. 29 zeigt einen Querschnitt einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche (Schnitt A-A von Fig. 28).

Fig. 30 zeigt eine weitere Seitenansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche.

Fig. 31 zeigt einen Querschnitt einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Probenbehälter, Rotor und Deckel in einer erfindungsgemäßen Kartusche (Schnitt A-A von Fig. 30).

Fig. 32 zeigt die Variationskoeffizienten von Messungen mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der die Rotoroberfläche mit Antikörper (spezifisch gegen Mausantikörper) bespottet wurde und mit monoklonalen Mausantikörpern (fluoreszenzmarkiert mit Dylight 547) inkubiert wurden. Nach der Inkubation wurden die Rotoren mit PBS 0,5% Tween 20 gewaschen und gescannt.

Fig. 33 und 34 zeigen die maximale Signalhöhe von Messungen mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der die Rotoroberfläche mit Antikörper (spezifisch gegen Mausantikörper) bespottet wurde und mit monoklonalen Mausantikörpern (fluoreszenzmarkiert mit Dylight 547) inkubiert wurden. Nach der Inkubation wurden die Rotoren mit PBS 0,5% Tween 20 gewaschen und gescannt. Die Messreihe entspricht Einzelmessungen mit unterschiedlicher Inkubationszeit. Deutlich wird das nach ca. 30 min erreichte Maximum

bei der Messreihe mit rotierender Inkubation. Die statische Inkubation erreicht auch nach 90 min also die 3fache Inkubationszeit weder die Signalthöhe noch eine Stagnation des Signalanstiegs. Reproduzierbare Messungen, vor allem bei Einzelmessungen, wie sie derzeit üblich sind, sind auf das Erreichen eines Gleichgewichts (stagnierende, abflachende Signalthöhe) angewiesen.

Fig. 35 zeigt die Abhängigkeit der Signalthöhe von der Inkubationsdauer bei einer rotierenden Inkubation.

Fig. 36 zeigt die Aufnahme eines am Rotor befindlichen markierten Spots bei rotierender zentrierter (A) und unzentrierter (B) Lagerung des Rotors.

Fig. 37 zeigt die relativen Fokussierfehler bei einer rotierenden Inkubation mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung im Vergleich mit einer Vorrichtung, die keine Mittel zur zentrischen Lagerung aufweist.

Fig. 38 zeigt die Aufnahme der Signale in Abhängigkeit der Zeit (Bindungskinetik).

In Fig. 1A und Fig. 1B ist ein erfindungsgemäßer zylinderförmiger Rotor 1 mit einem Befestigungsmittel 2 aufweisend eine radiale Ausnehmung 3 zum Fixieren eines Deckels abgebildet. Der Rotor 1 weist am oberen 3a und unteren 3b Bereich einen nach außen gerichteten radialen Vorsprung 4 auf. An der Außenfläche 5 des Rotors 1 sind Erhebungen 6 vorgesehen, welche zur besseren Durchmischung der zwischen dem Probenbehälter und dem Rotor 1 befindlichen Probenflüssigkeit dienen. Der Rotor 1 weist ferner einen Strömungskanal 7 auf, der im oberen Bereich 3a des Rotors 1 im Befestigungsmittel 2 einen geringeren Durchmesser aufweist als im unteren Bereich 3b des Rotors 1. Im Strömungskanal 7 sind zwei entlang dem Strömungskanal 7 verlaufende Vertiefungen 8 vorgesehen, welche zum Transport einer Flüssigkeit entlang des Strömungskanals 7 dienen.

Fig. 2A und 2B zeigen eine weitere Seitenansicht des Rotors 1 (wie in Fig. 1A und 1B), wobei in Fig. 2A die innere Begrenzung 9 des Strömungskanals 7 mit einer unterbrochenen Linie dargestellt ist. Am unteren Bereich 3b des Rotors 1 ist eine Ausnehmung 10 vorgesehen, die einen Flüssigkeitsdurchtritt vom Strömungskanal 7 in den Probenraum (radialer Spalt zwischen Rotor 1 und Probenbehälter 11) bei gänzlich in den Probenbehälter 11 eingeführtem Rotor 1 ermöglicht.

Fig. 3 ist eine Draufsicht des Rotors 1, bei der mittels unterbrochenen Linien die innere Begrenzung 9 des Strömungskanals 7 im Rotor 1 gezeigt wird.

In Fig. 4 ist ein Querschnitt (Schnitt A-A, Fig. 3) des Rotors 1 abgebildet. Der Strömungskanal 7 des Rotors 1 weist im unteren Bereich 3b einen breiteren Durchmesser auf als im oberen Bereich 3a. Ferner ist der Strömungskanal 7 im unteren Bereich 3b zylindrisch und im Bereich der Durchmessererjüngung kegelförmig ausgebildet. Im Befestigungsmittel ist der Strömungskanal wiederum zylinderförmig.

Fig. 5 zeigt die räumliche Darstellung eines Probenbehälters 11, der zur Aufnahme des Rotors 1 ausgebildet ist. Der Probenbehälter 11 weist an der Seitenbegrenzung 12 ein transparentes Sichtfenster 13 auf, durch welches die in der erfindungsgemäßen Vorrichtung erzeugten Signale im Wesentlichen ungehindert durchtreten können. Das transparente Sichtfenster 13 kann entsprechend dem verwendeten Messsystem adaptiert sein und beispielsweise eine Krümmung aufweisen. Am Probenbehälterboden 14 sind zwei Erhebungen 15 (z.B. in Form von Knöpfen) vorgesehen, die geeignet sind, wenn in einer entsprechenden Vertiefung einer planaren Fläche eingebracht, den Probenbehälter 11 radial zu fixieren. Der Probenbehälter 11 weist an seiner Öffnung zur Aufnahme des Rotors 1 einen radialen Vorsprung 16 auf.

Fig. 6 zeigt eine Seitenansicht des Probenbehälters 11 (siehe Fig. 5). Die unterbrochenen Linien weisen auf Elemente im Inneren des Probenbehälters hin, die in Fig. 7 näher dargestellt sind.

In Fig. 7 ist der Querschnitt (Schnitt A-A) des Probenbehälters 11 abgebildet. Im Inneren des Probenbehälters 11 ist eine zylinderförmige Einbuchtung 17 mit einem kegelförmigen Endteil 18 vorgesehen, deren Form derart ausgebildet ist, um den erfindungsgemäßen Rotor 1 radial bewegbar zu lagern. An der Außenseite des Probenbehälters 11 ist in der Einbuchtung 17 ein zylinderförmiger Längskörper 19 vorgesehen, der zur Positionierung des Probenbehälters 11 dienen kann. In die Einbuchtung 17 kann ferner eine Kühl- und/oder Heizvorrichtung eingebracht werden.

Fig. 8 zeigt eine Unteransicht des Probenbehälters 11.

In Fig. 9 ist ein erfindungsgemäßer Deckel 20 abgebildet, der am Rotor 1, insbesondere an dessen Befestigungsmittel 2 (siehe Fig. 2A und 2B), fixiert werden kann. Der Deckel 20 weist

eine Dichtlippe 21 auf, die dazu dient das Innere des Probenbehälters flüssigkeits- und gasdicht abzudichten. Ferner ist am Deckel eine mit einer Öffnung versehene Einbuchtung 22 zur Aufnahme des Befestigungsmittels 2 des Rotors 1 aufgebracht. An der Einbuchtung 22 ist ein zylinderförmiger Hohlkörper 23 vorgesehen, der sowohl als Strömungskanal zum Einbringen von Flüssigkeiten in den Probenbehälter 11 verwendet werden kann als auch zum Übertragen eines Drehmoments von einer Drehmoment-erzeugenden Vorrichtung auf den Rotor 1 dienen kann. An dem zylinderförmigen Hohlkörper 23 können axial verlaufende Erhebungen 24 vorgesehen sein, die die Griffbarkeit des Hohlkörpers 23 verbessern.

Fig. 10 zeigt eine Seitenansicht des Deckels 20, dessen Querschnitt in Fig. 11 dargestellt ist. In der Einbuchtung 22 ist ein radialer Vorsprung 25 vorgesehen, der in die Ausnehmung 3 des Befestigungsmittels 2 des Rotors 1 einrasten kann. Ist an Stelle der Ausnehmung 3 ein Gewinde vorgesehen, ist auch in der Einbuchtung 22 ein Gewinde vorzusehen, um die Fixierung des Deckels 20 an den Rotor 1 zu ermöglichen.

Das Detail B aus Fig. 11, welches die Dichtlippe 21 umfasst, ist in Fig. 12 vergrößert dargestellt. Der Deckel 20 weist unmittelbar neben der Dichtlippe 21 mindestens eine Öffnung 26 auf, durch die entweder entweichendes Gas oder, im Falle einer Durchflusszelle, austretende Flüssigkeit aus dem Probenbehälter entfernt werden kann.

Fig. 13 stellt eine Draufsicht des Deckels 20 dar.

In Fig. 14 ist eine räumliche Ansicht der erfindungsgemäßen Kartusche 27, die zur Aufnahme der erfindungsgemäßen Vorrichtung umfassend Rotor 1, Probenbehälter 11 und Deckel 20 ausgebildet ist, dargestellt. Die Kartusche weist eine horizontalen Platte 28 (Seitenbegrenzung) auf, die über die ganze Tiefe mit einem Schlitz versehen ist, der derart gestaltet ist um den oberen Bereich 3a des Rotors 1 oder das am Deckel 20 vorgesehene Mittel 23 zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor aufzunehmen und radial bewegbar zu lagern. Im Boden 29 der Kartusche ist eine Führungsfurche (Ausnehmung) 30 eingelassen, die im Wesentlichen zu den am Probenbehälter 11 befindlichen Erhebungen 15 komplementär ist und bei eingesetzter Vorrichtung das radiale Verdrehen des Probenbehälters 11 verhindert. Da der Rotor 1 durch die Platte in seiner relativen Position zum Probenbehälter 11 fixiert ist, wird das Absinken des Rotors 1 verhindert und ein

Vorinkubationsraum definiert. Die horizontale Platte 28 ist so konzipiert, dass der Druck, der durch das Aufsetzen des Deckels 20 per Hand oder später automatisch aufgewandt werden muss, aufgenommen wird. Am Boden 29 der Kartusche ist ferner ein nach außen gerichteter Vorsprung 31 vorgesehen, der dazu dient die Kartusche 27 auf einer Auflagefläche zu stabilisieren.

Die Fig. 15 bis 19 zeigen verschiedene Schnittansichten der Kartusche 27.

Die Fig. 20 zeigt die räumliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Vorrichtung umfassend einen Rotor 1, einen Deckel 20 und einen Probenbehälter 11. Der Rotor 1 befindet sich in dieser Figur zur Gänze im Probenbehälter 11 (sog. "Messposition"). Um eine Messung mit Hilfe der erfindungsgemäßen Vorrichtung durchführen zu können, muss sich der Rotor 1 während der Messung in dieser Position befinden.

Fig. 21 zeigt eine Seitenansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der die von außen nicht sichtbaren Kanten mit unterbrochenen Linien dargestellt werden.

Fig. 22 zeigt einen Querschnitt der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die Dichtlippe 21 des Deckels 20 drückt in der "Mess- bzw. Analysenposition" an die Innenwand des Probenbehälters 11 und bildet dadurch einen geschlossenen Messraum, der gegebenenfalls durch eine oder mehrere Öffnungen, z.B. im Deckel 20, die Zufuhr und den Ablauf von Flüssigkeiten bzw. Gasen (z.B. Probenflüssigkeit, Puffer, Detektionsflüssigkeit, Waschflüssigkeit) ermöglicht, wodurch die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Durchflusszelle ausbilden kann. Zwischen der Innenwand des Probenbehälters 11 und der Außenwand des Rotors 1 ist ein radialer Ringspalt 32 vorgesehen.

In den Fig. 23 und 24 sind weitere Seitenansichten der erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt.

Fig. 25 ist eine weitere räumliche Ansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Dabei ist die Einbuchtung 17 des Probenbehälters 11 sichtbar, die gegebenenfalls zumindest teilweise als Lagerungsfläche für den Rotor 1 dienen kann. Die Erhebungen 15 am Probenbehälterboden dienen zum radialen Fixieren des Probenbehälters 11 in einer Kartusche 27.

In den Fig. 26 und 27 ist räumlich die erfindungsgemäße Vorrichtung in einer Kartusche 27 dargestellt. Die Erhebungen 15 am Probenbehälterboden befinden sich dabei in der Führungsfurche 30

im Boden 29 der Kartusche. Die Position, in der sich die erfindungsgemäße Vorrichtung in der Kartusche 27 befindet, kann als "Lagerungsposition" bezeichnet werden, da sich der Rotor 1 in dieser Position nicht zur Gänze im Probenbehälter 11 befindet und somit auch kein Ringspalt 32 ausgebildet werden kann, der für eine Messung benötigt würde. Ferner kann in dieser Position der Rotor 1 aufgrund der Reibung des oberen Bereichs 3a des Rotors 1, des Befestigungsmittels 2 und/oder des Deckels 29 mit dem Schlitz der horizontalen Platte 28 bzw. mit der horizontalen Platte 28 selbst, die zur Fixierung der erfindungsgemäßen Vorrichtung in der Kartusche 27 dient, der Rotor 1 nicht mit einem ausreichenden Drehmoment versetzt werden. Der Schlitz der horizontalen Platte 28 dient zur Aufnahme des Befestigungsmittels 2 des Rotors 1. Die horizontale Platte 28 ist somit vom Deckel 20 auf der einen und dem Rotor 1 auf der anderen Seite umgeben.

In den Fig. 28 bis 31 wird diese "Lagerungsposition" nochmals verdeutlicht.

