



(12)

## Patentschrift

- (21) Deutsches Aktenzeichen: 103 93 201.1  
(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/28249  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/025272  
(86) PCT-Anmeldetag: 10.09.2003  
(87) PCT-Veröffentlichungstag: 25.03.2004  
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung  
in deutscher Übersetzung: 01.09.2005  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 16.11.2023

(51) Int Cl.: G01N 30/22 (2006.01)  
G01N 35/08 (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).

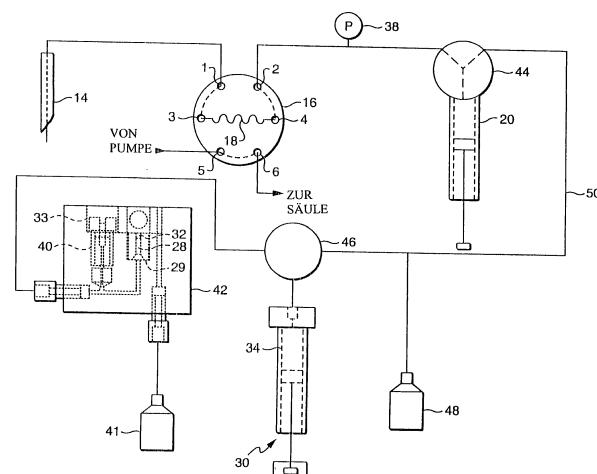
(30) Unionspriorität: <b>60/409,836</b>	<b>11.09.2002</b>	<b>US</b>
<p>(73) Patentinhaber: <b>Waters Technologies Corp. (n.d.Ges.d. Staates Delaware), Milford, Mass., US</b></p>		
<p>(74) Vertreter: <b>Kühr, Vera, Dipl.-Biol., 80636 München, DE</b></p>		

(72) Erfinder: <b>Usowicz, James E., Douglas, Mass., US; Ciolkosz, Theodore D., Milton, Mass., US; Keene, Russell L., Sudbury, Mass., US; McCormick, Daniel J., Westford, Mass., US</b>									
(56) Ermittelter Stand der Technik: <table><tr><td><b>US</b></td><td><b>4 620 452</b></td><td><b>A</b></td></tr><tr><td><b>US</b></td><td><b>5 814 742</b></td><td><b>A</b></td></tr><tr><td><b>US</b></td><td><b>4 242 909</b></td><td><b>A</b></td></tr></table>	<b>US</b>	<b>4 620 452</b>	<b>A</b>	<b>US</b>	<b>5 814 742</b>	<b>A</b>	<b>US</b>	<b>4 242 909</b>	<b>A</b>
<b>US</b>	<b>4 620 452</b>	<b>A</b>							
<b>US</b>	<b>5 814 742</b>	<b>A</b>							
<b>US</b>	<b>4 242 909</b>	<b>A</b>							

### (54) Bezeichnung: Hochdruckfluidprobeninjektionsvorrichtung und Verfahren

- (57) Hauptanspruch: Vorrichtung zum Bewegen einer Probe unter Verwendung eines Fluidvolumens, umfassend:  
a) ein Druckbehältnis (42), wobei das Druckbehältnis eine Öffnung zum Aufnehmen einer Ansaugnadel (14) in abdichtender In-Eingriffnahme aufweist,  
b) eine Ansaugnadel (14) mit einem Durchgang, die ein erstes Ende und ein zweites Ende aufweist und die Probe in dem Durchgang enthält, wobei das erste Ende zum Anordnen in dem Druckbehältnis (42) gedacht ist, um Fluid zu gestatten, in den Durchgang einzutreten, um die Probe innerhalb des Durchgangs zu verschieben, und wobei das zweite Ende dazu gedacht ist, in fluider Kommunikation mit einer Probenschleife (18) angeordnet zu werden,  
c) eine Probenschleife (18) mit einem ersten Schleifenende und einem zweiten Schleifenende, wobei das erste Schleifenende in fluider Kommunikation mit der Ansaugnadel (14) steht und das zweite Schleifenende in fluider Kommunikation mit einer Bemessungsspritze (20) steht, wobei die Probenschleife (18) ausgestaltet ist, Probe von der Ansaugnadel (14) aufzunehmen und die Probe zu beinhalten,  
d) eine Bemessungsspritze (20) in fluider Kommunikation mit dem zweiten Schleifenende der Probenschleife (18) zum Erzeugen einer Druckdifferenz zwischen dem Druckbehältnis (42) und der Bemessungsspritze (20), um die

Probe von der Nadel (14) und in die Probenschleife (18) zu ziehen und eine Druckquelle, um das Druckbehältnis (42) unter Druck zu setzen, um die Bewegung der Probe aus dem zweiten Ende der Ansaugnadel (14) zu erleichtern, wobei die Druckquelle eine Druckunterstützungspumpe (30) ist, wobei eine Druckregulierungslüftung (36) in Verbindung mit der Druckunterstützungspumpe verwendet wird, um den Druck auf das unter Druck befindliche Fluid weiterzuregulieren.



