



(10) **DE 10 2016 123 658 B4** 2021.10.07

(12) **Patentschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2016 123 658.6**
(22) Anmeldetag: **07.12.2016**
(43) Offenlegungstag: **07.06.2018**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **07.10.2021**

(51) Int Cl.: **G01N 1/40** (2006.01)
G01N 1/28 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

Innerhalb von neun Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**Technische Universität Dresden, 01069 Dresden,
DE**

(74) Vertreter:
**Sperling, Fischer & Heyner Patentanwälte, 01277
Dresden, DE**

(72) Erfinder:
**Schneider, Mandy, Dipl.-Ing., 01108 Dresden, DE;
Angermann, Erik, 01217 Dresden, DE; Lenk, Felix,
Dr.-Ing., 01159 Dresden, DE; Boschke, Elke, Dr.,
01705 Freital, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

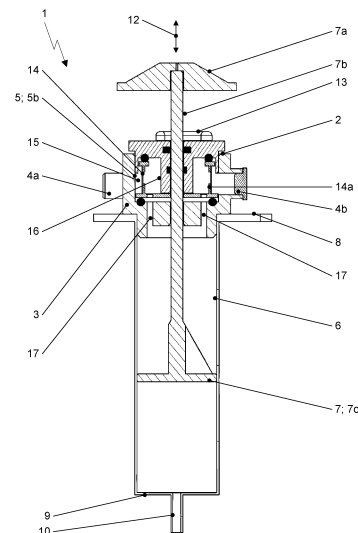
DE	41 04 649	C2
DE	10 2009 040 016	B4
DE	39 08 805	A1
DE	102 18 554	A1
DE	694 30 708	T2
DE	697 30 425	T2
DE	698 04 239	T2
US	4 373 535	A

(54) Bezeichnung: **Filtrationsvorrichtung und Verfahren zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien**

(57) Hauptanspruch: Filtrationsvorrichtung zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien, aufweisend:

- einen Hohlkörper als Behälter (6), in dem ein Kolben (7c) als vorderer Teil eines Stempels (7) in Richtung (12) einer Achse auf- und abgleiten kann,
- ein Filtermodul (2), das an einer Öffnung an einem hinteren Ende des Behälters (6) aufgesetzt und/oder befestigt ist, umfassend ein Gehäuse (3) sowie eine senkrecht stehende, das heißt mit ihrer Fläche in axialer Richtung (12), das heißt in Richtung der genannten Achse orientierte Membran (14), die innerhalb des Gehäuses (3) unter Ausbildung eines Spalts (15) zwischen der Membran (14) und einer Innenseite (5b) einer Seitenwand (5) des Gehäuses (3) angeordnet ist, wobei zumindest ein Teil (7b) des Stempels (7) durch das Filtermodul (2) in axialer Richtung führbar ist, sowie
- mindestens einen am Filtermodul (2) ausgebildeten Anschluss (4a) für mindestens einen Probenzulauf und gegebenenfalls einen weiteren am Filtermodul ausgebildeten Anschluss (4b) für einen Probenentnahmeport, dadurch gekennzeichnet, dass eine fluide Verbindung zwischen dem Anschluss (4a) für den Probenzulauf und dem Behälter (6) besteht, die durch den Spalt (15) und die Membran (14) verläuft, und dass durch eine axiale Bewegung des Stempels (7) ein Unterdruck im Behälter (6) erzeugbar ist, der es ermöglicht, eine Probe vom Spalt (15) unter Zu-

rückhaltung partikulärer Bestandteile durch die im Filtermodul (2) senkrecht eingebaute Membran (14) zu ziehen.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Filtrationsvorrichtung zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien. Diese Filtrationsvorrichtung enthält als wesentlichen Bestandteil ein miniaturisiertes Filtrationsmodul für die Anreicherung biogener Proben. Des Weiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Anreicherung und nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien.

[0002] Auf molekularer Diagnostik basierende Anwendungen zur patientennahen Diagnostik, zum Beispiel bei der häuslichen Pflege, sogenannten Home-Care-Anwendungen, und für Anwendungen in Arztpraxen geeignete Testsysteme gewinnen mehr und mehr an Bedeutung. Werden flüssige Proben, wie zum Beispiel Urin, untersucht, müssen die nachzuweisenden Targets zunächst von übrigen Probenbestandteilen abgetrennt und möglichst weit aufkonzentriert werden, um weiterführende Analysen zu ermöglichen beziehungsweise zu vereinfachen. Als Targets werden im Rahmen dieser Erfindung Zielzellen und Zielmoleküle bezeichnet. Oft besteht die Notwendigkeit, die Targets während der nachfolgenden Schritte weiter zu prozessieren, wie beispielsweise durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Gängig ist in kleinem Maßstab das Arbeiten mit Membranfiltern mit Flachmembranen oder unter Verwendung von gepackten Säulen als Tiefenfilter, wobei das Anlegen eines Vakuums beziehungsweise der Anschluss einer Pumpe erforderlich sind.

[0003] Die bisher bekannten, kommerziell etablierten Methoden weisen zahlreiche Nachteile auf. So kann bei Verwenden von Membranfiltern mit Flachmembranen ein schnelles Verblocken der Membranen und damit ein begrenzter Durchgang an Probe auftreten. Werden dagegen gepackte Säulen als Tiefenfilter verwendet, kann zwar theoretisch nach dem Prinzip der Größen-Ausschlusschromatographie gearbeitet werden, allerdings lassen sich die Targets für nachfolgende Prozessschritte nicht oder nur sehr schwer eluieren. Zudem sind Geräte, wie Zentrifugen oder Vakuumpumpen, nötig.

[0004] Der Gegenstand der Erfindung dient der Anreicherung von Mikroorganismen oder anderen biogenen Substanzen, zum Beispiel Zellen. Dabei sollen moderne Routinen gezielt so miteinander verknüpft werden, dass sich das Volumen der zu analysierenden Proben vergrößern lässt und sich damit - bei zunehmender Zuverlässigkeit der gewonnenen Ergebnisse - die Nachweisgrenzen herabsetzen lassen.

[0005] In der DE 698 04 239 T2 sind ein Verfahren und ein Apparat zur Durchmischung und Abscheidung von Partikel-Material aus einer flüssigen Probe beschrieben. Dabei wird ein Verfahren zur An-

sammlung eines Monolayers an Zellen zur mikroskopischen Betrachtung gelehrt.

[0006] Aus der DE 10 2009 040 016 B4 ist eine Vorrichtung zur Applikation von fluidalen Medikamenten bekannt, umfassend ein zumindest zweiteiliges gegeneinander verdrehbares Gehäuse mit mehreren Anschlüssen und mindestens einem Flüssigkeitsaufnahmeelement, wobei ein Medikament über das Flüssigkeitsaufnahmeelement zumindest aus einem ersten Vorratsbehälter entnehmbar und ein zweiter Behälter über eine Schlauchverbindung befüllbar ist und wobei wechselweise ein erster Durchlass mit einem zweiten Durchlass verbindet, parallel ein dritter Durchlass sperrbar und dabei eine Exposition von Flüssigkeit in die Umgebung verhindert wird. Bei der Vorrichtung handelt es sich zum Beispiel um ein so genanntes Drei-Wege-Ventil, welches die Flussrichtung einer Flüssigkeit von einem Vorratsbehälter zunächst in eine Spritze und von der Spritze über eine Schlauchverbindung und einen Anschlussadapter in einen Infusionsbeutel gestattet. Ferner ist an die Vorrichtung eine Filtereinheit angeschlossen, welche das Ansaugen von Luft durch die Spritze ermöglicht. Die angesaugte Luft dient dazu, mit Hilfe der Spritze die Luft in den Vorratsbehälter zu drücken, damit in dem Vorratsbehälter ein Überdruck entsteht.