Beispiel 1: Variationenskoeffizient von Messungen mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei statischer und rotierender Inkubation

Um den positiven Effekt der rotierenden Antikörperinkubation von der erfindungsgemäßen Vorrichtung („Hybcell“) auf den Interaktionskoeffizient also den Variationskoeffizienten zwischen verschiedenen Vorrichtungen zu zeigen, wurden zwei mal drei Au-Pd beschichtete und aktivierte (DSP: Dithiobis(succinimidylpropionate oder auch Lomant's Reagent) Vorrichtungen entweder statisch oder rotierend mit Fluoreszenz-markiertem Antikörper inkubiert. Dabei kommt es zur Ausbildung von Wechselwirkungen mit dem spezifischen Antigen (Morphin), welches an der Zylindermanteloberfläche in Form von runden Spots immobilisiert wurde. Wie in Fig. 32 und Tabelle 1 ersichtlich ist, reduziert sich der Interaktionskoeffizient bei rotierender Inkubation um den Faktor 9, was eine ganz deutliche Verbesserung gegenüber statischer Inkubation darstellt.

Tabelle 1: Scaneinstellungen waren 0,9 7 300. Die Vorrichtungen wurden 5 min mit 1µl Antikörper (1mg/ml) markiert mit Dylight 547nm rotierend oder statisch inkubiert, Auswertung erfolgte mit 200µm Durchmesser.

Statisch			Rotierend		
Hybcell 1	Hybcell 2	Hybcell 3	Hybcell 1	Hybcell 2	Hybcell 3
985	350	499	1072	487	1296
1035	384	602	1082	812	1497
1048	414	706	1182	1480	1502
1074	417	763	1378	1543	1529
1143	419	769	1426	1579	1591
1154	435	781	1504	1598	1650
1158	439	802	1554	1624	1719
1181	440	804	1555	1660	1779
1253	450	808	1610	1692	1804
1266	456	814	1610	1787	1822
1270	461	823	1621	1807	1865
1270	478	852	1640	1849	1890
1285	479	914	1662	1870	1927
1305	485	922	1818	1877	2096
1353	597	926		1937	2111
1191	444	803	1522	1681	1734

	Statische Inkubation	Rotierende Inkubation
Mittelwert intra	813	1646
Standardabw. intra	373	110
Ratio intra	46%	7%

In diesem Beispiel wird ein Versuchsprotokoll angewendet, das zur Detektion und Quantifizierung von Morphin im Speichel mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung dient:

1. Vorbehandlung der Träger (Rotor mit einer Au/Pd-Beschichtung)
 - a. Waschen in $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ im Verhältnis 1:1:5 (5min)
 - b. Waschen mit H_2O
 - c. Trocknen 30min bei 50°C
 - d. Inkubation mit DSP in DMSO (1mg/ml) für 30min bei Raumtemperatur
 - e. Waschen des Trägers mit Aceton
 - f. Trocknen für 30min bei 50°C
2. Print in NaHCO_3 Buffer
3. Immobilisierung über Nacht
4. Blocken mit 0,5% Tween 20 in PBS
5. Inkubation mit speichelenthaltender Lösung (50%) und 1ng/ml Morphin sowie 1 μl markiertem anti Morphin Antikörper (Dylight 547 Cyanin-basierter Farbstoff)

6. Speichelmischung zur erfindungsgemäßen Vorrichtung (Rotor Au/Pd-beschichtet) zugeben und 5min bei 700 rpm rühren
7. Dreimal mit 0,5% Tween 20 in PBS waschen
8. Detektieren

Beispiel 2: Vergleich der Signalhöhe von Messungen mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei statischer und rotierender Inkubation

In diesem Beispiel wurden die Auswirkungen der Inkubationszeit auf die Signalhöhe bei statischer und bei rotierender Inkubation untersucht. Experimentell wurde wieder Antikörper in Lösung und Antigen an die stationäre Phase ausgetestet (siehe Beispiel 1). Wie man in Fig. 33 sieht, hat die rotierende Inkubation bei fortlaufender Zeit in Bezug auf die Höhe der einzelnen Messungen einen eindeutigen Vorteil gegenüber der statischen Inkubation.

Tabelle 2: Scaneinstellungen waren 0, 9 7 300. Die Vorrichtungen wurden mit 1µl Antikörper (1mg/ml) markiert mit Dylight 547nm rotierend oder statisch inkubiert. Auswertung erfolgte mit 200µm Durchmesser. Ausgewertet wurde das Morphin-BSA-Signal.

Statische Inkubation					Rotationsinkubation				
1 Minute	5 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	90 Minuten	1 Minute	5 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	90 Minuten
63	73	579	771	1424	215	2019	3163	1865	2741
71	267	1000	850	2011	356	2037	3930	2071	3552
90	456	1274	858	2149	362	2048	4208	2147	4406
98	625	1437	1461	2360	370	2048	4262	2862	4463
120	650	1489	1659	2372	406	2117	4269	4166	4635
125	653	1870	2097	2426	430	2120	4271	4692	4643
133	660	1927	2704	2791	439	2186	4461	4947	4691
140	675	2142	2706	3426	459	2273	4472	5321	4840
152	678	2243	2824	3579	460	2313	4548	5324	5002
166	682	2261	3058	3757	472	2325	4552	5487	5177
190	686	2300	3093	4025	473	2335	4567	5884	5190
199	697	2465	3329	4199	479	2497	4603	5978	5270
263	711	2496	4106	4202	595	2599	5026	6704	6107
278	717	2807	4157	4357	597	2635	5158	7622	6621
281	834	2828	4402	5629	618	3238	5339	9044	9690

Beispiel 3: Fokussierfehler bei der Messung von Proben in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung

Um die Bedeutung der zentrischen Rotation (Lagerung) bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu testen, wurden Messungen von Zylinderoberflächen mit Markierungen um den gesamten Umfang vermessen. Die Messung A = zentrische Rotation erfolgte in der hierin beschriebenen und verwendeten Vorrichtung. Die Messung B = pendelnde Rotation erfolgte unter den selben Bedingungen aber ohne eine zentrische Lagerung mit einer Vorrichtung, die zwar einen in einem Behälter befindlichen Rotor aufweist, bei der

Mittelwert	152	652	1991	2536	3208	450	2260	4476	4865	4948
Standardabw.	50	69	427	935	803	63	179	233	1356	486
Ratio	33%	11%	21%	37%	25%	14%	8%	5%	28%	10%

aber keine Mittel zur Zentrierung vorhanden sind (siehe Fig. 36). Damit konnte ein Auspendeln aus dem optischen Fokus nicht verhindert werden. Die Grenzlinien an den Markierungen wurden als Maß für die Schärfe der Abbildung herangezogen.

Wie in Fig. 36 A und B gekennzeichnet, ist deutlich zu erkennen, dass es bei einer unzentrierten Lagerung des Rotors im Probenbehälter zu Problemen bei der Aufnahme der Messungen kommt. Der Verlauf der Fokussierfehler über den Zylindermantel ist in Fig. 37 wiedergegeben. Dabei wird sichtbar, dass sich die Abbildung der Markierungen je nach Pendelbewegung über den Umfang von scharf zu unscharf ändern. Die zentrische Lagerung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeigt dagegen eine regelmäßige Schärfe mit geringem Schwankungsbereich (Berechnungstoleranz).

Beispiel 4: Messung von Bindungskinetik

In diesem Beispiel wurde gezeigt, dass durch die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Messung über einen Zeitverlauf ermöglicht wird. Damit ist die Inkubation und somit die Signalhöhe in Abhängigkeit von der Inkubationszeit bestimmbar. Dies bedeutet eine Aufzeichnung der Bindungskinetik unter den gewählten Bedingungen ohne den Versuch unterbrechen zu müssen.

Fig. 38 zeigt deutlich einen Anstieg des Signals (Mittel aus 9 identischen Spots an der Rotoroberfläche der erfindungsgemäßen Vorrichtung) in Abhängigkeit zur Inkubationszeit. Der Versuch wurde nach dem Protokoll von Beispiel 1 durchgeführt, wobei während der Inkubation mit dem markierten Antikörper ohne Entfernung des ungebundenen Antikörpers durch Waschen die Messungen

durchgeführt wurden. Der gleichmäßig erhöhte Hintergrund (in der Lösung befindlicher markierter Antikörper) wurde von der Signalthöhe abgezogen. Das verbleibende Signal wurde als Wert in die Tabelle aufgenommen. Die Signalthöhe erreicht nach 13 Minuten das Maximum. Der Versuch wurde beendet.

Damit können nicht nur Bindungskinetiken oder Dissoziationsereignisse (DNA-DNA Hybridisierungen bzw. Dissoziierungen bzw. Schmelzkurven) erstellt werden sondern auch Kompetitionen (kompetitive und nicht kompetitive) gemessen werden.

Als mobile Phase diente Fluoreszenz-markierter Antikörper (1µg/ml), als stationäre Phase, Spots:Antigen (1mg/ml Spotting Konzentration Morphin). Es erfolgte keine Waschung zwischen den Scans. Die Inkubation wurde bei Raumtemperatur (20-24°C) durchgeführt.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben, mit einem in einen Probenbehälter (11) einsetzbaren rotationssymmetrischen Rotor (1), wobei zwischen dem Probenbehälter (11) und dem Rotor (1) ein Ringspalt (32) vorgesehen ist und der Rotor (1) mindestens einen Strömungskanal (7) zur Beförderung von Flüssigkeiten und/oder Gasen in und/oder aus dem Innenraum des Probenbehälters (11) aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) und gegebenenfalls am Probenbehälter (11) Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) vorgesehen sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass an der Mantelfläche des Rotors (1) oder an der Innenwand des Probenbehälters (11) mindestens eine Erhebung (6) vorgesehen ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor (1) vorgesehen sind.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor (1) ein axial zum Rotor (1) verlaufender Längskörper ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) oder am Probenbehälter (11) ein Deckel (20) zum Abdecken des Innenraums des Probenbehälters vorgesehen ist.
6. Vorrichtung zur Analyse von flüssigen Proben, mit einem in einen Probenbehälter (11) einsetzbaren rotationssymmetrischen Rotor (1), wobei zwischen dem Probenbehälter (11) und dem Rotor (1) ein Ringspalt (32) vorgesehen ist, der Rotor mindestens einen Strömungskanal (7) zur Beförderung von Flüssigkeiten und/oder Gasen in und/oder aus dem Innenraum des Probenbehälters (11) aufweist und an der Mantelfläche des Rotors (1) oder an der Innenwand des Probenbehälters (11) mindestens eine Erhebung (6) vorgesehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) oder am Probenbehälter ein Deckel (20) zum Abdecken des Inneren des Probenbehälters vorgesehen ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) und gegebenenfalls am Probenbehälter (11) Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) im Probenbehälter (11) vorgesehen sind.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) im Probenbehälter (11) eine in den Innenraum des Probenbehälters (11) gerichtete, am Probenbehälterboden (14) befindliche Erhebung oder Einbuchtung (17, 18) und am Rotor eine dazu komplementäre Ausnehmung sind.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Erhebung oder Einbuchtung und die Ausnehmung eine Zylinderform, Kegelform, Kegelstumpfform oder eine kombinierte Form davon aufweisen.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Strömungskanal (7) mit den Mitteln zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) in Verbindung steht.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass an der Innenseite des Mittels zur zentrierten Lagerung des Rotors (1) mindestens eine entlang des Mittels und/oder des Strömungskanals (7) verlaufende Vertiefung (8) vorgesehen ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Einbuchtung (17) zur Aufnahme einer Kühl- und/oder Heizvorrichtung ausgebildet ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Einbuchtung (17) Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Probenbehälter und/oder Mittel zur Fixierung des Probenbehälters aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Übertragung des Drehmoments und/oder Mittel zur Fixierung ein in der Einbuchtung (17) vorgesehener axial zum Ro-

tor (1) verlaufender Längskörper (19) ist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur zentrierten Lagerung ein Magnetlager ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor und gegebenenfalls am Probenbehälter mindestens ein Magnet vorgesehen ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Magnet ein Permanentmagnet ist.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Probenbehälter (11) zumindest teilweise transparent ist.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Strömungskanal (7) des Rotors (1) axial angeordnet ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser des Strömungskanals (7) des Rotors (1) im Bereich des Probenbehälterbodens (14) größer ist als im Bereich der Probenbehälteröffnung.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (20) abnehmbar angeordnet ist.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (20) einen mit dem Strömungskanal (7) des Rotors (1) verbundenen Strömungskanal aufweist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Strömungskanal des Deckels (20) einen geringeren Durchmesser aufweist als der Strömungskanal (7) des Rotors.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (20) randseitig eine Dichtlippe (21) aufweist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass am Deckel (20) Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor vorgesehen ist.

26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Übertragung eines Drehmoments an den Rotor (1) durch einen axial zum Rotor (1) verlaufenden Längskörper gebildet (23) ist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der Rotor (1) Mittel zum Befestigen des Deckels (20) aufweist.

28. Vorrichtung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Befestigungsmittel durch zumindest eine radial angeordneten Erhebung gebildet sind.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Erhebung (2) mit einer spiralförmigen Kerbe, mit einer radialen Ausnehmung (3) oder mit einem radialen Vorsprung versehen ist.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (20) eine Einbuchtung (22) zur Aufnahme des Befestigungsmittels (2) aufweist.

31. Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Einbuchtung (22) eine spiralförmige Kerbe, einen radialen Vorsprung (25) oder eine radiale Ausnehmung zum Fixieren des Befestigungsmittels (2) des Rotors (1) in die Einbuchtung (22) des Deckel aufweist.

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1) und/oder an der Innenseite des Probenbehälters (11) mindestens ein Bindungspartner zum Binden von mindestens einem Liganden vorgesehen sind.

33. Vorrichtung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Bindungspartner ein Biomolekül, insbesondere

ein Antikörper, ein Antigen oder eine Nukleinsäure, ist.

34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass der Rotor (1) mindestens einen nach außen gerichteten und/oder der Innenmantel des Probenbehälters (11) mindestens einen nach innen gerichteten radialen Vorsprung als Abstandselement (4) aufweist.

35. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass der Probenbehälter (11) Mittel zur radialen Fixierung (15) in einer Kartusche (27) aufweist.

36. Vorrichtung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass Mittel zur radialen Fixierung des Probenbehälters (11) in der Kartusche (27) mindestens ein am Probenbehälterboden (14) vorgesehener Vorsprung (15), insbesondere mindestens eine Noppe, ist.

37. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Rotor (1) und/oder der Probenbehälter (11) und/oder der Deckel (20) aus einem Kunststoff, vorzugsweise aus einem Cyclo-Olefin-Copolymer (COC), Polystyrol, Polypropylen, Polyethylen, Acetatpolymer, Acrylnitril Butadienstyrol, Polymethylmetacrylat, PVC, Polyethylenterephthalat, Polytetrafluorethylen oder eine Kombination davon, gebildet ist.

38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche des Rotors (1) mit einem Metall, vorzugsweise einem Halbleitermetall, einem Polymer, Silizium oder einer Siliziumverbindung mit Kohlenstoff, vorzugsweise mit Graphit, DLC oder Diamant, oder eine Kombination davon beschichtet ist.

39. Vorrichtung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass das Metall ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gold, Palladium, Silber und Kombinationen davon.

40. Vorrichtung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass die Siliziumverbindung Siliziumoxid ist.

41. Kartusche (27) zur Aufnahme einer Vorrichtung nach einem der

Ansprüche 1 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass eine Öffnung zum Einbringen des Probenbehälters (11) und eine mit einer Ausnehmung versehene Seitenbegrenzung (28) vorgesehen ist, wobei die Ausnehmung zur axialen Fixierung des Rotors (1) ausgebildet ist.

42. Kartusche (27) nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass eine der mit einer Ausnehmung versehenen Seitenbegrenzung gegenüberliegende Begrenzung (29) der Kartusche eine Vertiefung (30) zur Aufnahme des Mittels zur radialen Fixierung des Probenbehälters (15) in der Kartusche (27) aufweist.

43. Rotor für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 37.

44. Probenbehälter für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40.

45. Set zur Analyse von Proben umfassend:

- einen Rotor (1) für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40,
- einen Probenbehälter (11) für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40, gegebenenfalls
- einen Deckel (20) wie in einem der Ansprüche 5 bis 40 definiert und gegebenenfalls
- eine Kartusche (27) wie in Anspruch 41 oder 42 definiert.

46. Durchflusszelle zur Analyse von Proben umfassend:

- einen Rotor (1) für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 definiert,
- einen Probenbehälter (11) für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 definiert, gegebenenfalls
- einen Deckel (20) wie in einem der Ansprüche 5 bis 37 und gegebenenfalls
- eine Kartusche (27) wie in Anspruch 41 oder 42, dadurch gekennzeichnet, dass am Rotor (1), vorzugsweise in einem Abstandselement (4), oder im Deckel (20), vorzugsweise der Dichtlippe (21) benachbart, oder am Probenbehälter (11) mindestens eine Öffnung für den Austritt von Flüssigkeit vorgesehen ist.

47. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 37 zur Detektion von Substanzen in einer Probe und zur Durchführung enzymatischer Reaktionen.

48. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 zur Amplifikation von Nukleinsäuren.

49. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 zur qualitativen und/oder quantitativen Detektion von Substanzen in Körperflüssigkeiten, insbesondere in Blut oder Speichel.

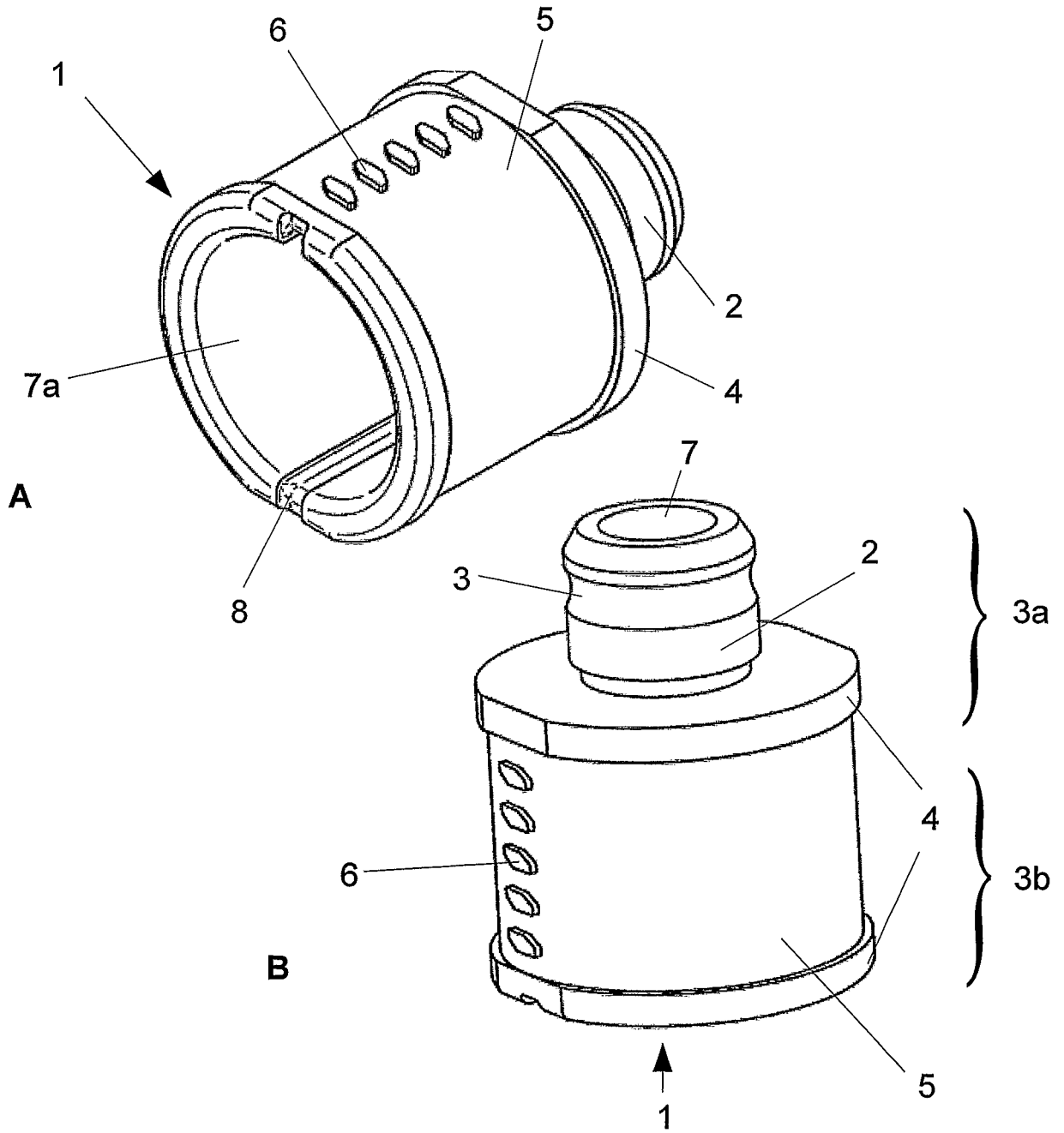
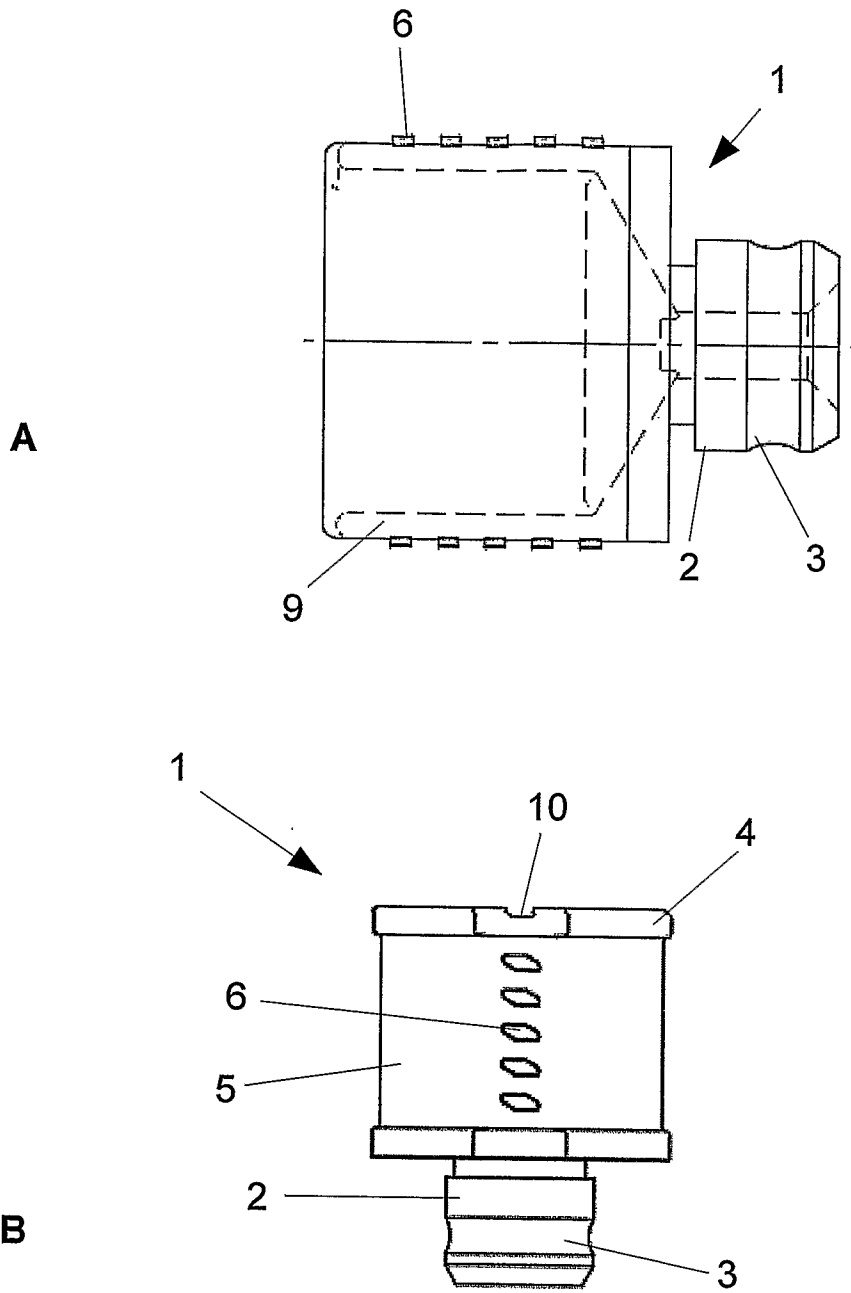