**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Systeme zur Handhabung von Proben und zur Injektion von Proben und insbesondere eine Vorrichtung und Verfahren zum Steigern der Geschwindigkeit des Injektionszyklus.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Bei einer Form der Flüssigkeitschromatographieprobeninjektion wird eine Probe in eine Nadel oder eine Kapillare gezogen und sodann in eine Probenschleife geladen, indem das Fluid durch die Nadel und irgendwelche dazugehörigen Rohre in die Probenschleife gezogen wird. Nachdem sich die Probe in der Probenschleife befindet, wird die Probenschleife mit einem Injektionsmechanismus verbunden, wie beispielsweise einem Pumpen-/Detektorsystem, das die Probe durch eine Flüssigkeitschromatographiesäule drückt, wo eine Trennung stattfindet. Die Probe kann durch das System von Rohren mit einer Flussrate gezogen werden, die in einem direkten Zusammenhang mit dem Dampfdruck des Fluids steht. Wenn das Fluid zu schnell durch die Rohre gezogen wird, dann kann das Fluid verdampfen und unerwünschte Ergebnisse hinsichtlich der Probenintegrität sowie der Probenpositionierung innerhalb der Probenschleife verursachen. Dieses Phänomen zwingt einen dazu, die Flussrate der Probenbeladung unterhalb der Flussrate zu halten, die eine Verdampfung bewirken wird. In den meisten Fällen bedeutet diese Limitierung, dass die Probenbeladung einen bedeutenden Anteil der gesamten Probeninjektionszyklusdauer einnimmt. Da Screening-Verfahren zahlreiche Probeninjektionszyklen erfordern, gibt es einen Bedarf, den Probeninjektionszyklus zu verkürzen. Ein Weg, um den Probeninjektionszyklus zu verkürzen, besteht darin, den Probeladungsprozess zu beschleunigen.

**[0003]** Die US 5 814 742 A beschreibt einen Mikro-Autosampler für Flüssigchromatographie, der die Probenahme sehr kleiner Probenmengen mit hoher Genauigkeit ermöglicht, während die Bandenverbreiterung außerhalb der Säule minimiert wird. Der Autosampler verwendet einen Probeneinlassschlauch, der mit dem Injektionsventil verbunden ist, das ferner mit einer Ansaugvorrichtung verbunden ist. Der Einlassschlauch endet in der hohlen Bohrung einer Nadel, die verwendet wird, um Probenbehälter zu durchdringen.

**[0004]** Aus der US 4 242 909 A ist eine Vorrichtung zum Entnehmen flüssiger Proben aus Fläschchen und deren Injektion in eine chromatographische Säule oder eine andere Analysevorrichtung bekannt, die Verschwendungen, Kreuzkontamination und Verdünnung der Proben minimiert und die mit einem Minimum an Komplexität automatisiert werden kann. Die Vorrichtung umfasst eine Probenschleife zum Aufnehmen einer Probe und dann zum Zuführen der Probe mittels eines Injektionsventils in den Flussstrom einer chromatographischen Säule, wobei ein äußeres Ende der Schleife lösbar mit dem Ventil durch eine Schleifenenddichtung verbunden ist. Das äußere Schleifenende kann von der Schleifenenddichtung abgehoben und in ein Fläschchen getaucht werden, und eine über das Ventil mit dem inneren Schleifenende verbundene Spritze kann betätigt werden, um Probenflüssigkeit in die Schleife zu ziehen.

**[0005]** Die US 4 620 452 A beschreibt eine Flüssigkeitsprobeninjektionsvorrichtung, bei der eine Flüssigkeitsprobe durch Ansaugen gezogen wird, wenn eine Probennadel in eine untere Position bewegt wird, und die durch Ansaugen gezogene Flüssigkeitsprobe in eine Chromatographiesäule unter Verwendung eines Trägerlösungsmittels eingespeist wird, wenn die Probennadel in eine obere Position bewegt wird.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0006]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Probenbeladungsgeschwindigkeit bedeutend gesteigert, indem das Fluidsystem unter Druck gesetzt wird, wodurch die Verdampfung des Fluids vermieden wird. Dieser Prozess erlaubt es, dass die Probe schneller durch das System befördert wird als in einem System, das die Probe in eine Probenschleife zieht, ohne einen erhöhten Druck zu verwenden. Letztendlich reduziert die kürzere Probenbeladungszeit die Gesamtzyklusdauer zwischen Probeninjektionen.

**[0007]** Die Erfindung umfasst ein Hochdruckprobeninjektionssystem, das einen erhöhten Druck verwendet, um die Probenzufuhr an eine Probenschleife zu unterstützen. In einer Ausführungsform ist die Probenschleife über ein Mehrwegventil verbunden, das es gestattet, die Probenschleife abwechselnd mit dem Probenbeladungsmechanismus und dem Trennmechanismus zu verbinden. Der Probenbeladungsmechanismus besteht aus einer Ansaugnadel, die bereits eine Probe von einem Behälter angesaugt hat, die für den Beladungsvorgang an ein Druckbehältnis abgedichtet ist. Die Ansaugnadel ist mit einer Seite der Probenschleife über das

Mehrwegventil verbunden. Eine Bemessungsspritze ist mit der anderen Seite der Probenschleife über das Mehrwegventil verbunden. Nachdem die Ansaugnadel in dem Druckbehältnis abgedichtet worden ist, wird eine Druckunterstützungspumpe im Wesentlichen mit dem Druckbehältnis abgedichtet, wodurch ein im Wesentlichen abgedichteter Pfad durch die Druckunterstützungspumpe, die Probenschleife und die Bemessungsspritze erzeugt wird.