[0007] In der DE 41 04 649 C2 ist eine Vorrichtung zur Injektion eines Fluids in einem Aufnahmebehälter beschrieben. Ein Aufnahmebehälter enthält einen mit Fluid vollständig gefüllten Aufnahmeraum, in den hinein ein Injektionsfluid injiziert werden soll. Hierzu ist eine Injektionseinheit vorgesehen, die eine Spritze enthält, deren Nadel durch eine Membran des Aufnahmebehälters hindurchgestochen werden kann. Zusätzlich weist die Injektionseinheit eine zweite Nadel auf, die durch eine weitere Membran in einen Rücklaufraum des Aufnahmebehälters vorgeschoben werden kann. Die zweite Nadel ist an einem Schieberohr befestigt, das mit der Spritze durch eine Kopplungsvorrichtung gekoppelt ist. Beide Nadeln werden gleichzeitig in den Aufnahmebehälter vorgeschoben. Dann wird durch Bewegen des Spritzenkolbens die Spritze ausgedrückt. Das aus dem Rücklaufraum verdrängte Flüssigkeitsvolumen gelangt durch das Schieberohr in den rückwärtigen Zylinderraum, dessen Volumen sich in dem Maße vergrößert, in dem Injektionsfluid ausgestoßen wurde, abzüglich des Volumens der Kolbenstange. Der Flüssigkeitsaustausch wird unterstützt durch die Saugwirkung des entstehenden Unterdruckes, welcher durch das Absenken des Spritzenkolbens entsteht. Das Fluid der Injektionsvorrichtung ist gegen die Umgebung dicht abgeschlossen.

[0008] In der US 4 373 535 A ist eine Spritzenanordnung offenbart, umfassend:

- einen röhrenförmigen Körper, der an einem Ende offen ist und zur Aufnahme einer Injektionsnadel an seinem anderen Ende ausgelegt ist;

- einen Kolben, dessen eines Ende durch das offene Ende in den rohrförmigen Körper eingeführt werden kann, wobei der Kolben einen länglichen Durchgang für den Luftstrom durch ihn aufweist;

- Mittel zur Bildung einer fluiddichten Abdichtung zwischen der Außenfläche des Kolbens und der Innenfläche des rohrförmigen Körpers;

- eine luftdurchlässige Filtermembran, die sich über den Durchgang neben dem einen Ende des Kolbens erstreckt; und

- Ventilmittel, die sich über den Durchgang zwischen der Membran und dem offenen Ende des rohrförmigen Körpers erstrecken, um selektiv den Durchgang von Luft durch den Durchgang zu ermöglichen.

[0009] Die DE 102 18 554 A1 beschreibt ein Reinigungsbehältnis sowie eine Aufreinigungsverfahren und ein Verfahren zur Aufreinigung von Flüssigkeiten und/oder Abtrennung einer oder mehrerer Substanzen aus einer Flüssigkeit, insbesondere zur automatisierten Isolierung und Reinigung von Nukleinsäuren. Das Reinigungsbehältnis umfasst hierbei ein Behältnis, das ein Einlass-Auslass-Element aufweist. Ferner ist in dem Einlass-Auslass-Element des Reinigungsbehältnisses oder in dem Behältnis des Reinigungsbehältnisses nahe dem Einlass-Auslass-Element ein Filterelement angeordnet sowie in dem Behältnis auf der dem Einlass-Auslass-Element abgewandten Seite des Filterelements Reinigungsmittel angeordnet. Die aufzureinigende Flüssigkeit wird durch das Einlass-Auslass-Element und durch das Filterelement in das Behältnis eingebracht, um dort mit dem Reinigungsmittel in Kontakt zu kommen. Anschließend wird die gereinigte Flüssigkeit durch das Filterelement und durch das Einlass-Auslass-Element wieder nach außen abgegeben.

[0010] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, ein für Anwendungen bei der patientennahen Labordiagnostik oder als Diagnostiksystem für zu Hause geeignetes einfaches Testsystem bereitzustellen, das unkompliziert zu handhaben ist und ohne eigene Stromversorgung, zum Beispiel für das Anschließen einer Vakuumpumpe, auskommt.

[0011] Die Aufgabe der Erfindung wird durch eine Filtrationsvorrichtung zur Anreicherung von Targets und nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien mit den Merkmalen gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben.

[0012] Es handelt sich dabei um eine Filtrationsvorrichtung zur Anreicherung von Targets und nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien, aufweisend:

- einen Hohlkörper als Behälter, in dem ein Kolben als vorderer Teil eines Stempels in Richtung einer Achse auf- und abgleiten kann,

- ein Filtermodul, das an einer Öffnung an einem hinteren Ende des Behälters aufgesetzt und/oder befestigt ist, umfassend ein Gehäuse sowie eine senkrecht stehende, das heißt mit ihrer Fläche in axialer Richtung, das heißt in Richtung der genannten Achse orientierte Membran, die innerhalb des Gehäuses unter Ausbildung eines Spalts zwischen der Membran und einer Innenseite einer Seitenwand des Gehäuses angeordnet ist, wobei zumindest ein Teil des Stempels durch das Filtermodul in axialer Richtung führbar ist, sowie

- mindestens einen am Filtermodul ausgebildeten Anschluss für einen Probenzulauf sowie gegebenenfalls einen weiteren am Filtermodul ausgebildeten Anschluss in Form eines Probenentnahmeports.

[0013] Wird ein Probenentnahmeport benötigt, sind am Filtermodul mindestens zwei Anschlüsse ausgebildet, mindestens einer für einen Probenzulauf sowie mindestens ein Probenentnahmeport.

[0014] Erfindungsgemäß besteht eine fluide Verbindung zwischen dem Anschluss und dem Behälter, die durch den Spalt und die Membran verläuft, wobei durch eine axiale Bewegung des Stempels ein Unterdruck im Behälter erzeugbar ist, der es ermöglicht, eine Probe vom Spalt unter Zurückhaltung partikulärer Bestandteile durch die im Filtermodul senkrecht eingebaute Membran zu ziehen und in dem Zwischenraum zwischen Filtermodul und Stempel einzuschließen.

[0015] Der Behälter und/oder die Filtereinheit kann/können beispielsweise hohlzylindrisch oder mit quadratischen oder rechteckigen Seitenflächen ausgeführt sein. Der Kolben mit dem Stempel wird demnach der Geometrie des Behälters, in dem die Filtereinheit eingesetzt ist und der Stempel geführt wird, angepasst.

[0016] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist an einer hinteren Stirnseite des Filtermoduls zumindest ein mit dem Spalt durch einen Zulauf fluidtechnisch verbundener Blister angeordnet, der mit Reagenzien befüllbar ist, die dem Spalt über den Zulauf zugeführt werden können.

[0017] Das Filtermodul umfasst vorteilhafterweise zusätzlich zum Gehäuse einen Deckel, mit dem das Gehäuse zu einer hinteren Stirnseite hin verschließbar ist und dessen innerer, im Gehäuse aufzunehmender

mender Teil eine Geometrie aufweist, bei der nach dem Verschließen des Gehäuses mit dem Deckel zwischen dem Gehäuse und dem Deckel Zwischenräume und/oder Kanäle ausgebildet sind, über die die fluide Verbindung vom Anschluss bis zum Behälter wenigstens teilweise verläuft. Der mindestens eine Blister ist vorteilhafterweise auf der nach außen, das heißt nach hinten, weisenden Seite des Deckels an der hinteren Stirnseite des Filtermoduls platziert. Innerhalb des Deckels ist vorzugsweise mindestens eine Dichtung, vorzugsweise in Form eines Dichtringes, integriert, durch die zumindest ein Teil des Stempels axial führbar ist.

[0018] Vorteilhafterweise sind allgemein zwischen Teilen des Filtermoduls und der Membran Dichtungen ausgebildet, die für eine Abdichtung der Membran sorgen, derart, dass die fluide Verbindung vom Anschluss für den Probenzulauf zum Behälter in dem abgedichteten Bereich ausschließlich über die Membran verläuft.