Fig. 1



3/22

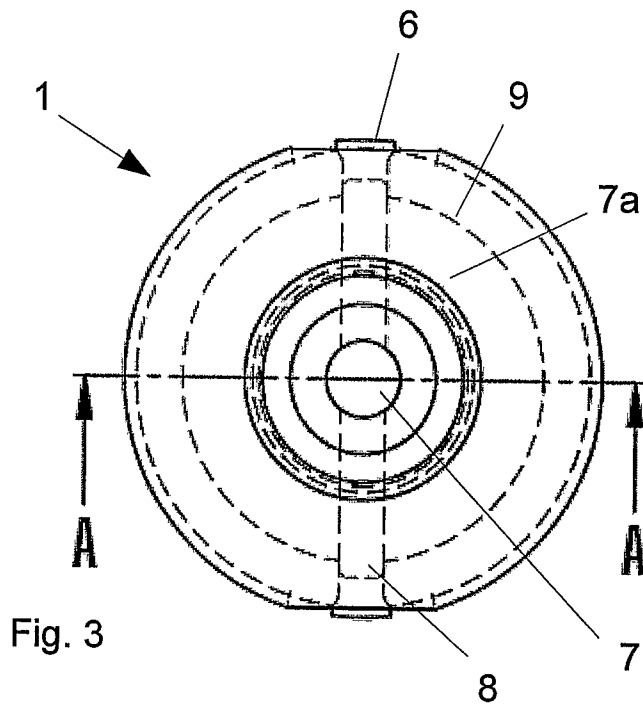


Fig. 3

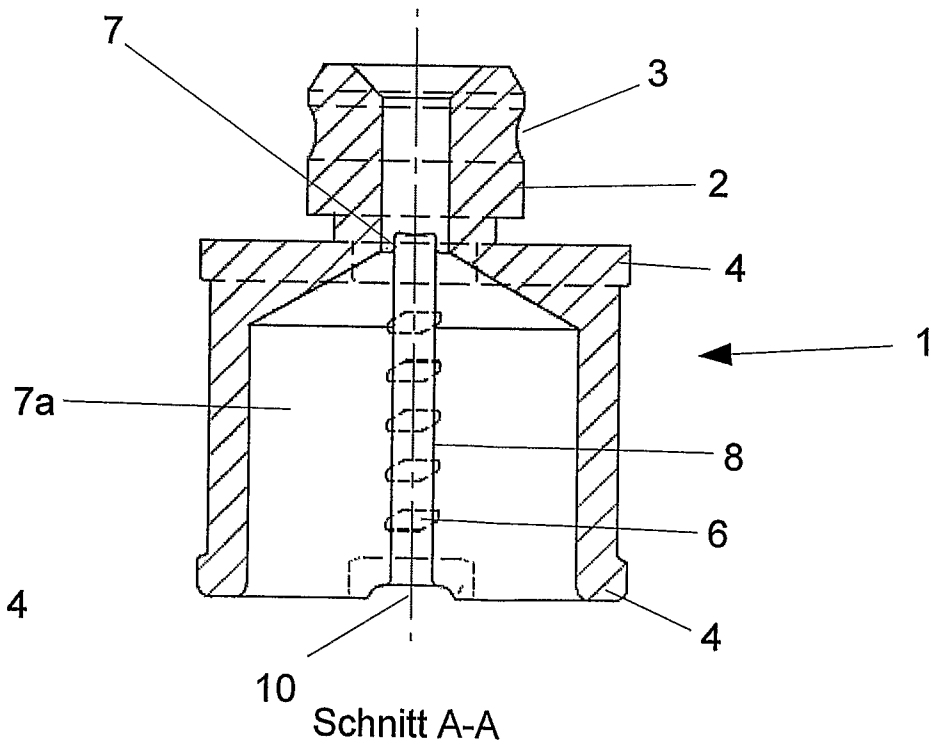


Fig. 4

4/22

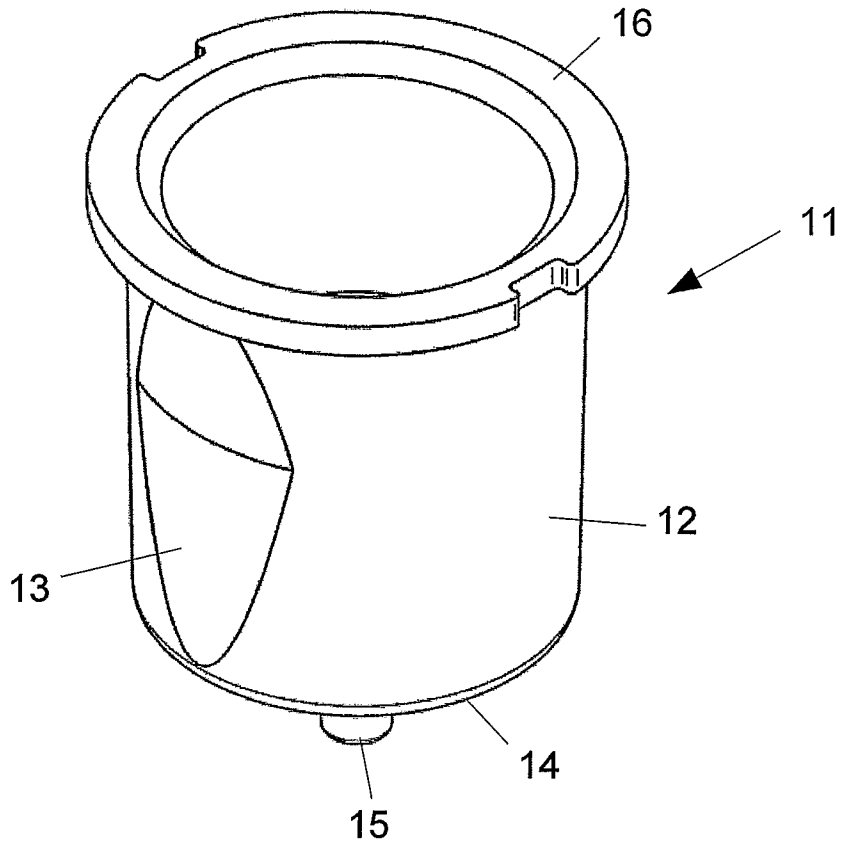


Fig. 5

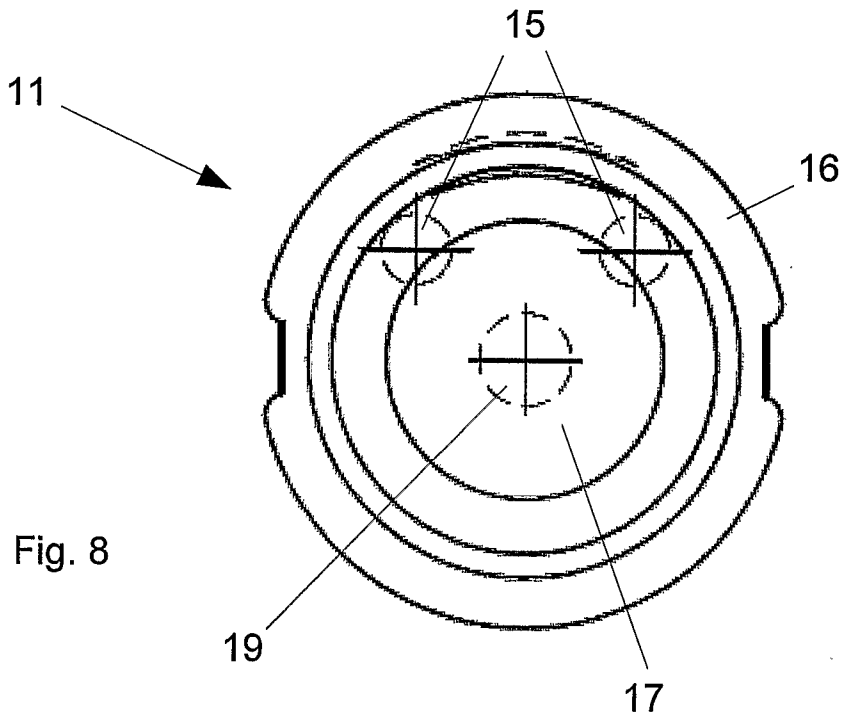


Fig. 8

5/22

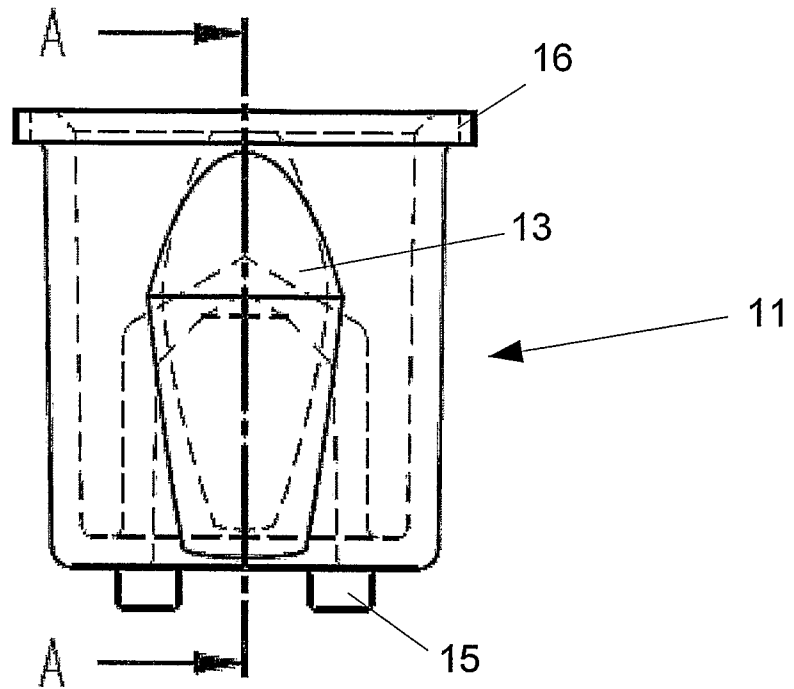


Fig. 6

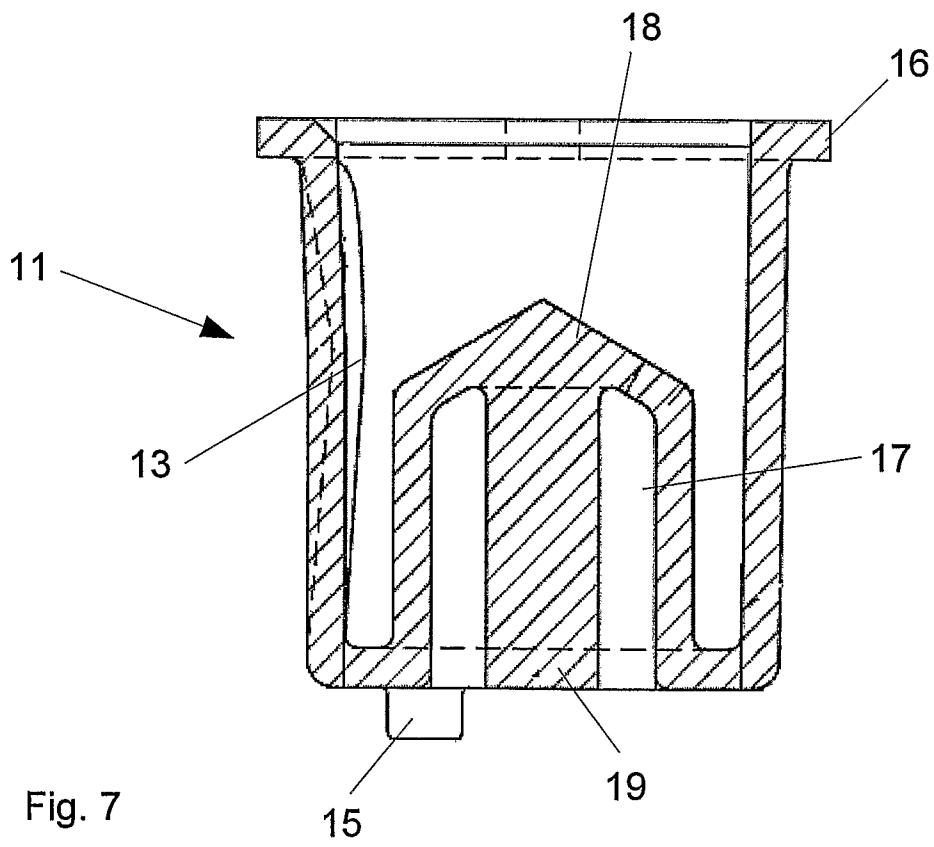


Fig. 7

6/22

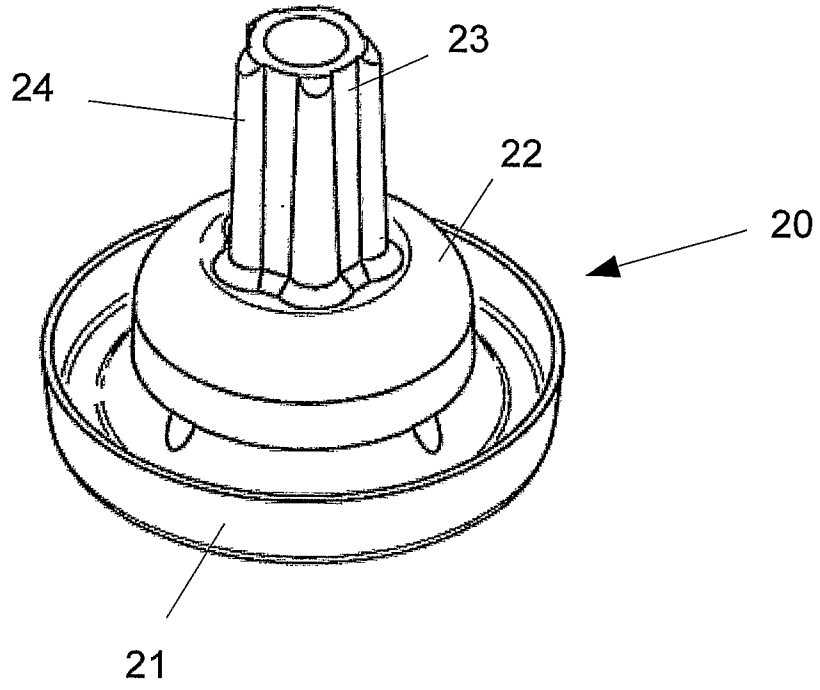


Fig. 9

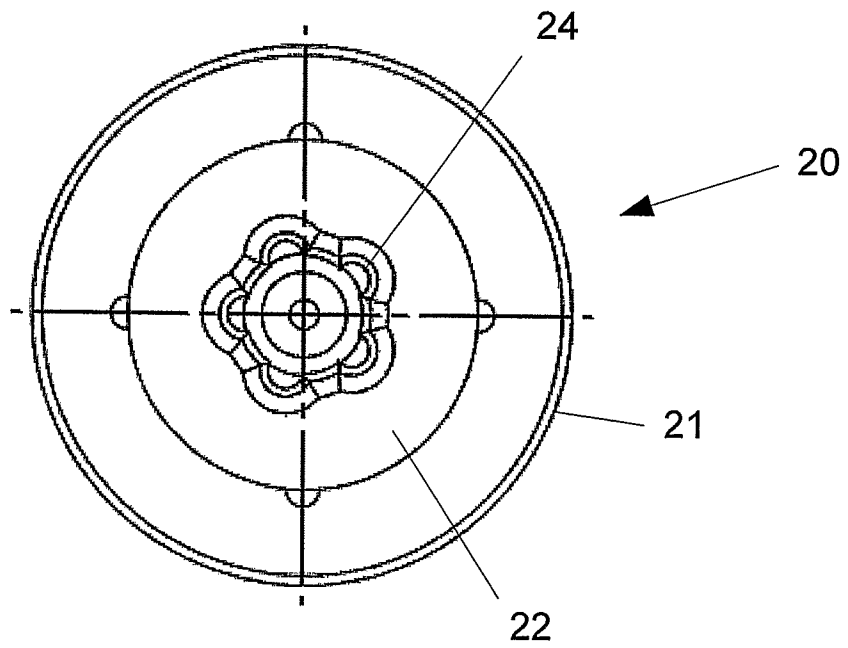


Fig. 13

7/22