**[0008]** Wenn sich das Mehrwegventil in einer ersten Position befindet, wird eine Probe von einem Behälter, der die Probe enthält, in die Probennadel angesaugt. Die Nadelspitze wird sodann mit dem Druckbehältnis verbunden und die Druckunterstützungspumpe und der Fluidpfad wird unter Druck gesetzt. Die Probe wird von der Ansaugnadel zu der Probenschleife befördert, in dem eine Druckdifferenz entlang des Pfades von dem Druckbehältnis zu der Bemessungsspritze erzeugt wird. Nachdem das Mehrwegventil in eine zweite Position bewegt worden ist, wird die Probe von der Probenschleife über eine Gradientenpumpe zu einer analytischen Säule bewegt. Die zweite Position des Mehrwegventils unterbricht die Verbindung der Bemessungsspritze und der Ansaugnadel von der Probenschleife und verbindet die Ansaugnadel direkt mit der Bemessungsspritze, um einem Waschzyklus bzw. Waschzyklen zu erlauben, den Flusspfad zu reinigen, während die Injektion und die Trennung fortfahren.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0009]** Die vorstehend aufgezeigten Merkmale und weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich ohne Weiteres anhand der folgenden detaillierten Beschreibung, wenn diese im Zusammenhang mit den begleitenden Zeichnungen gelesen wird.

**Fig. 1** zeigt einen Teil der Vorrichtung.

**Fig. 2** zeigt die Schritte der Probenansaugung.

**Fig. 3** zeigt eine Ausführungsform der Vorrichtung während diese unter Druck gesetzt wird.

**Fig. 4** zeigt, wie eine Probe unter Druck gesetzt wird.

**Fig. 5A** zeigt die Vorrichtung während des Bemessens.

**Fig. 5B** zeigt eine teilweise Probenschleife in der Probenschleife nach dem Bemessen.

**Fig. 5C** zeigt eine vollständige Probenschleife mit Überfüllung in der Probenschleife nach dem Bemessen.

**Fig. 6** zeigt eine Ausführungsform der Erfindung.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

**[0010]** Die vorliegende Erfindung wird unter Bezugnahme auf die momentane bevorzugte Ausführungsform beschrieben. Es sollte jedoch erkannt werden, dass diese Ausführungsformen lediglich einige wenige Beispiele für vorteilhafte Verwendungen der erfindungsgemäßen Lehre darstellen. Im Allgemeinen beschränken Bemerkungen, die in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung gemacht werden, nicht notwendigerweise irgendeine der zahlreich beanspruchten Erfindungen. Der Fachmann erkennt, dass zahlreiche Modifikationen vorgenommen werden können, ohne den Geist und den Schutzmfang der Erfindung zu verlassen.

**[0011]** In **Fig. 1** ist ein vereinfachtes Verfahren zum schnellen Befördern einer Probe dargestellt. Eine Menge einer Probe 10 wird in einem Behälter 12 gehalten. Ein erstes Ende einer Ansaugnadel 14 steht in fluider Kommunikation mit einem ersten Ende einer Probenschleife 18 und das zweite der Probenschleife 18 steht in fluider Kommunikation mit einer Bemessungsspritze 20. Der Fluidpfad von der Nadel 14 zu der Spritze 20 ist mit einem Lösungsprodukt gefüllt. Ein zweites Ende der Ansaugnadel 14 wird über eine Abdichtung 7 in der Probe 10 angeordnet, die es erlaubt, dass die Probe 10 unter Druck gehalten wird. Sobald die Probe unter Druck gesetzt wird, befindet sich der gesamte Fluidpfad von der Probe 10 zu der Bemessungsspritze 20 unter Druck.

**[0012]** Wenn der Kolben der Bemessungsspritze 20 zurückgezogen wird, dann wird eine Druckdifferenz zwischen der Bemessungsspritze 20 und der Probe 10 aufgebaut, die die Probenflüssigkeit durch die Nadel 14 und in die Probenschleife schneller befördert, als in einem fluidischen System, das sich nicht unter Druck befindet.

**[0013]** In dem in **Fig. 1** dargestellten System besteht oftmals der Bedarf, Probe 10 zu konservieren, anstatt den gesamten Fluidpfad mit Probe 10 zu füllen. In diesen Fällen wird die Nadel, nachdem die Probe 10 in die Ansaugnadel 14 angesaugt worden ist, von der Probe 10 angehoben und in einem unter Druck befindlichen Bad von Fluid (nicht gezeigt) angeordnet. Das Fluid umklammert sodann die Probe innerhalb des Fluidpfades, während die Probe in die Probenschleife 18 geladen wird. Das System muss die Menge der verwendeten Probe anpassen, um die Tatsache zu berücksichtigen, dass sich das Fluid und die Probe an der Berührungsfläche zwischen Fluiden vermischen, wobei diese Technik jedoch gegenüber dem Verfahren, das den gesamten Fluidpfad mit Probe füllt, Probe spart.

**[0014]** Wenn die Nadel zwischen sukzessiven abgedichteten Fluidbädern bewegt wird, dann ist die Vorrichtung von **Fig. 1** nützlich zum Laden einer Sequenz von Fluiden in eine längliche Schleife. Die Handhabung der Proben kann jedoch vereinfacht werden, die Konzentration der Proben kann konsistent gemacht werden und die verwendete Probenmenge kann auf ein Mindestmaß beschränkt werden unter Verwendung von Luflücken zwischen Proben und indem die Probenschleife über die Anschlüsse eines geeignet konfigurierten Mehrwegventils verbunden werden.

**[0015]** Wie in der Ausführungsform in **Fig. 2** dargestellt, wird die bemessene Probe 11, um die Verdünnung der angesaugten, bemessenen Probe 11 auf ein Mindestmaß zu beschränken, üblicherweise von Luflücken innerhalb der Ansaugnadel umklammert. Die Ansaugnadel beginnt in einem mit Fluid 9 gefüllten Zustand und wird, wie dies in **Fig. 2A** gezeigt ist, vor dem Ansaugen der Bemessungsspritze (nicht gezeigt) zurückgezogen, um ein Luftvolumen 13 an der Spitze der Ansaugnadel 14 einzusaugen. Bei 2B wird die Ansaugnadel 14 in der Probe 10 angeordnet und die Bemessungsspritze wird um eine bemessene Strecke weiterzurückgezogen, wodurch ein bemessener vorbestimmter Probenabschnitt 11 in die Ansaugnadel 14 eingesaugt wird. In einer in **Fig. 2C** gezeigten Ausführungsform wird die Ansaugnadel 14 sodann aus der Probe 10 gehoben und eine Postprobenluftlücke 15 wird mittels der Bemessungsspritze in die Ansaugnadel 14 gezogen.