[0019] Der Stempel ist vorteilhaft derart ausgebildet, dass durch eine axiale Bewegung des Stempels durch einen Teil des Stempels, vorzugsweise den Stempelgriff, ein Druck auf den Blister ausgeübt werden kann, der geeignet ist, im Blister enthaltene Reagenzien dem Spalt zuzuführen.

[0020] Gemäß einer weiteren, besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung verjüngt sich das Gehäuse, das zum Beispiel hohlzylindrisch oder mit quadratischen oder rechteckigen Seitenflächen ausgebildet sein kann, stufenförmig. Das heißt, dass ein breiterer Bereich, zwischen dessen Innenseite und der Membran der Spalt ausgebildet ist, in einen schmaleren Bereich übergeht. Beide Bereiche sind dabei durch eine senkrecht zur axialen Richtung verlaufende Wand der Stufe verbunden, wobei eine Außenseite der senkrecht zur Achse verlaufenden Wand der Stufe zumindest teilweise als Auflagefläche für das Aufsetzen des Filtermoduls auf das Ende des Behälters vorgesehen ist und eine Innenseite dieser Wand zumindest teilweise als senkrecht zur Membran ausgerichtete Begrenzung, vorzugsweise als Teil einer Stützstruktur der Membran, im Folgenden Membranstützstruktur genannt, für den durch den Spalt gebildeten Raum vorgesehen ist.

[0021] Die Membran ist gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ringförmig ausgebildet, wobei die Innenseite der hohlzylindrisch ausgebildeten Seitenwand und die ringförmige Membran konzentrisch angeordnet sind.

[0022] Gemäß einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist der Anschluss an der Außenseite der Seitenwand des Gehäuses ausgebildet, wobei der Anschluss vorzugsweise ein Luer-Anschluss ist. Der gegebenenfalls vorhandene weitere Anschluss, der

Probenentnahmeport, ist verschlossen und kann für die Entnahme einer Probe geöffnet werden.

[0023] In einem gemäß der Erfindung ausgebildeten Filtermodul kann die Anreicherung der Targets erfolgen. Das die Probe enthaltende Gefäß kann zum Beispiel über einen Zulaufstutzen seitlich über einen Luer-Anschluss an das Filtermodul angeschlossen werden.

[0024] Wie bereits erwähnt, ist das Filtermodul mit einem in der Geometrie an einen Spritzenkörper angelehnten Zylinder oder Hohlkörper mit einer anderen Geometrie verbunden. In ihm lässt sich ein Stempel bewegen. So kann im System ein Unterdruck erzeugt werden. Das ermöglicht es, die Probe durch die in das Filtermodul senkrecht eingebaute Membran zu ziehen. Die partikulären Bestandteile - einschließlich der Targets - werden als Filterkuchen an der Membran zurückgehalten. Dank des sich zwischen der Wand des Filtermoduls und der Membran befindlichen schmalen Spalts wird die Probenflüssigkeit entlang der gesamten Membran geführt. Das bewirkt eine vergrößerte effektive Membranfläche, das optimale Verteilen der Probe entlang der Membran und gegebenenfalls das Abscheren des Filterkuchens. Das alles führt zu einer verbesserten Filtrationsleistung im Vergleich zu einem Flachfilter.

[0025] Weiterhin können am Filtermodul Blister vorgesehen sein. Die darin enthaltenen Reagenzien können beispielsweise zum Lysieren der im Filterkuchen angereicherten Targets in einem kleinen Volumen genutzt werden.

[0026] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien unter Verwendung der oben genannten Vorrichtung, aufweisend folgende Schritte:

A Anschließen eines eine Probe enthaltenden Gefäßes an den Anschluss des Filtermoduls,

B Erzeugung eines Unterdrucks durch Bewegung des Stempels, so dass die Probe vom Spalt unter Zurückhaltung partikulärer Bestandteile, die einen Filterkuchen bilden, durch die im Filtermodul senkrecht eingebaute Membran gezogen wird,

C Ausüben eines Drucks auf den mindestens einen elastischen Blister, so dass im Blister enthaltenen Reagenzien, zum Beispiel zum Auflösen der im Filterkuchen angereicherten Targets, über einen Zulauf dem an der Membran zurückgehaltenen Filterkuchen zugeführt werden, sowie

D Entnahme der Lösung mit den freigesetzten Targets, vorzugsweise über einen weiteren, als Probenentnahmeport dienenden Anschluss.

[0027] Die Freisetzung der Reagenzien erfolgt vorzugsweise mittels Durchdrücken des Stempels.

[0028] Der wesentliche Vorteil der Erfindung besteht in der Möglichkeit, alle Targets aus einer inhomogenen Probe von wenigen Millilitern, zum Beispiel im Bereich von 1 bis 15 ml, ohne Anlegen eines externen Vakuums zu sammeln und für die nachfolgenden Prozessschritte bereitzustellen. Das Besondere ist, dass die nutzerfreundliche Bedienung maximal drei händisch auszuführende Schritte umfasst, als Voraussetzung für die Anwendung im patientennahen Diagnostik-Bereich. Diese Schritte sind in der Regel das Anstecken der Probe, das Herunterdrücken des Stempels sowie die Abnahme der Probe.

[0029] Weitere Vorteile bestehen in

- einem Vergrößern des Probenvolumens,
- der fehlenden Notwendigkeit einer Stromversorgung, zum Beispiel für das Bereitstellen eines Vakuums,
- der Möglichkeit der gleichzeitigen Anreicherung von Targets unterschiedlicher Größe,
- der Möglichkeit der Freisetzung der angereicherten Targets in einem wesentlich kleineren Volumen und damit einem Aufkonzentrieren der Targets,
- dem Bereitstellen von Probenmaterial für nachfolgende Verfahrensschritte,
- der Durchführbarkeit der Filtermethode auch durch ungeschulte Anwender
- der Anwendbarkeit des gesamten Verfahrens außerhalb einer Laborumgebung, wobei eine Kapselung vorgesehen ist und
- der Möglichkeit der Bereitstellung eines Systems für Einwegnutzungen.

[0030] Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile von Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen mit Bezugnahme auf die zugehörigen Zeichnungen. Es zeigen

Fig. 1A: eine schematische Darstellung der Filtrationsvorrichtung als Gesamtmodul mit vorderer Deckplatte,

Fig. 1 B: eine schematische Darstellung der Filtrationsvorrichtung als Gesamtmodul ohne vordere Deckplatte,

Fig. 2: eine geschnittene Darstellung der Filtrationsvorrichtung,

Fig. 3A: eine detaillierte Schnittdarstellung des Filtermoduls mit einem mittels einer Steckverbindung aufgesetzten Deckel und

Fig. 3B: eine detaillierte Schnittdarstellung des Filtermoduls mit einem über eine Schraubverbindung verbundenen Deckel.