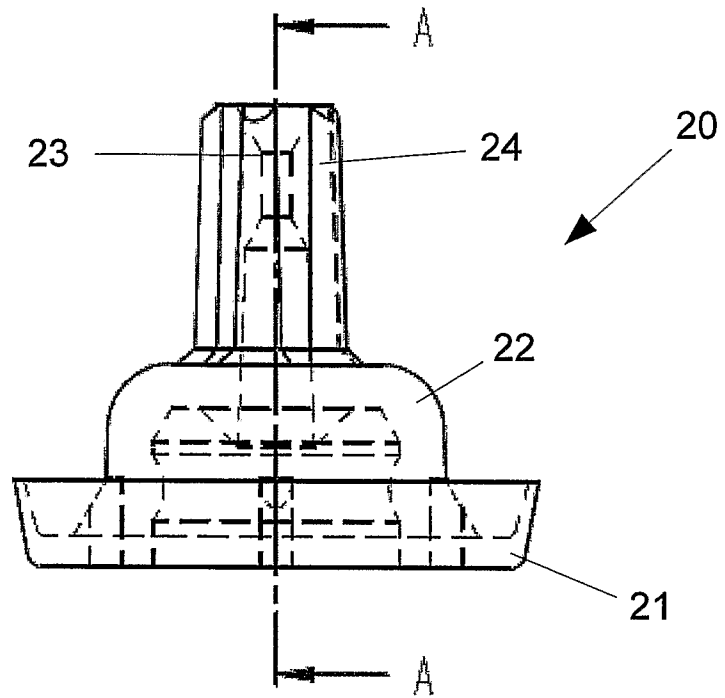


Fig. 10

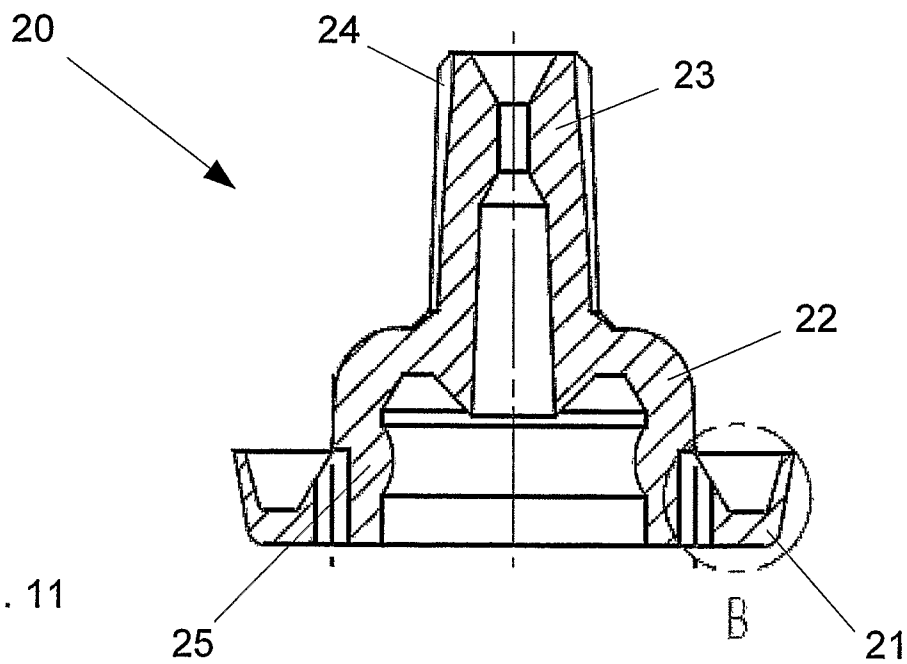


Fig. 11

8/22

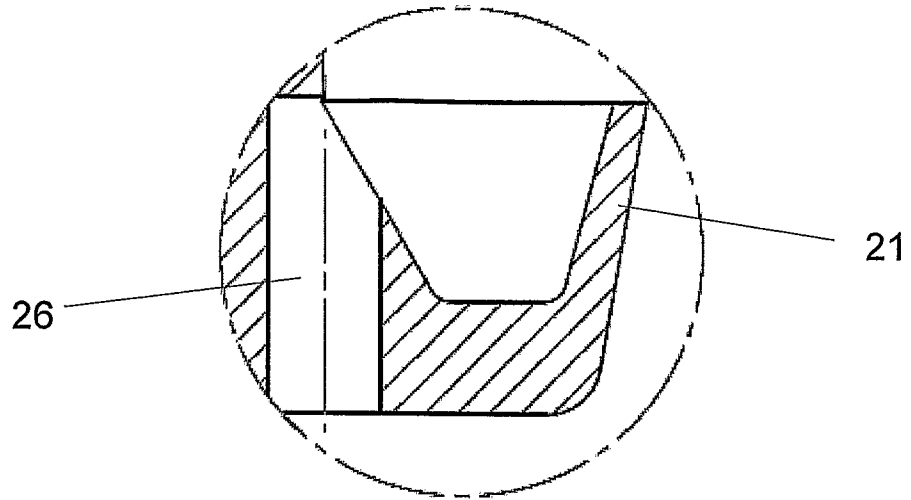


Fig. 12

Detail B

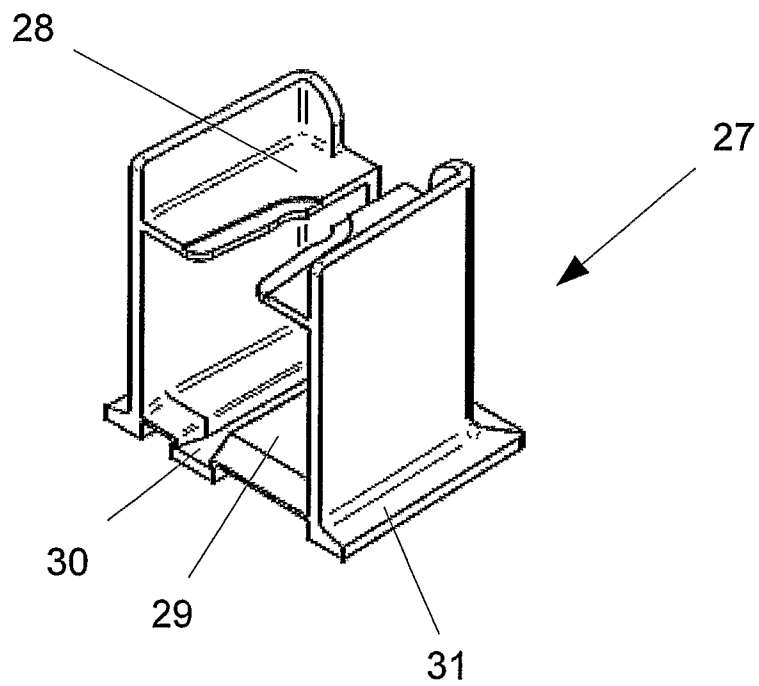


Fig. 14

9/22

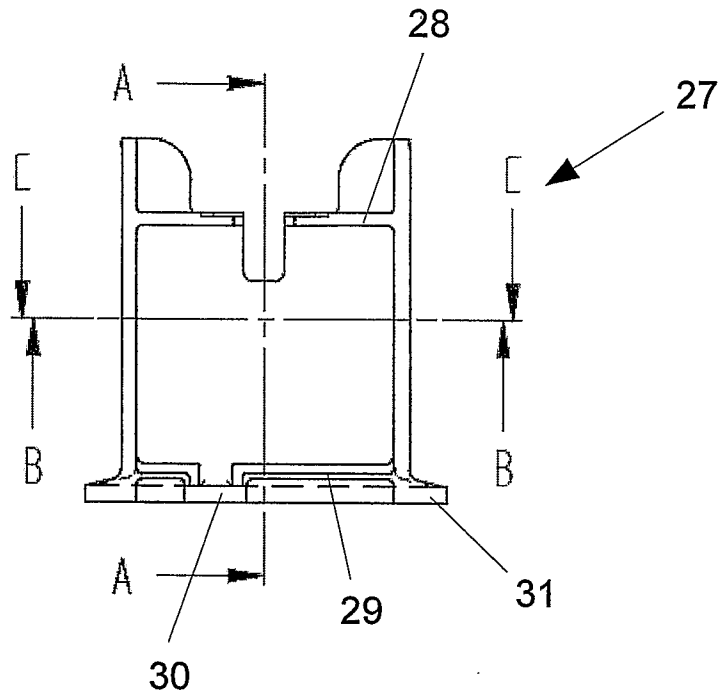


Fig. 15

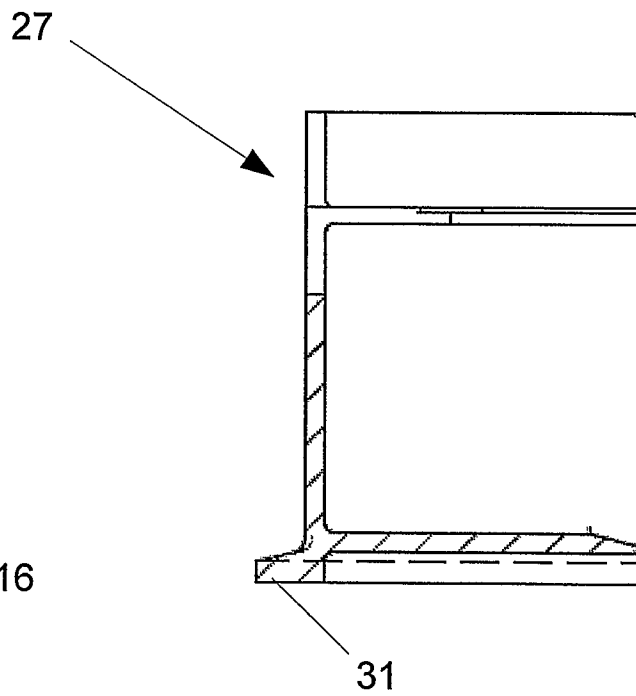


Fig. 16

10/22

Fig. 17

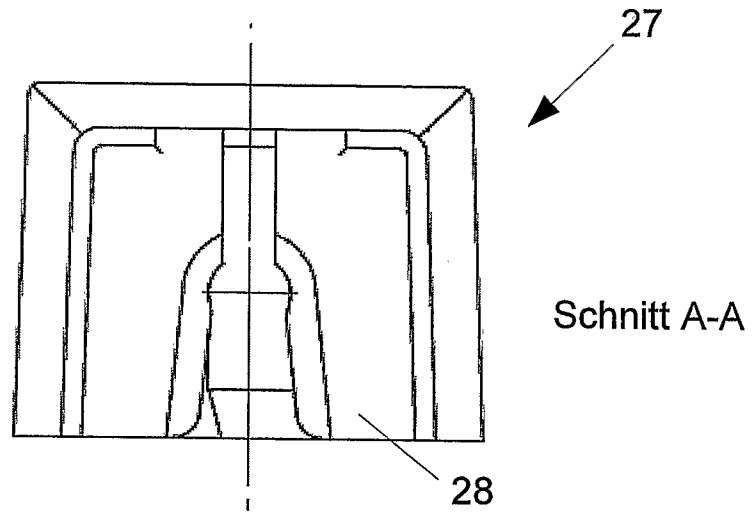


Fig. 18

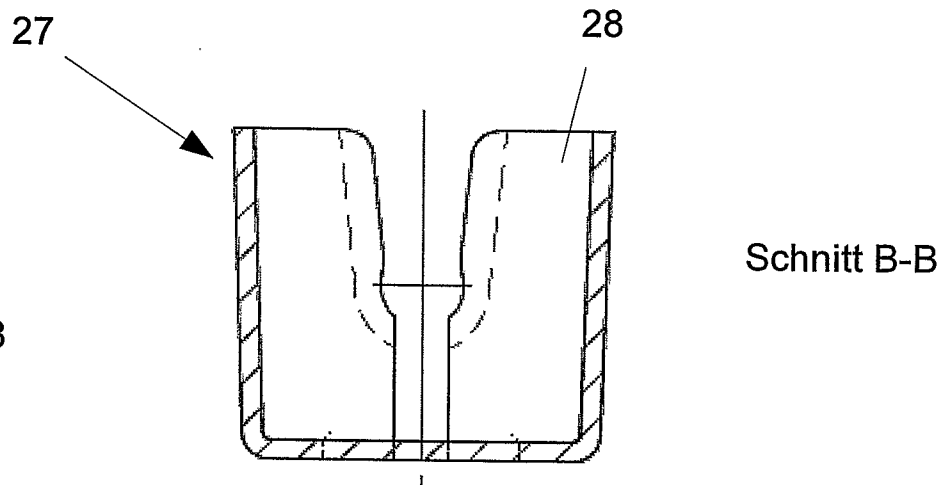
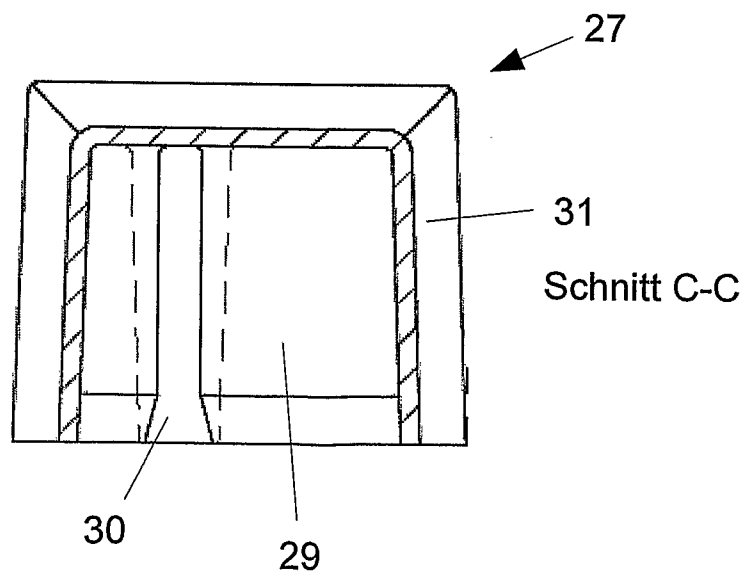