**[0016]** **Fig. 3** zeigt eine Ausführungsform der Erfindung, die das Unter-Druck-Setzen der bemessenen Probe 11 zeigt, während diese sich in der Ansaugnadel 14 befindet, sowie die Verwendung eines Mehrwegventils 16. Die Vorrichtung ist nach dem Ansaugen der bemessenen Probe 11 gezeigt. Die Ansaugnadel 14, die die bemessene Probe 11 enthält, wird in einem unter Druck befindlichen Fluid 28 angeordnet, das in einem Druckbehältnis 42 gehalten wird, das für diesen Zweck ausgestaltet ist. Die Ansaugnadel 14 wird mittels der Abdichtung 32 mit dem Druckbehältnis 42 abgedichtet. Eine Druckunterstützungspumpe 30 befindet sich in fluider Kommunikation mit dem Druckbehältnis 42, um das Fluid 28 unter Druck zu setzen. Wenn sich die Ansaugnadel in dem unter Druck befindlichen Fluid 28 befindet, dann wird der gesamte Probenpfad von dem unter Druck befindlichen Fluid 28, über die Ansaugnadel 14, die Probenschleife 18 und die Bemessungsspritze 20 unter Druck gesetzt. Alle Verbindungen der vorliegenden Erfindung dichten den Probenpfad im Wesentlichen vom Umgebungsdruck ab. Erleichterungsflussmittel 36 können in Verbindung mit der Druckunterstützungspumpe verwendet werden, um den Druck auf das unter Druck befindliche Fluid 28 weiterzuregulieren. Ein Druckmonitor 38 kann mit der unter Druck befindlichen Fluidleitung für diagnostische Zwecke und/oder Steuerzwecke verbunden werden.

**[0017]** **Fig. 4** zeigt die bemessene Probe 11, die von Luflücken umklammert ist, wie diese in der Ansaugnadel 14 unter Druck gesetzt wird, bevor sie unter Druck zu der Probenschleife 18 befördert wird. In einer Ausführungsform ist die Ansaugnadel 14 mittels eines O-Rings 32 mit dem Druckbehältnis 42 abgedichtet. Eine Lippendichtung oder jedwede andere Einrichtung, um die Ansaugnadel 14 im Wesentlichen mit dem Druckbehältnis 42 abzudichten, ist geeignet. Wenn der Druck auf das unter Druck befindliche Fluid 28 steigt, dann werden die Luflücken 13, 15 komprimiert und eine Menge 17 des unter Druck befindlichen Fluids 28 wird in die Ansaugnadel 14 eingesaugt.

**[0018]** Das Mehrwegventil 16 weist zwei Positionen auf. In der ersten Position, die in **Fig. 3** dargestellt ist, sind die Anschlüsse 1 und 3, 2 und 4 und 5 und 6 fluidisch miteinander verbunden; in der zweiten Position sind die Anschlüsse 1 und 2, 3 und 5 und 4 und 6 fluidisch miteinander verbunden. In einer Ausführungsform ist die Ansaugnadel 14 mit dem ersten Anschluss 1 verbunden. Die Probenschleife 18 ist über das Mehrwegventil 16 unter Verwendung der Anschlüsse 3 und 4 verbunden. Die Bemessungsspritze 20 ist bei Anschluss 2 mit dem Mehrwegventil 16 verbunden. In zahlreichen Ausführungsformen ist eine Gradientenpumpe (nicht gezeigt) bei Anschluss 5 mit dem Mehrwegventil 16 verbunden und eine analytische Säule (nicht gezeigt) ist bei Anschluss 6 mit dem Mehrwegventil 16 verbunden. Das Mehrwegventil ist ausgestaltet, bei Drücken zu operieren, die von der Druckunterstützungspumpe und/oder der Gradientenpumpe bereitgestellt werden. Wenn sich das Mehrwegventil in der ersten Position befindet, wie dies in **Fig. 3** dargestellt ist, dann werden die Gradientenpumpe und die Säule mittels der Mehrwegventils 16 in fluider Kommunikation gehalten und

die Ansaugnadel 14, die Probenschleife 18 und die Bemessungsspritze 20 werden von dem Mehrwegventil 16 in fluider Kommunikation gehalten. Die erste Position wird ferner dazu verwendet, um die bemessene Probe 11 in die Ansaugnadel 14 einzusaugen, und zwar und vor dem in **Fig. 3** dargestellten Transportvorgang.

**[0019]** In der zweiten Position (nicht gezeigt) hält das Mehrwegventil 16 die Gradientenpumpe, die Probenschleife 18 und die analytische Säule in einem fluidischen Pfad, während die Ansaugnadel 14 und die Bemessungsspritze 20 in fluider Kommunikation in einem getrennten fluidischen Pfad gehalten werden. Diese Position erlaubt, dass die Gradientenpumpe die bemessene Probe 11 von der Probenschleife 18 auf die analytische Säule drückt, während der Rest der Vorrichtung einem Reinigungsvorgang unterzogen wird.