[0031] Die Figuren **Fig. 1A** und **Fig. 1B** zeigen die Filtrationsvorrichtungen **1** zur Anreicherung und nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien als Gesamtmodul. Die Filtrationsvorrichtung **1** umfasst dabei jeweils ein Filtermodul **2** mit einem hohlzylindrischen Gehäuse **3**, das einen seitlich platzierten Anschluss **4a** für einen Probenzulaufstutzen sowie einen weiteren Anschluss **4b** in Form eines Probenentnahmeports **4b** aufweist. Gemäß den Darstellungen in **Fig. 1A** und **Fig. 1B** ist der seitlich platzierte Anschluss **4a** für den Probenzulauf ein von der Außenseite **5a** des Zylindermantels als Seitenwand **5** des hohlzylindrischen Gehäuses **3** ausgehender sogenannter Luer-Anschluss **4a**. Die Filtrationsvorrichtung **1** umfasst darüber hinaus einen in der Geometrie im Wesentlichen einem Spritzenkörper entsprechenden Hohlzylinder als Behälter **6**, in dem ein Kolben als vorderer Teil eines ebenfalls vorgesehenen Stempels **7** auf- und abgleiten kann. An seinem hinteren, das heißt seinem oberen Ende weist der Behälter **6** einen an zwei gegenüberliegenden Seiten radial nach außen stehenden Rand **8** auf. Gemäß der in der **Fig. 1A** gezeigten Ausführungsvariante ist der Behälter **6** ähnlich einem Spritzenkörper an seinem vorderen, unteren Ende durch eine Deckplatte **9** verschlossen, in deren Mitte sich ein vorne, das heißt nach unten offener Auslauf **10** befindet. Eine solche Deckplatte **9** ist aber nicht zwingend erforderlich, da eine durch das Filtermodul **2** durchgedrückte Probe bereits im Zwischenraum zwischen dem Stempel **7** und dem Filtermodul **2** aufgefangen werden kann, wie in **Fig. 1B** gezeigt.

[0032] Das Filtermodul **2** ist mit dem Behälter **6** verbunden, entsprechend den in den Figuren **Fig. 1A** und **Fig. 1B** gezeigten Ausführungsformen ist das Filtermodul **2** mit seinem hohlzylindrischen Gehäuse **3** jeweils als Kopfteil der Filtrationsvorrichtung **1** am hinteren Ende des Behälters **6** aufgesetzt. Dabei dient der Behälter **6** für einen Teil des Filtermoduls **2** auch als Aufnahmekörper. Der sich radial nach außen erstreckende Rand **8** am hinteren Ende des Behälters **6** dient der besseren Handhabung der Vorrichtung bei der Betätigung des Stempels **7**. Der Stempel **7** ist mittels eines Stempelgriffs **7a**, der sich am hinteren, oberen Ende über der freien Stirnseite **11** des Filtermoduls **2** befindet und mittels Druck oder Zug in axialer Richtung, in **Fig. 1** angezeigt durch den Doppelpfeil **12**, bewegbar. Der Stempel **7** ist somit in axialer Richtung mit seinem mittleren Teil **7b** durch das hohlzylindrische Gehäuse **3** des Filtermoduls **2** hindurch beweglich, wobei der Stempel **7** durch die axiale Bewegung im Behälter **6** auf- oder

abgeleitet. Auf der freien Stirnseite **11** des Filtermoduls **2** sind darüber hinaus Blister **13** ausgebildet oder angebracht. Blister **13** (Blasen) sind elastische Vorratsbehälter für Reagenzien.

[0033] Die **Fig. 2** zeigt eine geschnittene Darstellung der Filtrationsvorrichtung **1** aus **Fig. 1A** mit dem in der Geometrie im Wesentlichen einem Spritzenkörper entsprechenden Hohlzylinder als Behälter **6**, an dessen unterem Ende sich die Deckplatte **9** mit dem Auslauf **10** befindet, und in welchem der Stempel **7** auf- und abgleiten kann, sowie mit dem auf den Rand **8** und das hintere Ende des Behälters **6** aufgesetzten Filtermodul **2**. Die **Fig. 2** zeigt des Weiteren den seitlich platzierten Anschluss **4a** für einen Probenzulaufstutzen sowie einen weiteren Anschluss **4b** in Form eines Probenentnahmeports. Innerhalb des hohlzylindrischen Gehäuses **3** des Filtermoduls **2** eine Membran **14**, die in axialer Ausrichtung unter Ausbildung eines Spalts **15** zwischen der Membran **14** und der Innenseite **5b** der Seitenwand **5** des hohlzylindrischen Gehäuses **3** an einer Membranstützstruktur **14a** angeordnet ist. Der Spalt **15** und der Behälter **6** stehen miteinander in fluider Verbindung, wobei die Verbindung zunächst durch die parallel zur Seitenwand **5** des Gehäuses **3** verlaufende Membran **14**, die Membranstützstruktur **14a** und nachfolgend entlang einer senkrecht nach unten abfallenden Wand **16** verläuft, die oberhalb einer horizontalen Bodenfläche der Membranstützstruktur **14a** endet, in der Öffnungen ausgebildet sind, die unterhalb der Membran **14** zunächst in mehrere in axialer Richtung **12** verlaufende Kanäle **17** und schließlich in den Behälter **6** führen. Der Stempel **7** ist mit seinem mittleren Teil **7b** in axialer Richtung **12** und somit parallel zur Membran **14** durch das Filtermodul **2** hindurch beweglich. Weil durch diese axiale Bewegung auch der vordere Teil des Stempels **7**, der an der Innenwand des Behälters **6** anliegende Kolben **7c**, innerhalb des Behälters **6** in axialer Richtung **12** gleitet, lässt sich in der Filtrationsvorrichtung **1** ein Unterdruck erzeugen. Das ermöglicht es, eine Probe durch die in das Filtermodul senkrecht, das heißt in axialer Richtung, eingebaute Membran **14** zu ziehen. Die partikulären Bestandteile - einschließlich der Targets - werden als Filterkuchen an der Membran **14** zurückgehalten. Dank des sich zwischen der Seitenwand **5** des Filtermoduls **2** und der Membran **14** befindlichen schmalen Spalts **15** wird die Probenflüssigkeit entlang der gesamten Membran **14** geführt. Das bewirkt zum einen eine vergrößerte effektive Membranfläche und zweitens das optimale Verteilen der Probe entlang der Membran. Beides führt zu einer verbesserten Filtrationsleistung im Vergleich zu einem miniaturisierten Flachfilter. Die in den Blistern **13** enthaltenen Reagenzien können beispielsweise zum Auflösen der im Filterkuchen angereicherten Targets in einem kleinen Volumen genutzt werden. Die Freisetzung der Reagenzien erfolgt nach Durchdrücken des Stempels **7**, wobei der Stempelgriff **7a** einen Druck auf die elastischen Blister **13**

ausübt. Die Blister **13** sind jeweils durch einen Zulauf, der in den Spalt **15** führt, mit dem Spalt **5** verbunden.

[0034] Die Figuren **Fig. 3A** und **Fig. 3B** zeigen jeweils eine detaillierte Schnittdarstellung des Filtermoduls **2** mit Membran **14** und Blistern **13**, der in Form eines Filteraufsatzes auf den nicht vollständig gezeigten Behälter **6** aufgesetzt ist. Wie in den Figuren **Fig. 3A** und **Fig. 3B** jeweils zu sehen, ist auch das Filtermodul **2** selbst mehrteilig aufgebaut. Das Filtermodul **2** umfasst dabei als ersten Teil das hohlzylindrische Gehäuse **3**, das aus einem breiteren Bereich **3a** mit einem größeren Durchmesser über eine Stufe **18** in einen schmaleren Bereich **3b** mit einem geringeren Durchmesser übergeht. Mit anderen Worten: Das hohlzylindrisch ausgebildete Gehäuse **3** verjüngt sich stufenförmig, der breitere Bereich **3a** mit einem größeren Durchmesser, zwischen dessen Innenseite **5b** und der Membran **14** der Spalt **15** ausgebildet ist, geht in einen schmaleren Bereich **3b** mit einem geringeren Durchmesser über, wobei beide genannten Bereiche **3a**, **3b** durch eine senkrecht zur Zylinderachse des Gehäuses **3** verlaufende Wand der Stufe **18** verbunden sind. Eine Außenseite der senkrecht zur Zylinderachse verlaufende Wand der Stufe **18** ist teilweise als Auflagefläche für das Aufsetzen des Filtermoduls **2** auf den Rand **8** und das Ende des Behälters **6** vorgesehen, während eine Innenseite dieser Wand teilweise als senkrecht zur Membran **14** ausgerichtete Auflagefläche für die Membranstützstruktur **14b** dient.