Fig. 19



11/22

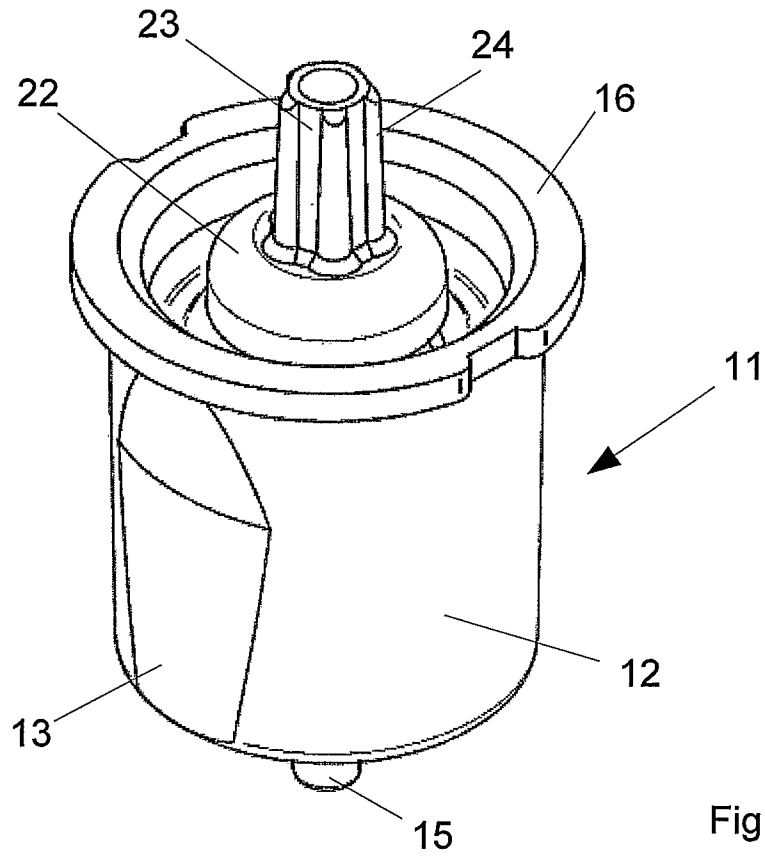
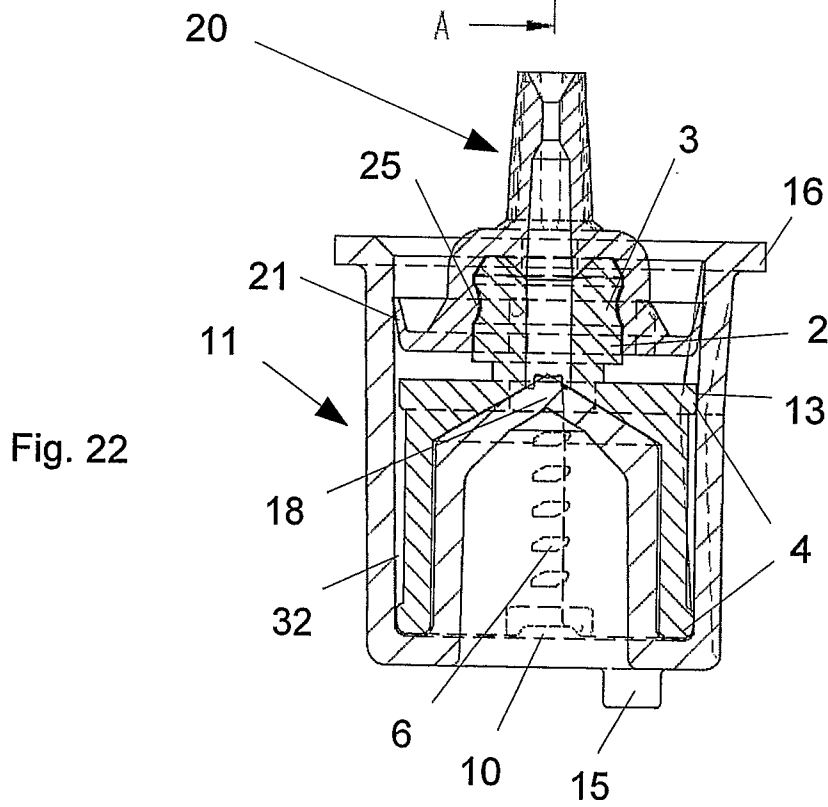
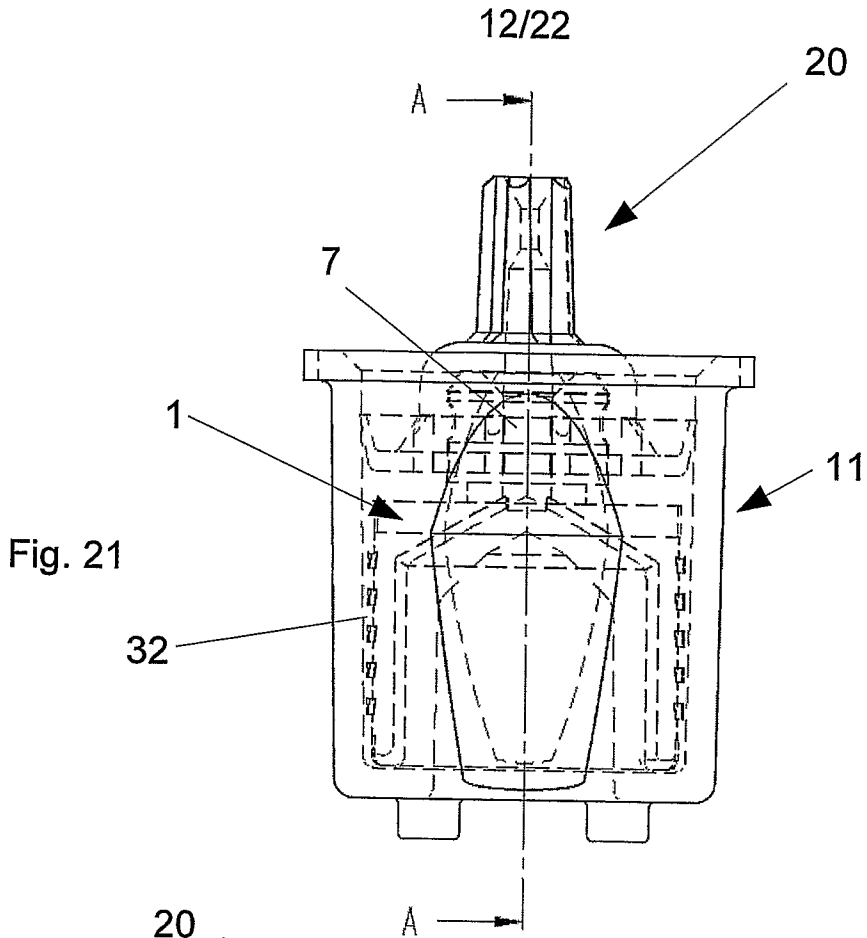