**[0020]** Die Bemessungsspritze 20 ist dafür da, eine bemessene Menge von Fluid durch den Probenpfad zu saugen. Die Bemessungsspritze 20 funktioniert, indem ein Vakuum in der Spritze erzeugt wird. Das Vakuum erzeugt eine Druckdifferenz zwischen der Ansaugnadel 14 und der Bemessungsspritze 20, die Fluid in Richtung der Spritze zieht. Indem das Volumen von Fluid, das in die Spritze 20 gezogen wird, gesteuert wird, steuert die Vorrichtung, wie weit die führende Kante der bemessenen Probe 11 sich entlang des Probenpfads bewegt. Bei der Bemessungsspritze 20 kann es sich um irgendeine Pumpe handeln, die gemäß diesem Prinzip arbeitet.

**[0021]** Mehrwegventile mit einer anderen Anzahl von Anschlüssen können in der Vorrichtung verwendet werden. Beispielsweise kann ein Vierwegventil mit zwei Positionen verwendet werden, um die bemessene Probe in eine Probenschleife in einer Position zu ziehen und die Probenschleife in der zweiten Position zu isolieren. Derartig gefüllte Probenschleifen können abgeklemmt werden und für ein weiteres Verarbeiten aufbewahrt werden. Steuermittel, um die Ansaugnadel zu positionieren, das Mehrwegventil zu steuern und die Bemessungsspritze zu positionieren, werden benötigt, um die Komponenten zu koordinieren.

**[0022]** In einer bevorzugten in **Fig. 5A** dargestellten Ausführungsform handelt es sich bei der Druckunterstützungspumpe 30 um eine Waschspritze 34, die ferner dazu verwendet werden kann, um Waschfluid zum Reinigen des Probenpfads zuzuführen. In **Fig. 5A** wird die Bemessungsspritze 20 zurückgezogen, wodurch eine Druckdifferenz entlang des Probenpfads erzeugt wird. Wenn die Bemessungsspritze 20 um eine kalibrierte Strecke zurückgezogen wird, dann wird die bemessene Probe 11 in der Probenschleife 18 positioniert und Fluid von dem unter Druck befindlichen Fluid 28 füllt den Rest des Probenpfads hinter der bemessenen Probe 11. Da die Waschspritze 34 mit dem Fluidpfad abgedichtet ist und den Druck auf dem unter Druck befindlichen Fluid 28 aufrechterhalten hat, erfährt die bemessene Probe 11 nur sehr geringe Druckschwankungen und verdampft nicht. Daher kann die bemessene Probe 11 rasch in die Probenschleife 18 bewegt werden.

**[0023]** **Fig. 5B** zeigt eine teilweise Schleifenanordnung, die verwendet wird, um die bemessene Probe 11 in der Probenschleife 18 zu positionieren, wenn nur sehr geringe Mengen von Probe 10 zur Verfügung stehen. In diesem Fall erstreckt sich die Probenschleife 18 vom Anschluss 3 zu Anschluss 4 des Mehrwegventils 16 und die bemessene Probe 11 ist in der Schleife 18 zentriert. Wenn die bemessene Probe 11 die Probenschleife 18 nicht füllt, dann wird der Rest der Probenschleife 18 durch Transportfluide 17, 9 und die Luflücken 13, 15 eingenommen. Ein Zentrieren der bemessenen Probe 11 in einer teilweisen Schleifenanordnung wird bevorzugt, wobei jedoch ein zufriedenstellendes Ergebnis erhalten wird, solange wie die gesamte bemessene Probe 11 in die Probenschleife 18 eingebracht wird. Eine teilweise Schleifenanordnung kann sicherstellen, dass eine bekannte Probenmenge 10 verwendet wird, jedoch wird die Probe durch die Transportfluide in der Probenschleife 18 verdünnt und die Luftmenge in den Luflücken wird zu der analytischen Säule übertragen. Kleine Luflücken sind für teilweise Schleifenanordnungen notwendig, um die Effekte der Luft auf die analytische Säule auf ein Mindestmaß zu beschränken.

**[0024]** Wenn ausreichend Probe 10 zur Verfügung steht, dann wird die bemessene Probe 11 unter Verwendung einer „ganzen Schleife mit Überlauf“, wie dies in **Fig. 5C** dargestellt ist, positioniert. In diesem Fall wird mehr Probe 10, als von der Probenschleife 18 gehalten werden kann, in die Ansaugnadel 14 eingesogen. In einer Ausführungsform positioniert die Bemessungsspritze 20, wenn diese zurückgezogen wird, die bemessene Probe 11 zentriert in der Probenschleife 18. Da die Schleife überfüllt ist, füllt die bemessene Probe 11 nicht nur die Probenschleife 18, sondern erstreckt sich ebenso über die Probenschleifenanschlüsse 3, 4 und üblicherweise über den Verbindungsanschluss 1 für die Ansaugnadel 14 und den Verbindungsanschluss 2 für die Bemessungsspritze 20 hinaus. Diese Positionierung platziert die Luflücken 13, 15 weit jenseits der Probenschleife 18. Der Vorteil der vollen Schleife mit Überlauf besteht darin, dass sichergestellt wird, dass eine

bekannte Menge einer Probe voller Stärker in die analytische Säule von der Probenschleife 18 während der Ladephase des Zyklus injiziert wird.