[0035] Das heißt, die Stufe **18** erleichtert einerseits den Zusammenbau des Filtermoduls **2** mit dem nur teilweise dargestellten Behälter **6**. Dabei liegt die Stufe **18** mit ihrer horizontalen Außenseite auf dem Rand **8** und dem hinteren beziehungsweise oberen Ende des Behälters **6** auf, während die Außenwand des schmaleren Bereichs **3b** an der Innenwand des Behälters **6** anliegt. Andererseits dient die horizontale Innenseite der Stufe **18** als Auflagefläche für die untere Stirnseite der ringförmig ausgebildeten Membran **14** und deren Membranstützstruktur **14a**. Das hohlzylindrische Gehäuse **3**, das heißt, der breitere Bereich **3a**, und die darin angeordnete ringförmige Membran **14** sind dabei konzentrisch angeordnet. Als zweiten Teil umfasst das Filtermodul **2** einen Deckel **19**. Dieser weist einen Auflageabschnitt **19a**, der dafür vorgesehen ist, auf dem oberen Rand des breiteren Bereichs **3a** des hohlzylindrischen Gehäuses aufzuliegen, sowie einen mittleren zylindrischen Abschnitt **19b** auf. Die **Fig. 3A** zeigt dabei eine Ausführungsform des Filtermoduls **2**, bei dem die Verbindung zwischen Deckel **19** und Gehäuse **3** als Steckverbindung ausgebildet ist. Die **Fig. 3B** zeigt eine alternative Ausführungsform, bei dem die Verbindung zwischen Deckel **19** und Gehäuse **3** in Form eines Drehverschlusses **20** realisiert ist. Zwischen der hohlzylindrischen Membran **14** und der Innenseite **5b** der Seitenwand **5** im breiteren Bereich **3a** des hohlzylindrischen Ge-

häuses **3** des Filtermoduls **2** ist der Spalt **15** ausgebildet. Der mittlere zylindrische Abschnitt **19b** bildet die abfallende Wand **16**. Der mittlere Abschnitt **19b** kann auch kegelförmig ausgebildet sein, so dass die Wand **16** auch schräg in Richtung Mitte des Filtermoduls **2** abfallen kann. Die abfallende Wand **16** endet im Bereich einer horizontalen Fläche der Membranstützstruktur **14a**, die Öffnungen oberhalb der Kanäle **17** aufweist. Die Kanäle **17** sind als senkrechte Bohrungen in die Stufe **18** unterhalb der Membranstützstruktur **14a** ausgebildet, die schließlich in den Behälter **6** führen, welcher in den Figuren **Fig. 3A** und **Fig. 3B** nur teilweise abgebildet ist. Damit besteht eine fluide Verbindung von den seitlich platzierten Anschlüssen **4a**, **4b** an der Außenwand des hohlzylindrischen Gehäuses **3** des Filtermoduls **2** zum Behälter **6**, wobei diese fluide Verbindung durch den Spalt **15** und die Membran **14** und anschließend durch die Membranstützstruktur **14a** verläuft. Der Stempel **7** ist mit seinem mittleren Teil **7b** in axialer Richtung **12** und somit parallel zur Membran **14** durch den Deckel **19** des Filtermoduls **2** hindurch beweglich. Innerhalb des Deckels **19** sind mehrere Dichtungen **21a**, **21b** in Form von Dichtringen **21a**, **21b** integriert, durch den der mittlere Teil **7b** des Stempels **7** axial führbar ist. Die Dichtringe **21a**, **21b** stellen somit in diesem Bereich eine Abdichtung des Filtermoduls **2** gegenüber der Umgebung sicher und verhindern somit einen Druckausgleich, wenn durch eine axiale Bewegung des Stempels **7** unterhalb des Filtermoduls **2** ein Unterdruck im System der Filtrationsvorrichtung **1** erzeugt wird.

[0036] Weitere Dichtungen **22a** an der Unterseite des Deckels **19** und Dichtungen **22b** auf der Innenseite des Gehäuses **3** an der Stufe **18** sorgen für eine Abdichtung der Membran **14**, damit die fluide Verbindung in dem abgedichteten Bereich ausschließlich über die Membran **14** verläuft.

Bezugszeichenliste

1	Filtrationsvorrichtung
2	Filtermodul
3	hohlzylindrisches Gehäuse
3a	breiterer Bereich des hohlzylindrisches Gehäuses
3b	schmalerer Bereich des hohlzylindrischen Gehäuses
4a	Anschluss, Luer-Anschluss für Probenzulauf
4b	Anschluss für Probenentnahme, Probenentnahmeport
5	Seitenwand des Gehäuses 3
5a	Außenseite der Seitenwand 5
5b	Innenseite der Seitenwand 5

6	Behälter
7	Stempel
7a	Stempelgriff
7b	mittlerer Teil des Stempels
7c	Kolben
8	Rand des Behälters 6
9	Deckplatte des Behälters 6
10	Auslauf
11	freie Stirnseite des Filtermoduls 2
12	axiale Richtung, durch Doppelpfeil angezeigt
13	Bliester
14	Membran
14a	Membranstützstruktur
15	Spalt
16	abfallende Wand
17	Kanäle
18	Stufe
19	Deckel
19a	Auflageabschnitt des Deckels 19
19b	mittlerer Abschnitt des Deckels 19
20	Drehverschluss
21a	Dichtung, Dichtring
21b	Dichtung, Dichtring
22a	Dichtung
22b	Dichtung

Patentansprüche

1. Filtrationsvorrichtung zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien, aufweisend:
 - einen Hohlkörper als Behälter (6), in dem ein Kolben (7c) als vorderer Teil eines Stempels (7) in Richtung (12) einer Achse auf- und abgleiten kann,
 - ein Filtermodul (2), das an einer Öffnung an einem hinteren Ende des Behälters (6) aufgesetzt und/oder befestigt ist, umfassend ein Gehäuse (3) sowie eine senkrecht stehende, das heißt mit ihrer Fläche in axialer Richtung (12), das heißt in Richtung der genannten Achse orientierte Membran (14), die innerhalb des Gehäuses (3) unter Ausbildung eines Spalts (15) zwischen der Membran (14) und einer Innenseite (5b) einer Seitenwand (5) des Gehäuses (3) angeordnet ist, wobei zumindest ein Teil (7b) des Stempels (7) durch das Filtermodul (2) in axialer Richtung führbar ist, sowie

- mindestens einen am Filtermodul (2) ausgebildeten Anschluss (4a) für mindestens einen Probenzulauf und gegebenenfalls einen weiteren am Filtermodul ausgebildeten Anschluss (4b) für einen Probenentnahmereport, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine fluide Verbindung zwischen dem Anschluss (4a) für den Probenzulauf und dem Behälter (6) besteht, die durch den Spalt (15) und die Membran (14) verläuft, und dass durch eine axiale Bewegung des Stempels (7) ein Unterdruck im Behälter (6) erzeugbar ist, der es ermöglicht, eine Probe vom Spalt (15) unter Zurückhaltung partikulärer Bestandteile durch die im Filtermodul (2) senkrecht eingebaute Membran (14) zu ziehen.

2. Filtrationsvorrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass an einer hinteren, freien Stirnseite (11) des Filtermoduls (2) zumindest ein mit dem Spalt (15) durch einen Zulauf fluidtechnisch verbundener Blister (13) angeordnet ist, der mit Reagenzien füllbar ist, die dem Spalt (15) über diesen Zulauf zugeführt werden können.

3. Filtrationsvorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Filtermodul (2) zusätzlich zum Gehäuse (3) einen Deckel (19) umfasst, mit dem das Gehäuse (3) zu einer hinteren Stirnseite hin verschließbar ist und dessen innerer, im Gehäuse (3) aufzunehmender Teil eine Geometrie aufweist, bei der nach dem Verschließen des Gehäuses (3) mit dem Deckel (19) zwischen dem Gehäuse (3) und dem Deckel (19) Zwischenräume und/oder Kanäle (17) ausgebildet sind, über die die fluide Verbindung vom Anschluss (4a) für den Probenzulauf bis zum Behälter (6) wenigstens teilweise verläuft.