Fig. 20



Schnitt A-A

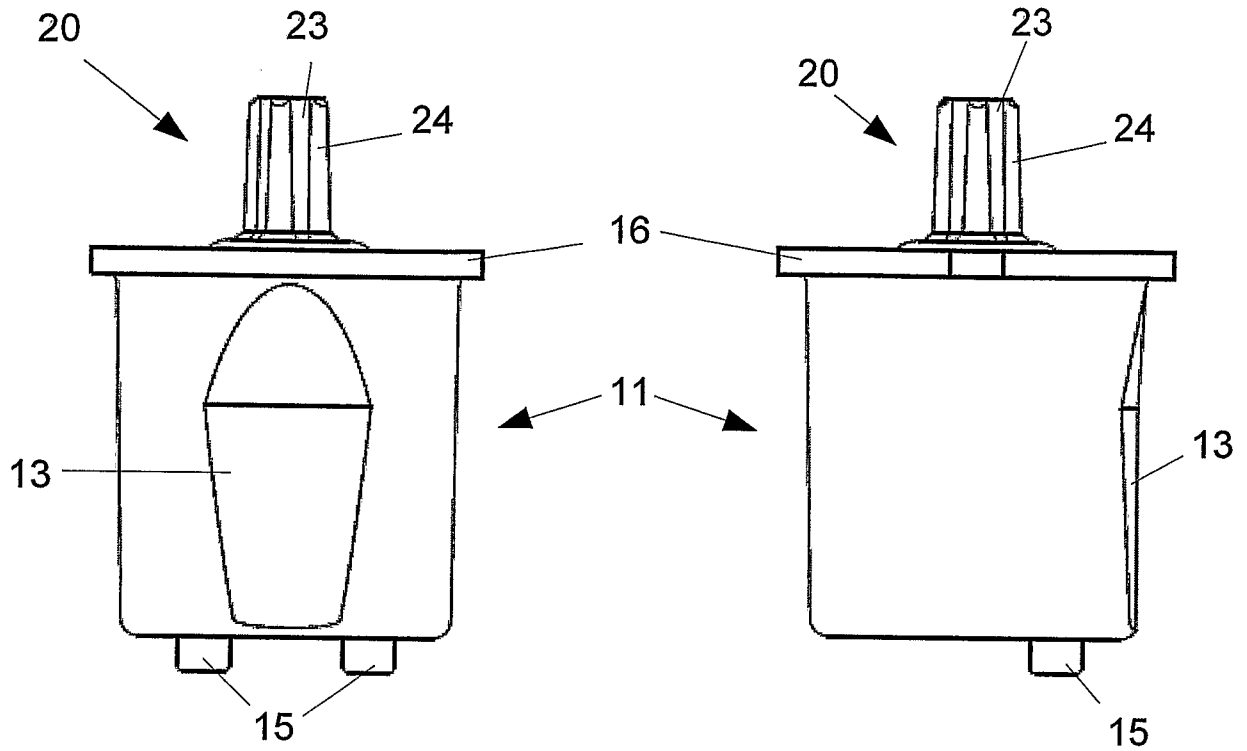


Fig. 23

Fig. 24

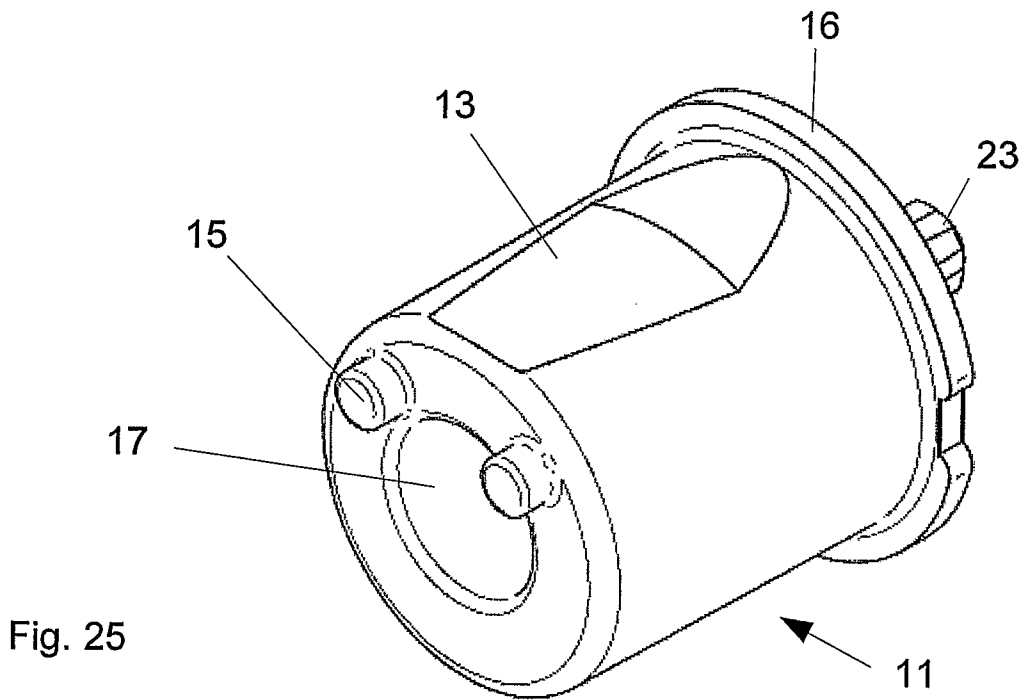


Fig. 25

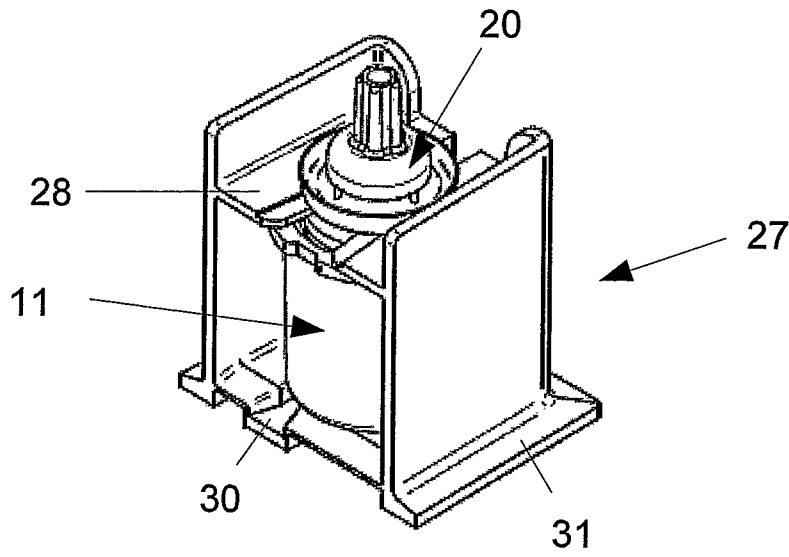


Fig. 26

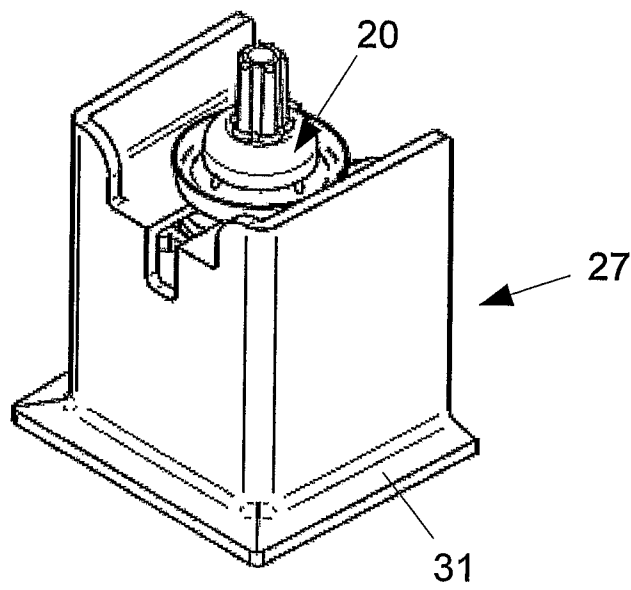


Fig. 27

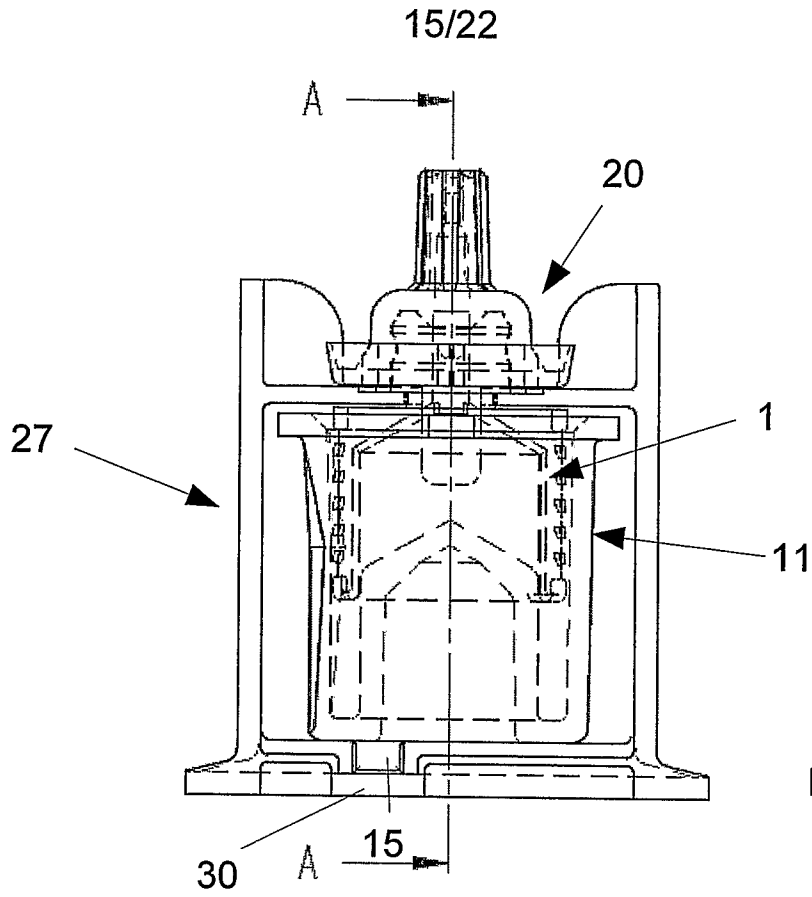


Fig. 28

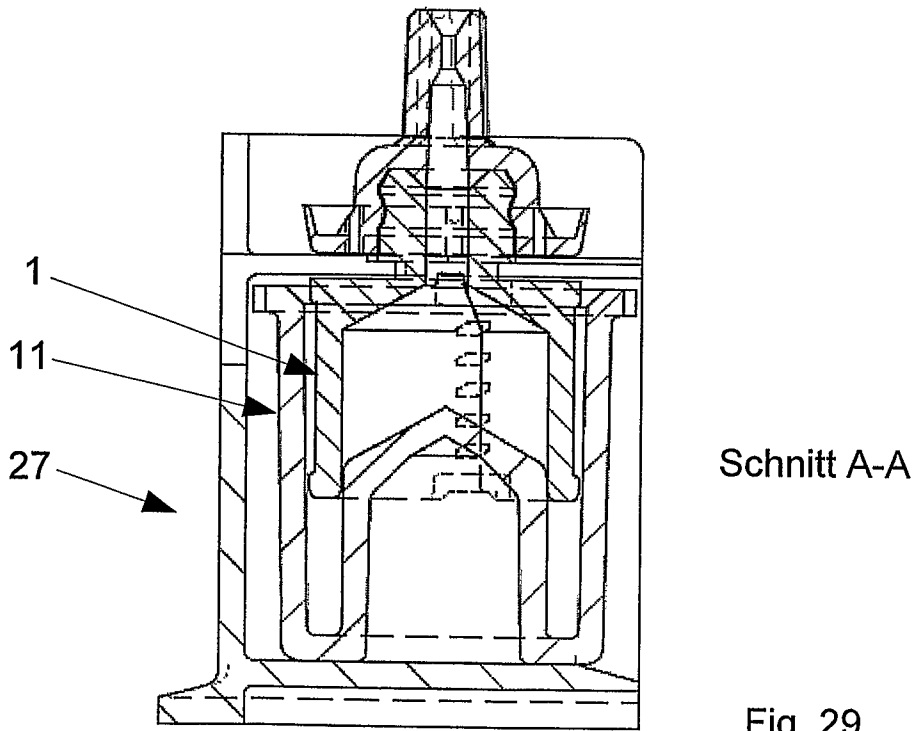


Fig. 29

16/22

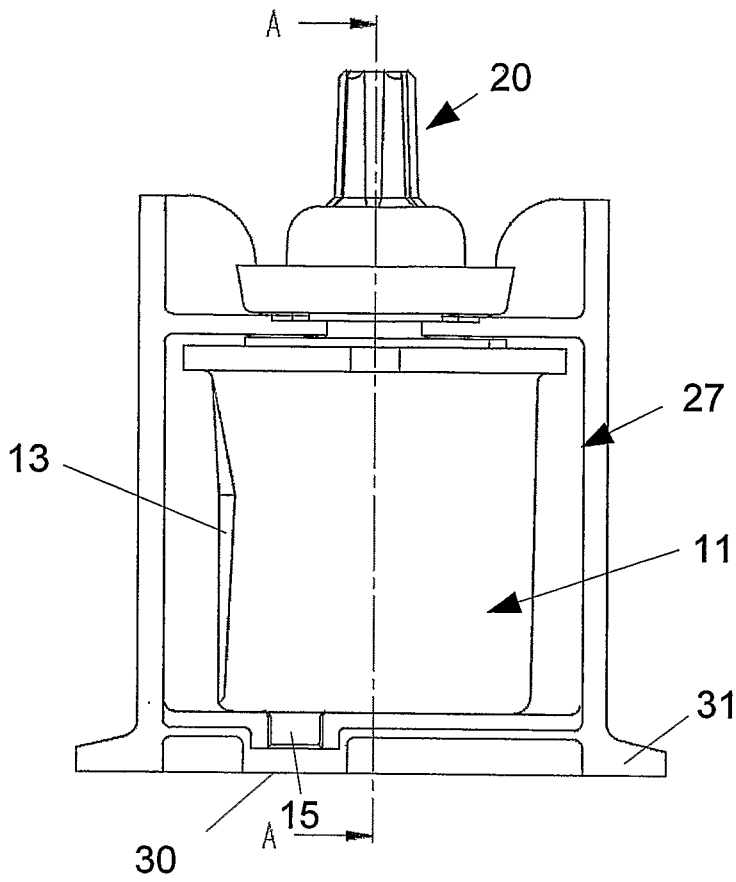


Fig. 30

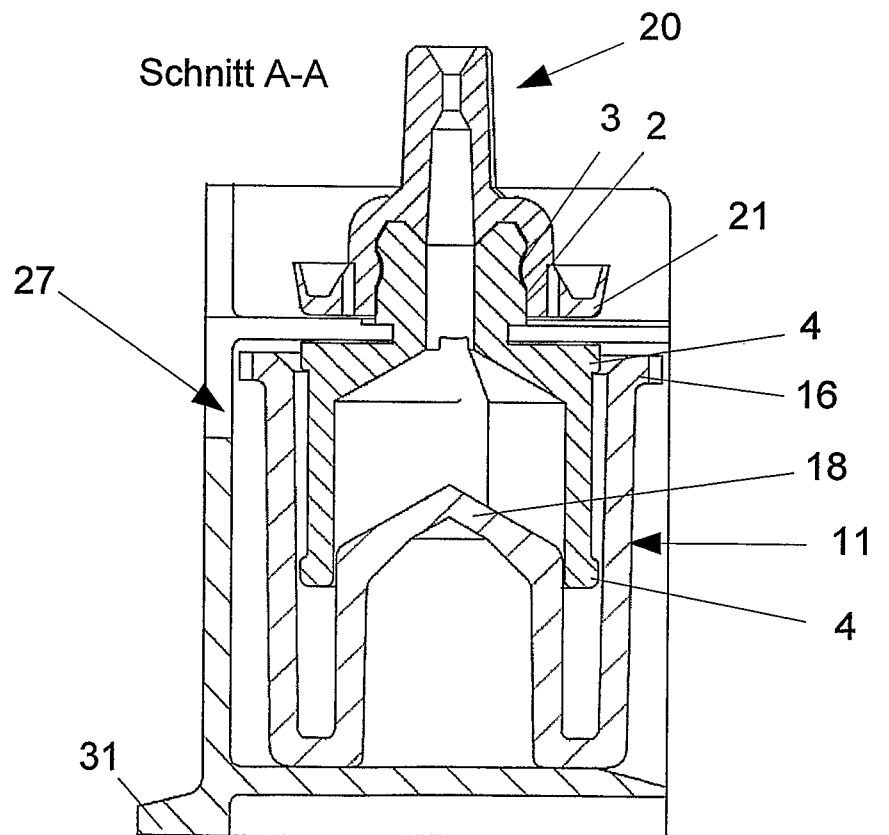