**[0025]** In einer zweiten Ausführungsform der vollen Schleife mit Überlauf ist die gemessene Probe 11 nicht zentriert, sondern vielmehr derart positioniert, dass die nachlaufende Luflücke 15 unmittelbar vor dem Probenschleifenanschluss 3 angeordnet ist. Diese Ausführung berücksichtigt die Tatsache, dass Probe in der Nähe der führenden Luflücke 13 auf Grund von Dispersion verdünnt werden kann. Eine konsistente Konzentration der Probe wird optimiert, indem die Menge von möglicherweise verdünnter Probe in der Nähe der führenden Luflücke 13, die in der Probenschleife 18 positioniert ist, auf ein Mindestmaß beschränkt wird und die Menge von konzentrierter Probe in der Nähe der nachlaufenden Luflücke 17, die in der Probenschleife 18 positioniert ist, maximiert wird.

**[0026]** Da die bemessene Probe 11 innerhalb des Probenpfads unter Druck steht, verdampft die bemessene Probe 11 nicht, wenn diese in die Probenschleife 18 befördert wird. Die Bestimmung des Druckniveaus für eine optimale Leistung berücksichtigt die Viskosität der Probe und anderer Fluide, die erwünschte Positionierungsgeschwindigkeit und die Innendurchmesser (ID) der Probennadel, der miteinander verbundenen Röhren, des Mehrwegventils und der Bemessungsspritze. In einem Beispiel sind unter Verwendung der in Tabelle 1 aufgelisteten Parameter Probenbewegungsgeschwindigkeiten von 600 bis 2000  $\mu\text{l}/\text{min}$  erreicht worden. Dieses System zeigte eine Probenbeladungszeit, die bis zu zehnmal kürzer war als Zeiten, die ohne ein Unter-Druck-Setzen erreicht werden. Drücke jenseits von 150 PSIG können verwendet werden, wobei jedoch die Größe der nicht unter Druck befindlichen Luflücke bedeutend gesteigert werden muss, was einen unerwünschten Einfluss auf die Zykluszeit hat.

Tabelle 1

Probe, Fluidfüllung und Waschfluid	50% Methyl-Alkohol (MeOH) und 50% Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ )
Ventil-ID	0,006 Zoll
Schleifen-ID	0,016 Zoll
Ansaugnadel-ID	0,010 Zoll
Probengrößen	1 $\mu\text{l}$ und 5 $\mu\text{l}$
Druck	150 PSIG
Verbindungsrohre	Keine

**[0027]** In der bevorzugten in **Fig. 6** dargestellten Ausführungsform ist die Vorrichtung aufgebaut, in einem Zyklus betrieben zu werden, der zwei Phasen aufweist. Eine Phase transportiert die bemessene Probe 11 in die Probenschleife 18 und die zweite Phase reinigt den Fluidpfad, während die gemessene Probe 11 durch die analytische Säule gedrückt wird. Der in der Figur dargestellte Reinigungsmechanismus ist lediglich beispielhaft, da Reinigungstechnologie dem Fachmann wohlbekannt ist. Eine Waschspritzenpumpe wird verwendet, um den Fluidpfad während der Probentransportphase des Zyklus unter Druck zu setzen. Die Waschspritze 34, die als die Druckunterstützungspumpe 30 wirkt, hält einen Waschblock 42, der als das Druckbehältnis wirkt, bei dem gewünschten Druck. Eine Druckregulierungslüftung 40 wird verwendet, um einen im Wesentlichen gleichbleibenden Druck aufrechtzuerhalten, während sich die Ansaugnadel 14 in dem Waschblock 42 befindet. Der Waschblock 42 ist derart ausgestaltet, dass überschüssiges Fluid von der Druckregulierungslüftung und dem oberen Abschnitt einer abgedichteten Kammer 29 zu einem Sammelbereich 33 geführt wird, der einen Abfluss in einen Abfallbehälter 41 aufweist.

**[0028]** Sobald die bemessene Probe 11 in die Ansaugnadel 14 angesaugt worden ist, wird die Ansaugnadel 14 in den O-Ring 32 des Waschblocks 42 eingebracht und das Fluidvolumen zwischen der Bemessungsspritze 20 und der Druckunterstützungspumpe 30 wird unter Druck gesetzt, um die Probenbewegung zu unterstützen. Das Ventil 44 am Kopf der Bemessungsspritze 20 wird eingestellt, um eine Verbindung zwischen dem Mehrwegventil 16 und der Bemessungsspritze 20 während dieses Abschnitts des Zyklus bereitzustellen. Druck wird in dem System erzeugt, indem Fluid von der Druckunterstützungspumpe 30, hier der Waschspritze 34, abgegeben und durch die Druckregulierungslüftung 40 konstant gehalten wird. Wenn sich das System beim Betriebsdruck befindet, dann bemisst die Bemessungsspritze 20 ein vorbestimmtes Volumen, um die bemessene Probe 11 von der Ansaugnadel 14 in die Probenschleife 18 zu befördern. Nachdem die Probe in der Probenschleife 18 positioniert ist, wird das Mehrwegventil 16 betätigt und die Probe in der

Probenschleife 18 wird mit der Gradientenpumpe und einer analytischen Säule für eine Einspritzung in die analytische Säule verbunden.

**[0029]** Sobald die Probenschleife 18 aus dem Fluidpfad entfernt worden ist, wechselt die Vorrichtung in die Reinigungsphase. Die Ansaugnadel 14 wird aus dem O-Ring 32 herausgezogen und oberhalb des Sammelbereichs 33 gehalten. Das Ventil 46 ändert seinen Zustand, um zu ermöglichen, dass die Waschspritze von einem Waschreservoir 48 wiederaufgefüllt wird. Das Ventil 44 ändert seinen Zustand, um zu ermöglichen, dass Waschfluid von dem Waschreservoir 48 zu der Leitung befördert wird, die mit dem Anschluss 2 des Mehrwegventils verbunden ist, und zwar über das Mehrwegventil 16 zu der Ansaugnadel 14, wo es in den Abfall 41 gespült wird. Typischerweise ist ausreichend Zeit vorhanden, um eine Zahl von Zyklen von Reinigungsfluid durch den fluidischen Pfad ablaufen zu lassen, bevor die Probenschleife wieder mit der Vorrichtung verbunden wird.