4. Filtrationsvorrichtung (1) nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass innerhalb des Deckels (19) mindestens eine Dichtung (21a, 21b), vorzugsweise in Form eines Dichtringes (21a, 21b), integriert ist, durch den zumindest ein Teil (7b) des Stempels (7) axial führbar ist.

5. Filtrationsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass zwischen Teilen des Filtermoduls (2) und der Membran (14) Dichtungen (22a, 22b) ausgebildet sind, die für eine Abdichtung der Membran (14) sorgen, derart, dass die fluide Verbindung vom Anschluss (4a) für den Probenzulauf zum Behälter (6) in dem abgedichteten Bereich ausschließlich über die Membran (14) verläuft.

6. Filtrationsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Stempel (7) derart ausgebildet ist, dass durch eine axiale Bewegung des Stempels (7) durch einen Teil (7a) des Stempels ein Druck auf den Blister (13) ausgeübt werden kann, der geeignet ist, im Blister (13) enthaltene Reagenzien dem Spalt (15) zuzuführen.

7. Filtrationsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das hohlzylindrisch ausgebildete Gehäuse (3) sich stufenförmig verjüngt, wobei ein breiterer Bereich (3a) mit einem größeren Durchmesser, zwischen dessen Innenseite (5b) und der Membran (14) der Spalt (15) ausgebildet ist, in einen schmaleren Bereich (3b) mit einem geringeren Durchmesser übergeht und beide Bereiche (3a, 3b) durch eine senkrecht zur Zylinderachse des Gehäuses (3) verlaufende Wand der Stufe (18) verbunden sind, und wobei eine Außenseite der senkrecht zur Zylinderachse verlaufenden Wand der Stufe (18) zumindest teilweise als Auflagefläche für das Aufsetzen des Filtermoduls (2) auf das Ende des Behälters (6) vorgesehen ist und eine Innenseite dieser Wand zumindest teilweise als senkrecht zur Membran (14) ausgerichtete Begrenzung für den durch den Spalt (15) gebildeten Raum vorgesehen ist.

8. Filtrationsvorrichtung (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Membran (14) ringförmig ausgebildet ist, wobei die Innenseite (5b) der hohlzylindrisch ausgebildeten Seitenwand (5) und die ringförmige Membran (14) konzentrisch angeordnet sind.

9. Filtrationsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Anschluss (4a) für den Probenzulauf an der Außenseite (5a) der Seitenwand (5) des Gehäuses (3) ausgebildet ist.

10. Filtrationsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Anschluss (4a) für den Probenzulauf ein Luer-Anschluss (4a) ist.

11. Verfahren zur Anreicherung von Targets und der nachfolgenden Freisetzung biogener Agenzien unter Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 10, aufweisend folgende Schritte:
 A Anschließen eines eine Probe enthaltenden Gefäßes (3) an den Anschluss (4a) des Filtermoduls (2) für den Probenzulauf,
 B Erzeugung eines Unterdrucks durch Bewegung des Stempels (7), so dass die Probe vom Spalt (15) unter Zurückhaltung partikulärer Bestandteile, die einen Filterkuchen bilden, durch die im Filtermodul (2) senkrecht eingebaute Membran (14) gezogen wird,
 C Ausüben eines Drucks auf den mindestens einen elastischen Blister (13), so dass im Blister (13) enthaltene Reagenzien, zum Beispiel zum Auflösen der im Filterkuchen angereicherten Targets, über einen Zulauf dem an der Membran zurückgehaltenen Filterkuchen zugeführt werden, sowie
 D Entnahme der Lösung mit den freigesetzten Targets.

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Druck auf den Blister (13) durch ein Durchdrücken des Stempels (7) ausgeübt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Entnahme über den Probenentnahmereport (4b) erfolgt.