Fig. 31

17/22

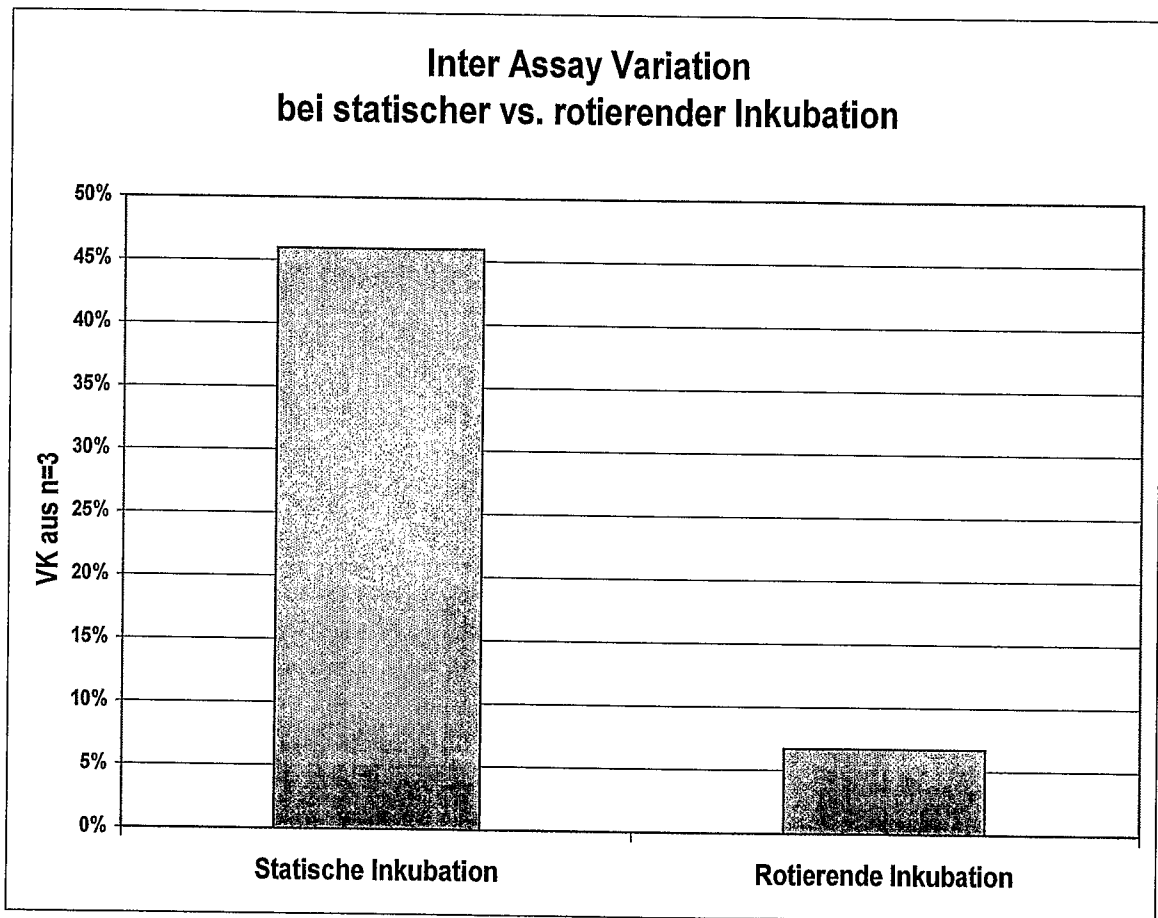


Fig. 32

18/22

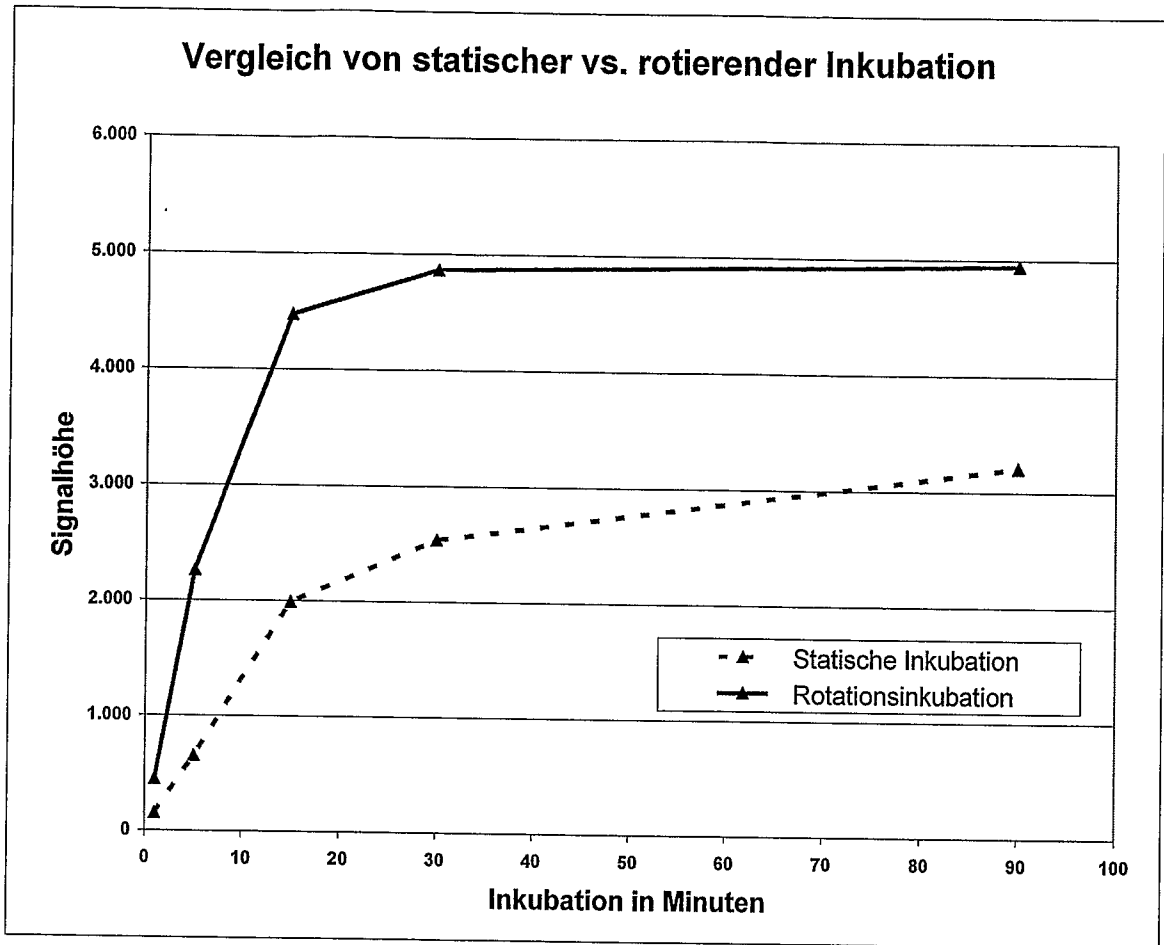


Fig. 33

19/22

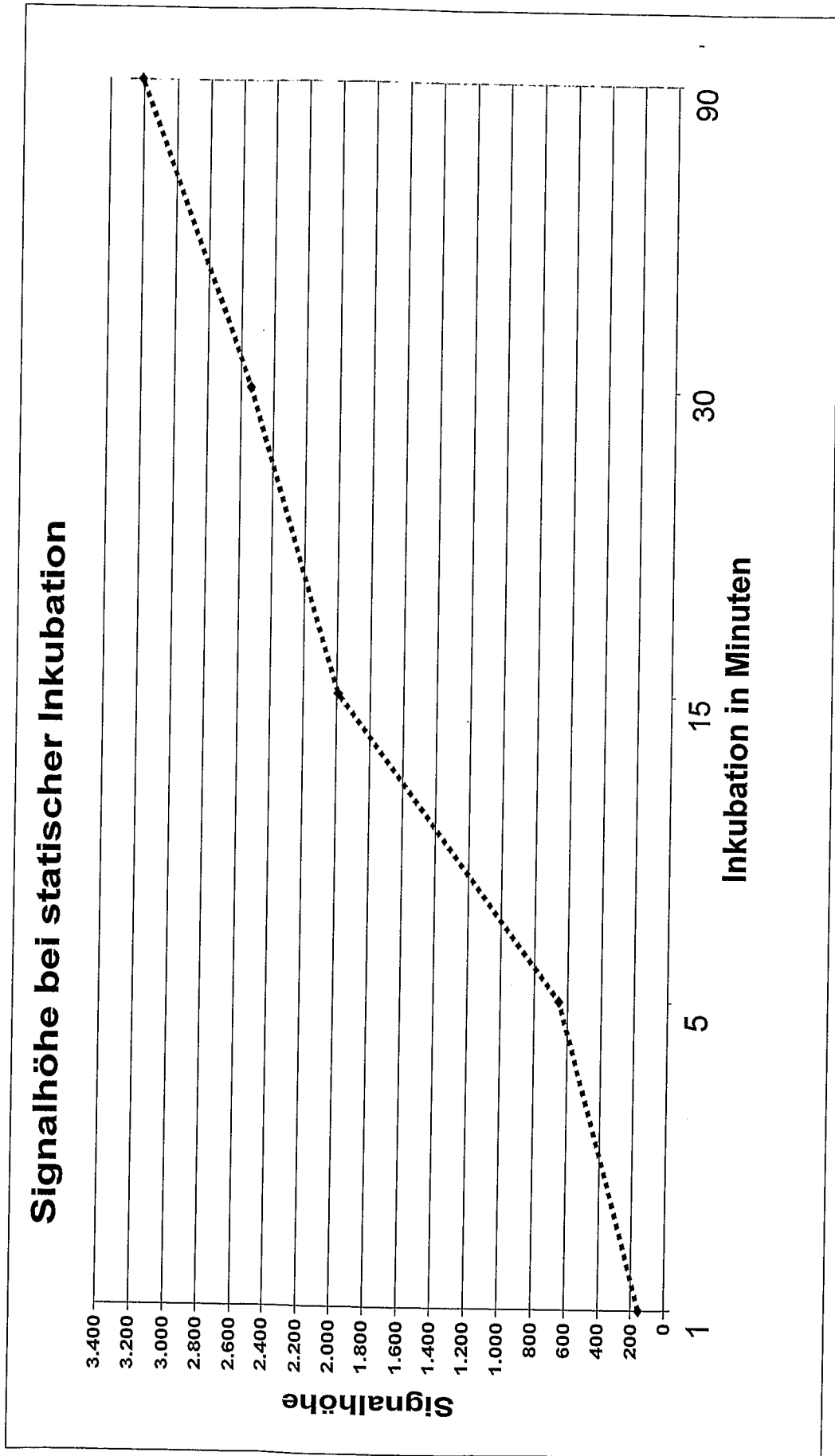


Fig. 34

20/22

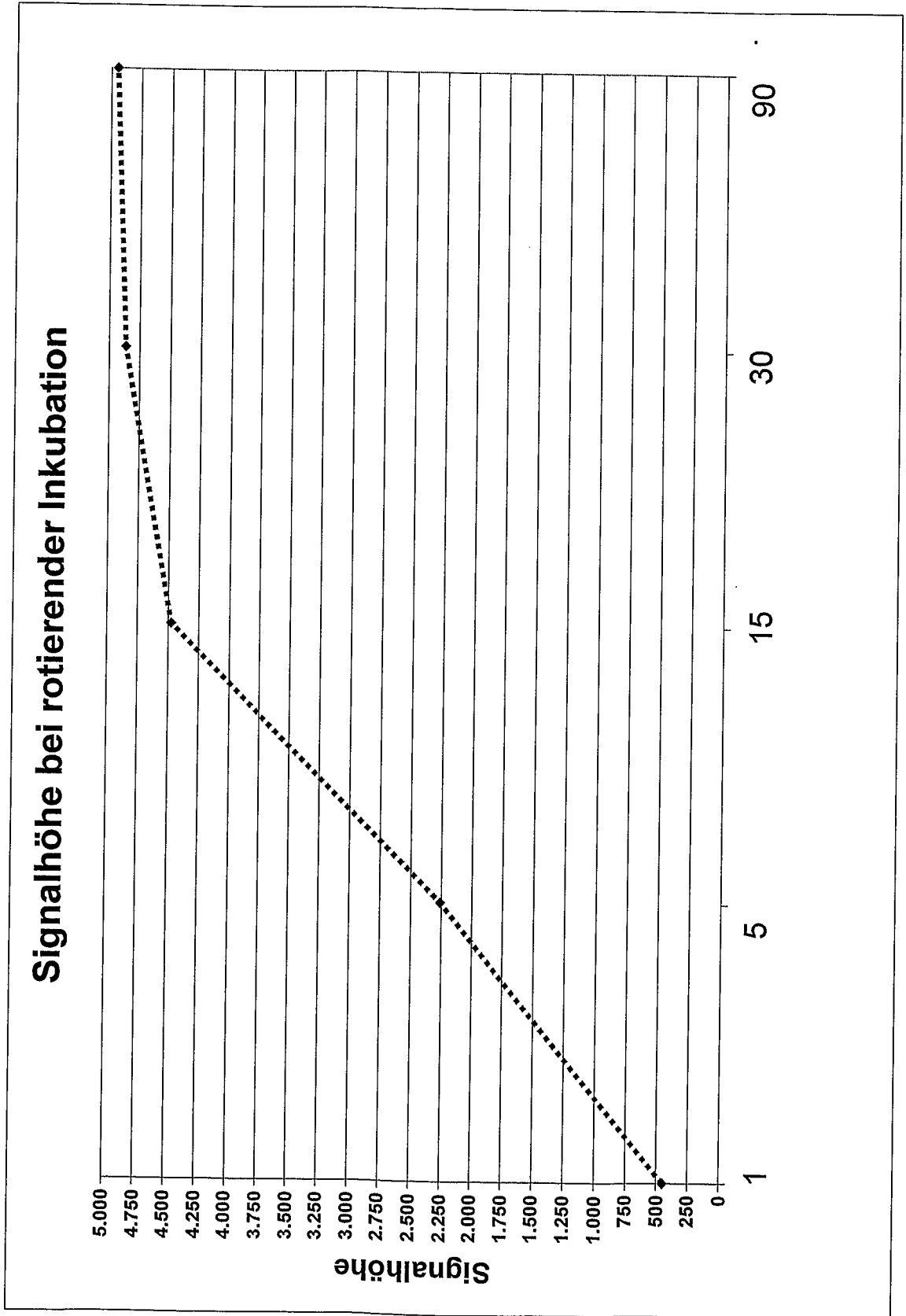


Fig. 35

21/22

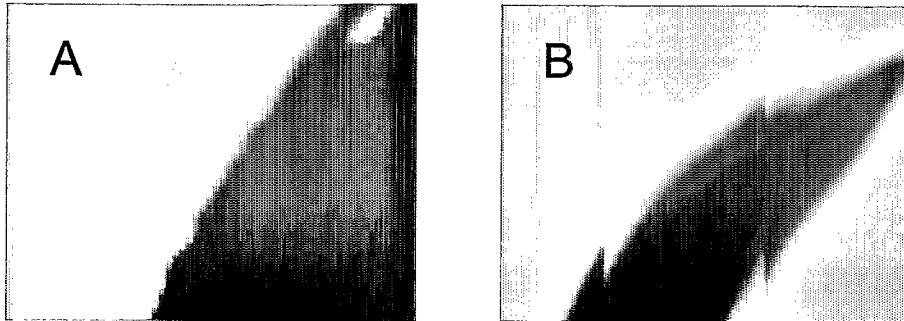


Fig. 36

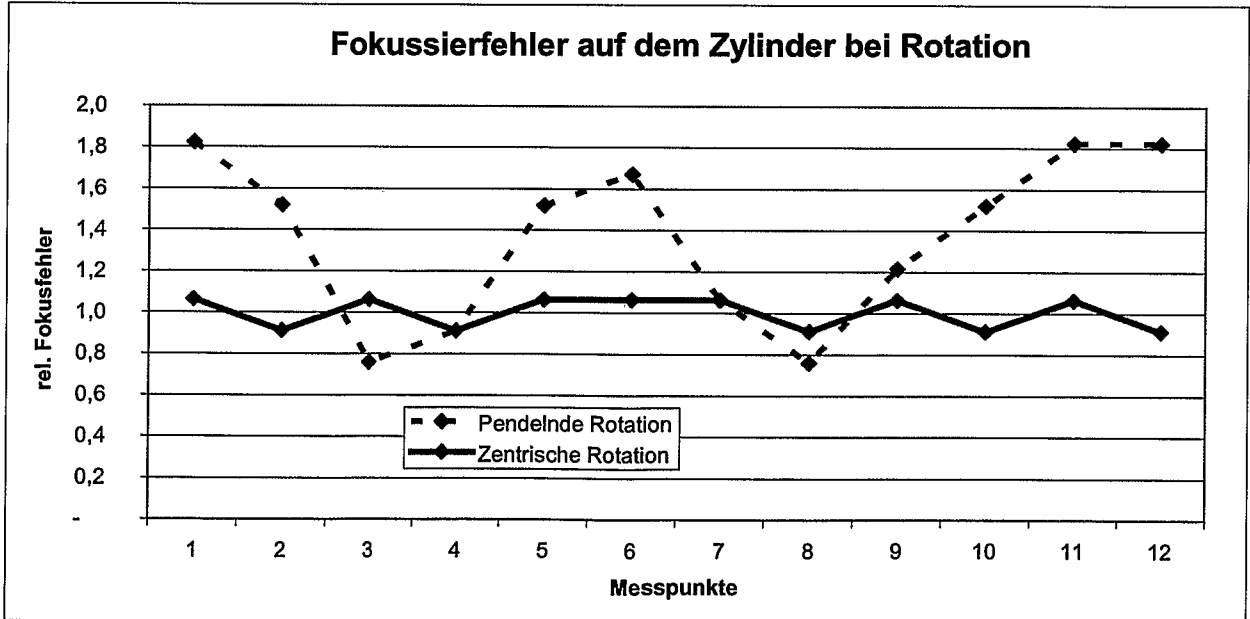


Fig. 37

22/22

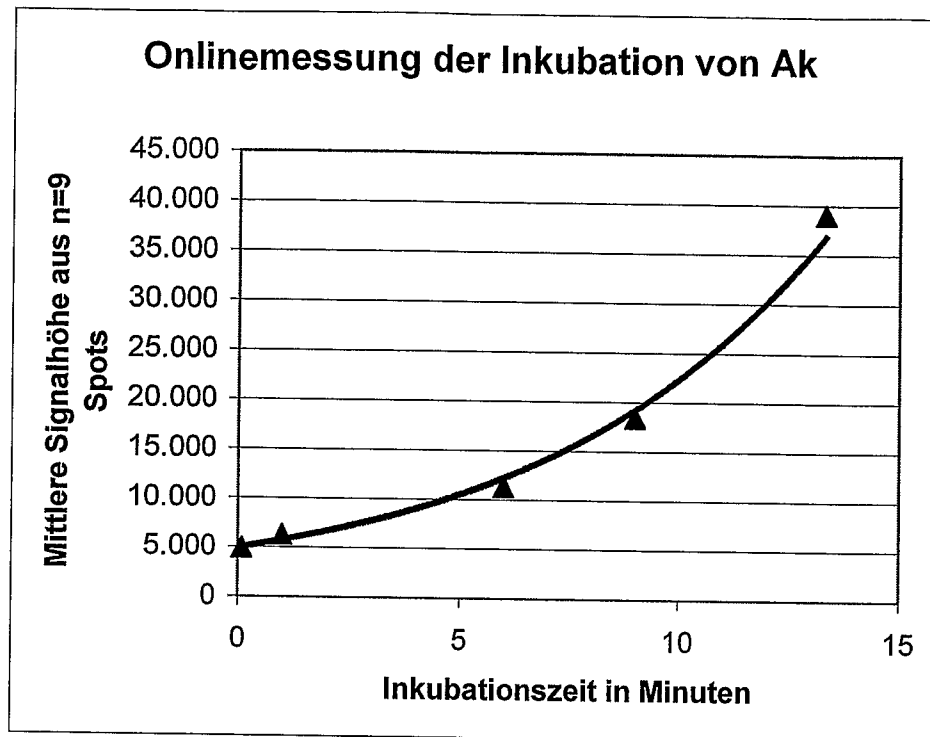


Fig. 38