Es folgen 5 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

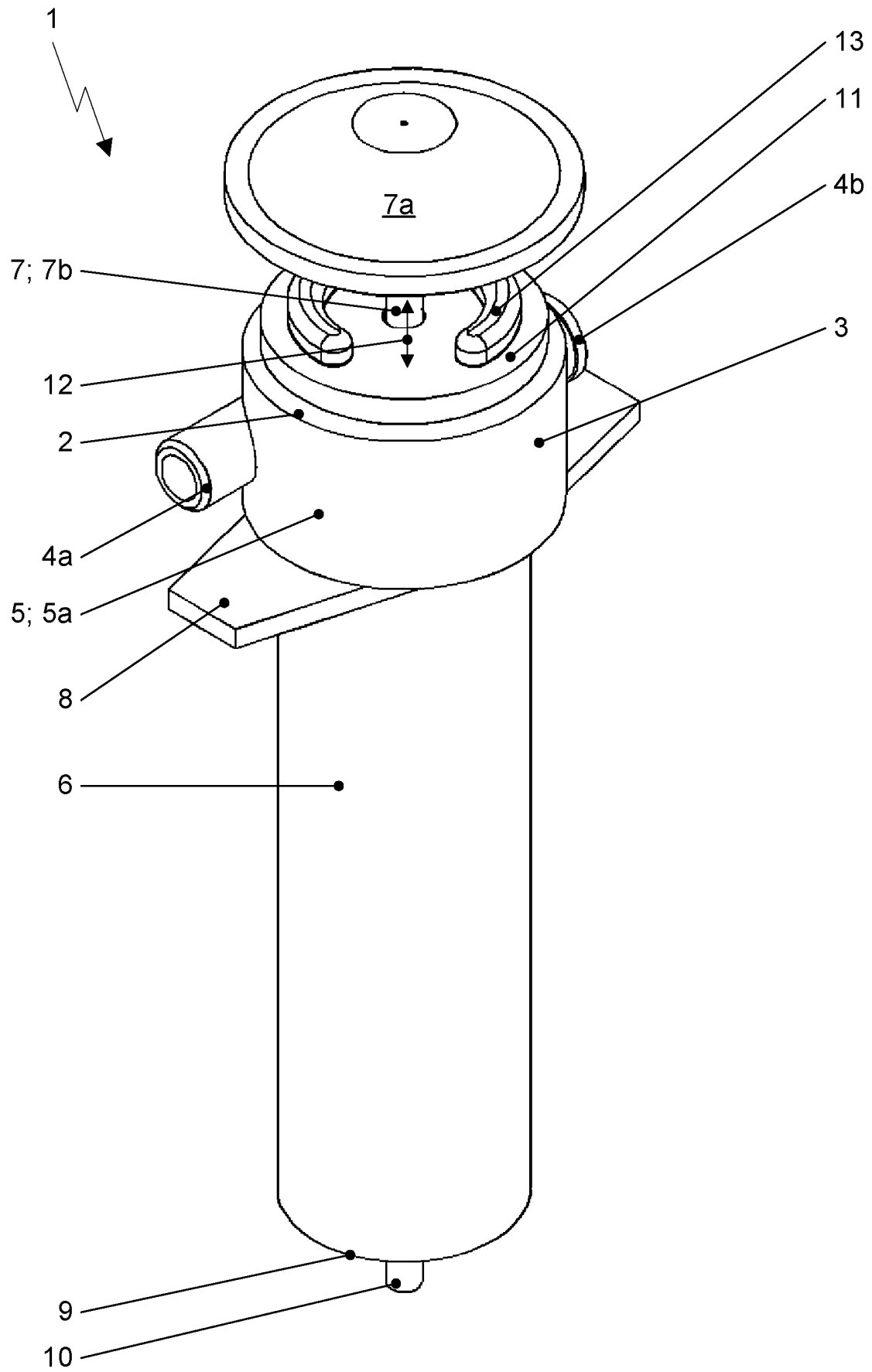


Fig. 1A

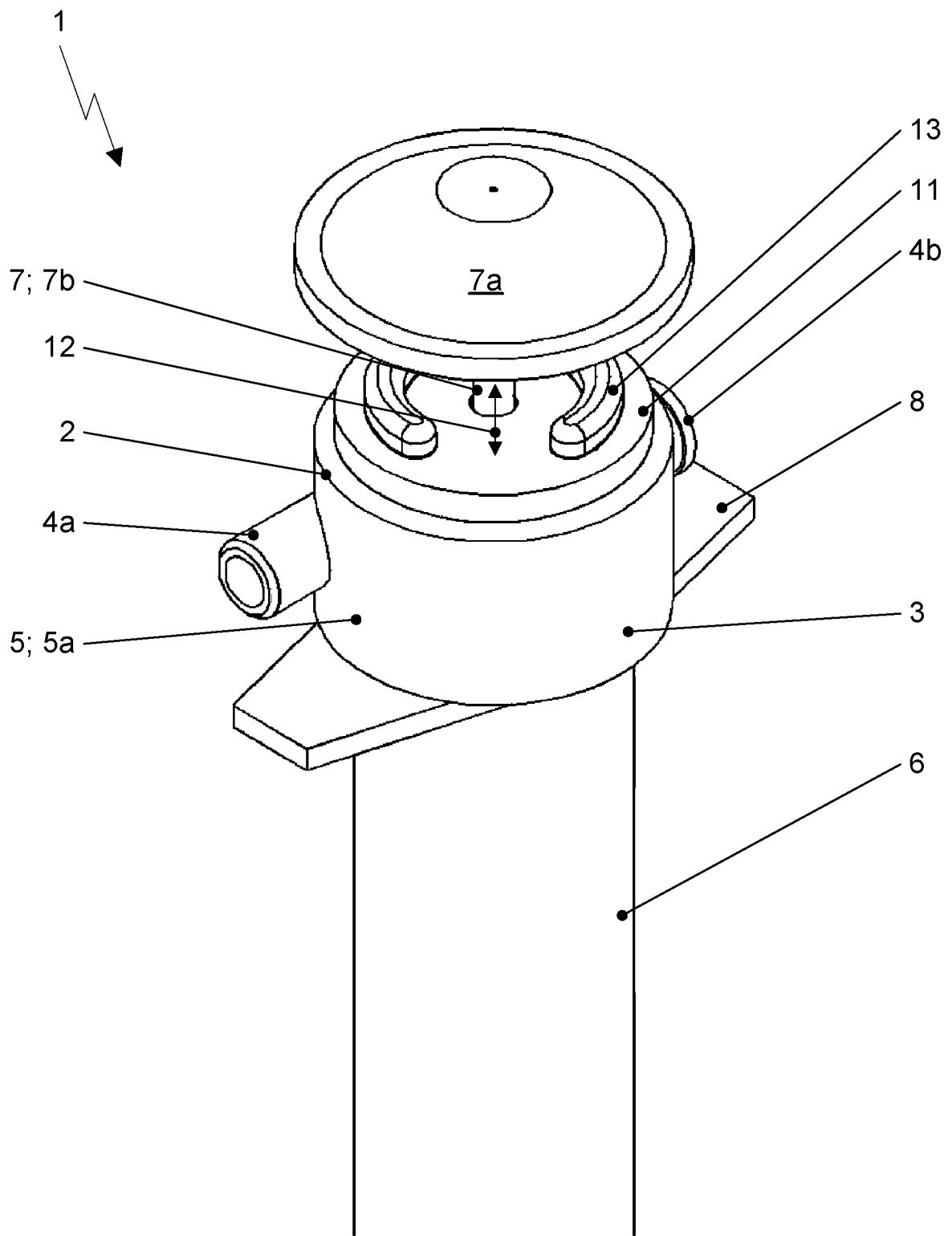


Fig. 1B

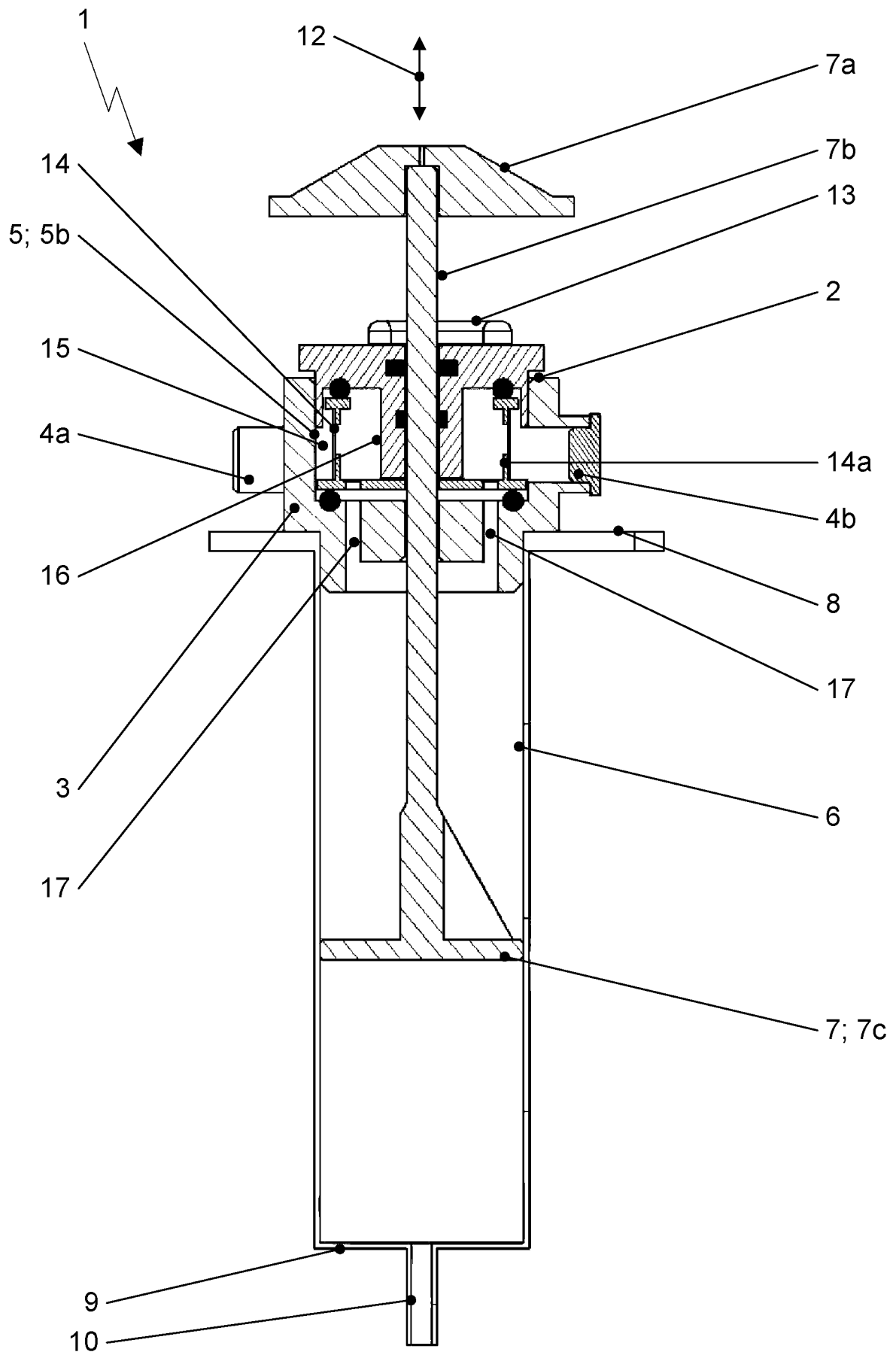


Fig. 2

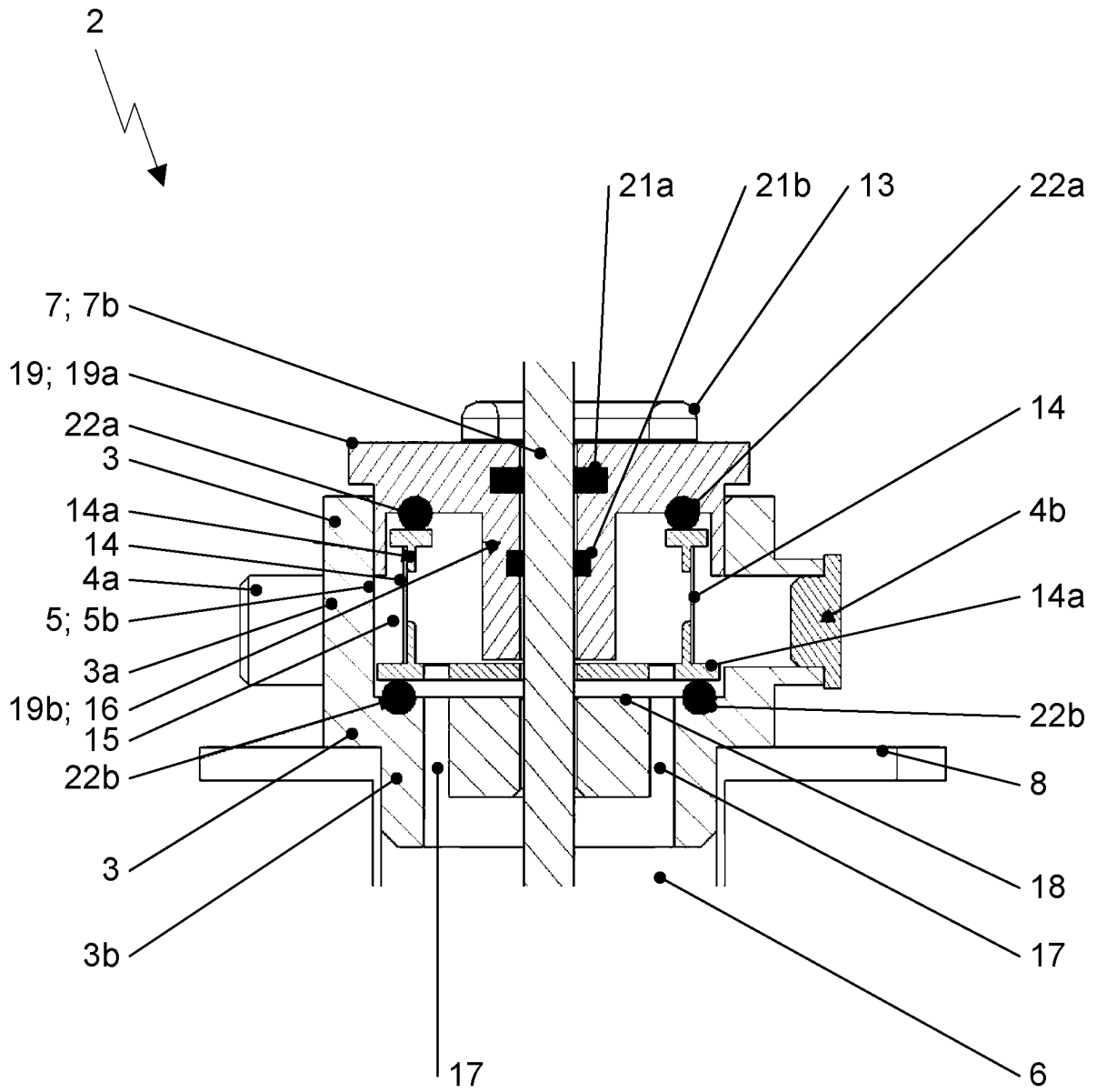


Fig. 3A

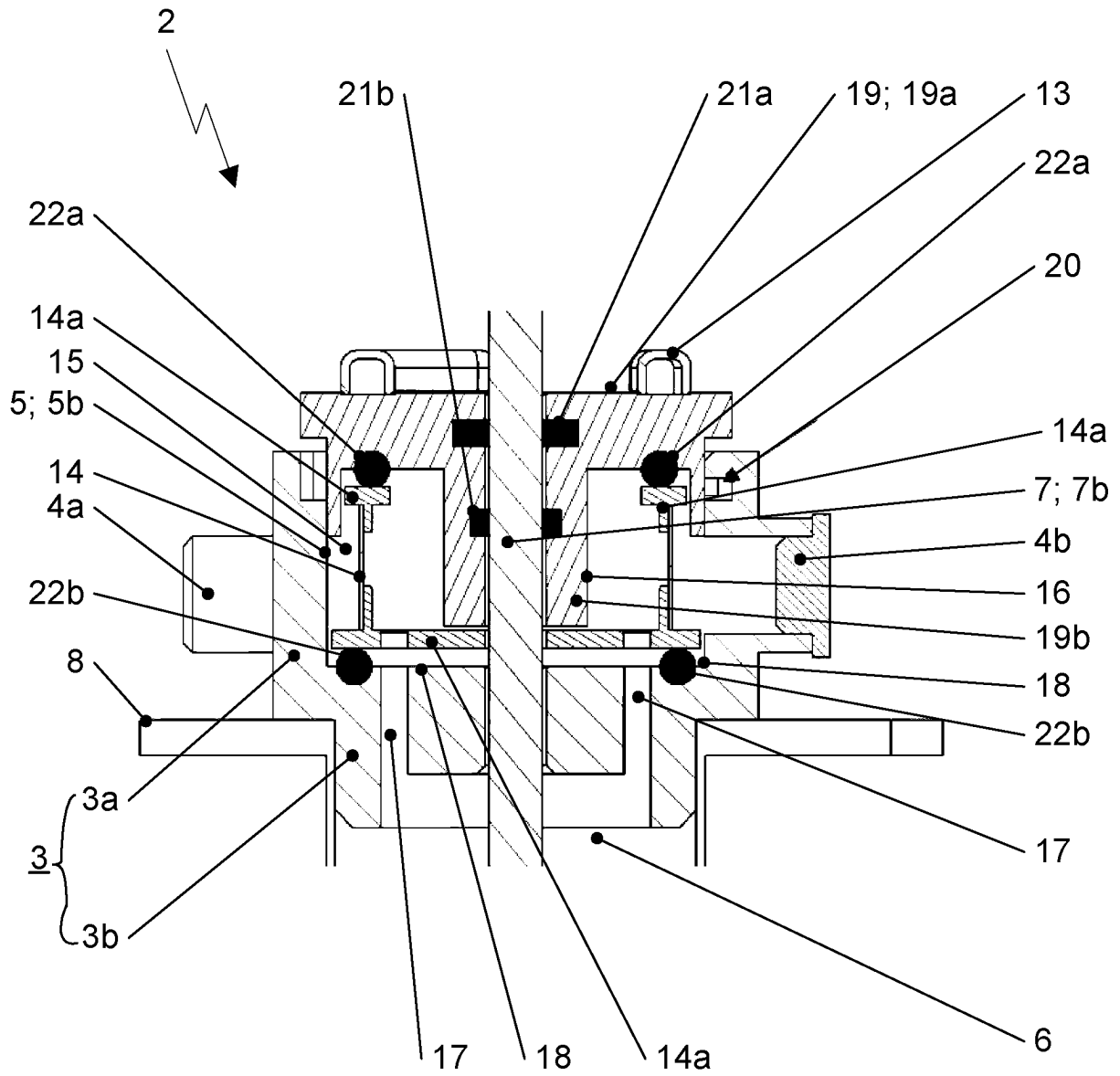


Fig. 3B