**[0030]** Die Erfindung erlaubt es, eine Probe in eine Probenschleife in bedeutend kürzerer Zeit zu transportieren als dies der Fall bei atmosphärischem Druck wäre, wo die Beförderungsgeschwindigkeit durch den Dampfdruck der transportierten Fluide begrenzt ist. Außerdem wird die Genauigkeit der Probenpositionierung gegenüber anderen Chromatographiesystemen verbessert. Während das Vorstehende eine Beschreibung bestimmter Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung darstellt, können Modifikationen, Alternativen und Äquivalente innerhalb des Geistes und des Umfangs der nachstehenden Ansprüche verwendet werden. Obgleich die bevorzugte Ausführung dargestellt und beschrieben worden ist, ist es ferner offensichtlich, für den Fachmann, dass zahlreiche Modifikationen gemacht werden können, ohne den Schutzmfang und den Geist der Erfindung zu verlassen. Derartige Modifikationen sind in den nachstehenden Ansprüchen enthalten, sofern die Ansprüche nicht explizit etwas anderes aussagen.

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Bewegen einer Probe unter Verwendung eines Fluidvolumens, umfassend:
  - a) ein Druckbehältnis (42), wobei das Druckbehältnis eine Öffnung zum Aufnehmen einer Ansaugnadel (14) in abdichtender In-Eingriffnahme aufweist,
  - b) eine Ansaugnadel (14) mit einem Durchgang, die ein erstes Ende und ein zweites Ende aufweist und die Probe in dem Durchgang enthält, wobei das erste Ende zum Anordnen in dem Druckbehältnis (42) gedacht ist, um Fluid zu gestatten, in den Durchgang einzutreten, um die Probe innerhalb des Durchgangs zu verschieben, und wobei das zweite Ende dazu gedacht ist, in fluider Kommunikation mit einer Probenschleife (18) angeordnet zu werden,
  - c) eine Probenschleife (18) mit einem ersten Schleifenende und einem zweiten Schleifenende, wobei das erste Schleifenende in fluider Kommunikation mit der Ansaugnadel (14) steht und das zweite Schleifenende in fluider Kommunikation mit einer Bemessungsspritze (20) steht, wobei die Probenschleife (18) ausgestaltet ist, Probe von der Ansaugnadel (14) aufzunehmen und die Probe zu beinhalten,
  - d) eine Bemessungsspritze (20) in fluider Kommunikation mit dem zweiten Schleifenende der Probenschleife (18) zum Erzeugen einer Druckdifferenz zwischen dem Druckbehältnis (42) und der Bemessungsspritze (20), um die Probe von der Nadel (14) und in die Probenschleife (18) zu ziehen und eine Druckquelle, um das Druckbehältnis (42) unter Druck zu setzen, um die Bewegung der Probe aus dem zweiten Ende der Ansaugnadel (14) zu erleichtern, wobei die Druckquelle eine Druckunterstützungspumpe (30) ist, wobei eine Druckregulierungslüftung (36) in Verbindung mit der Druckunterstützungspumpe verwendet wird, um den Druck auf das unter Druck befindliche Fluid weiterzuregulieren.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel zum Steuern der Bewegung der Ansaugnadel (14) umfasst.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel zum Steuern des Drucks in der Druckquelle umfasst.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel zum Steuern der Bemessungsspritze (20) umfasst, um die Probe in die Ansaugnadel (14) zu ziehen und um die Probe von der Ansaugnadel (14) in die Probenschleife (18) zu ziehen.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei die Vorrichtung ferner die Steuermittel zum Koordinieren der Steuerung der Bemessungsspritze (20) und der Steuerung des Drucks in der Druckquelle und/oder der Steuerung der Bewegung der Ansaugnadel (14) umfasst.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner umfasst: ein Mehrwegventil (16) mit wenigstens einem ersten Anschluss, einem zweiten Anschluss, einem dritten Anschluss und einem vierten Anschluss, das dazu geeignet ist, eine erste Position und eine zweite Position einzunehmen, wobei der erste Anschluss in fluider Kommunikation mit dem zweiten Ende der Ansaugnadel (14) steht, der zweite Anschluss in fluider Kommunikation mit dem ersten Schleifenende der Probenschleife (18) steht, der dritte Anschluss in fluider Kommunikation mit dem zweiten Schleifenende der Probenschleife (18) steht und der vierte Anschluss in fluider Kommunikation mit der Bemessungsspritze (20) steht, wobei das Mehrwegventil (16) in der ersten Position einen Beladungspfad von der Ansaugnadel (14) durch die Probenschleife (18) zu der Bemessungsspritze (20) ausbildet, um die Probe zu befördern, und wobei das Mehrwegventil (16) in der zweiten Position die Probenschleife (18) von der Ansaugnadel (14) und der Bemessungsspritze (20) isoliert, um die Probe zurückzuhalten.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel umfasst, um die Positionierung des Mehrwegventils (16) zu steuern.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Vorrichtung ferner die Steuermittel umfasst, um die Positionierung des Mehrwegventils (16) und die Steuerung der Bewegung der Ansaugnadel (14), die Steuerung des Druckes in der Druckquelle und/oder die Steuerung der Bemessungsspritze (20) umfasst, um die Probe in die Ansaugnadel (14) zu ziehen und um die Probe von der Ansaugnadel (14) in die Probenschleife (18) zu ziehen.

9. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei das Mehrwegventil (16) in der zweiten Position ferner einen Waschpfad von der Bemessungsspritze (20) über das Mehrwegventil (16) zu der Ansaugnadel (14) für Reinigungsvorgänge ausbildet.

10. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei das Mehrwegventil (16) ferner umfasst:  
einen fünften Anschluss für fluide Kommunikation mit einer Pumpe und einen sechsten Anschluss für fluide Kommunikation mit einer analytischen Säule,  
wobei das Mehrwegventil (16) in der zweiten Position einen Injektionsfluidpfad von der Pumpe, über die Probenschleife (18) zu der analytischen Säule aufweist, um die Probe in die analytische Säule zu injizieren.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei das Mehrwegventil (16) in der ersten Position einen Elutionsfluidpfad von der Pumpe zu der analytischen Säule aufweist, um Elutionsarbeitsschritte auszuführen.

12. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei es sich bei dem Mehrwegventil (16) um ein Hochdruckinjektionsventil handelt.

13. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei die Vorrichtung ferner einen Druckwandler umfasst, um den Druck zwischen dem Mehrwegventil (16) und der Bemessungsspritze (20) zu verfolgen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Druckquelle eine Waschspritze (34) in fluider Kommunikation mit dem Druckbehältnis (42) ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei die Vorrichtung ferner ein Waschsystem zwischen der Waschspritze (34) und der Bemessungsspritze (20) umfasst.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei das Waschsystem umfasst:  
eine Waschfluidquelle,  
Alpha-Ventilmittel, die wenigstens drei Anschlüsse aufweisen und dazu geeignet sind, zwei Positionen einzunehmen, wobei die Alpha-Ventilmittel in fluider Kommunikation mit der Bemessungsspritze (20), der Waschfluidquelle und dem vierten Anschluss des Mehrwegventils (16) stehen, wobei die Alpha-Ventilmittel sich in der ersten Alpha-Ventilposition befinden, wenn sich das Mehrwegventil in der ersten Position befindet, und in der zweiten Alpha-Ventilposition befindet, wenn das Mehrwegventil sich in der zweiten Position befindet, wobei die erste Alpha-Ventilposition zum Verbinden des vierten Anschlusses und der Bemessungsspritze und die zweite Alpha-Ventilposition zum Anordnen der Waschfluidquelle in fluider Kommunikation mit der Bemessungsspritze und dem vierten Anschluss gedacht sind, um ein Waschfluid durch den Waschpfad zu leiten, um ein Reinigen des Waschpfades zu bewirken, und  
Beta-Ventilmittel, die wenigstens drei Anschlüsse aufweisen und dazu geeignet sind, zwei Positionen einzunehmen, wobei die Beta-Ventilmittel in fluider Kommunikation mit der Druckquelle, der Waschfluidquelle und der Waschspritze (34) stehen, wobei die Beta-Ventilmittel sich in der ersten Beta-Ventilposition befinden,

wenn sich das Mehrwegventil (16) in der ersten Position befindet, und die Beta-Ventilmittel sich in der zweiten Position befinden, wenn sich das Mehrwegventil in der zweiten Position befindet, wobei die erste Beta-Ventilposition für ein Verbinden der Waschspritze mit der Druckquelle gedacht ist, um den Druck aufrechtzuerhalten, und die zweite Beta-Ventilposition zum Verbinden der Waschspritze mit der Waschfluidquelle gedacht ist, um die Waschspritze wieder aufzufüllen.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel umfasst zum Steuern der Position des Alpha-Ventils und zum Steuern der Position des Beta-Ventils, sodass das Alpha-Ventil und das Beta-Ventil jeweils gleichzeitig in der ersten Position sind und das Alpha-Ventil und das Beta-Ventil jeweils gleichzeitig in der zweiten Position sind, wobei die Steuermittel ferner dazu ausgestaltet sind, das Positionieren des Alpha-Ventils und des Beta-Ventils mit dem Positionieren des Mehrwegventils (16) zu koordinieren.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, wobei die Steuermittel ferner das Positionieren des Alpha-Ventils und des Beta-Ventils mit dem Steuern der Bewegung der Ansaugnadel (14), dem Steuern der Positionierung des Mehrwegventils (16), dem Steuern des Druckes in der Druckquelle und/oder dem Steuern der Bemessungsspritze (20) koordinieren, um die Probe in die Ansaugnadel (14) zu ziehen und um die Probe von der Ansaugnadel (14) in die Probenschleife (18) zu ziehen.

19. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner einen O-Ring in dem Druckbehältnis umfasst, um die Öffnung im Wesentlichen mit der Ansaugnadel (14) abzudichten.

20. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner eine Lippendichtung in dem Druckbehältnis umfasst, um die Öffnung im Wesentlichen mit der Ansaugnadel (14) abzudichten.

21. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung derart ausgebildet ist, dass die Probe in der Ansaugnadel (14) von Luflücken (13, 15) umgebbar ist, bevor das erste Ende der Ansaugnadel (14) mit dem Druckbehältnis abgedichtet wird.

22. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung derart ausgebildet ist, dass die Druckdifferenz erzeugt wird, indem die Bemessungsspritze um eine vorbestimmte Strecke zurückgezogen wird, wodurch ein bekanntes Fluidvolumen verschoben wird, wobei das Fluidvolumen ausreichend ist, um die Probe zentriert in der Probenschleife (18) zu positionieren.

Es folgen 7 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

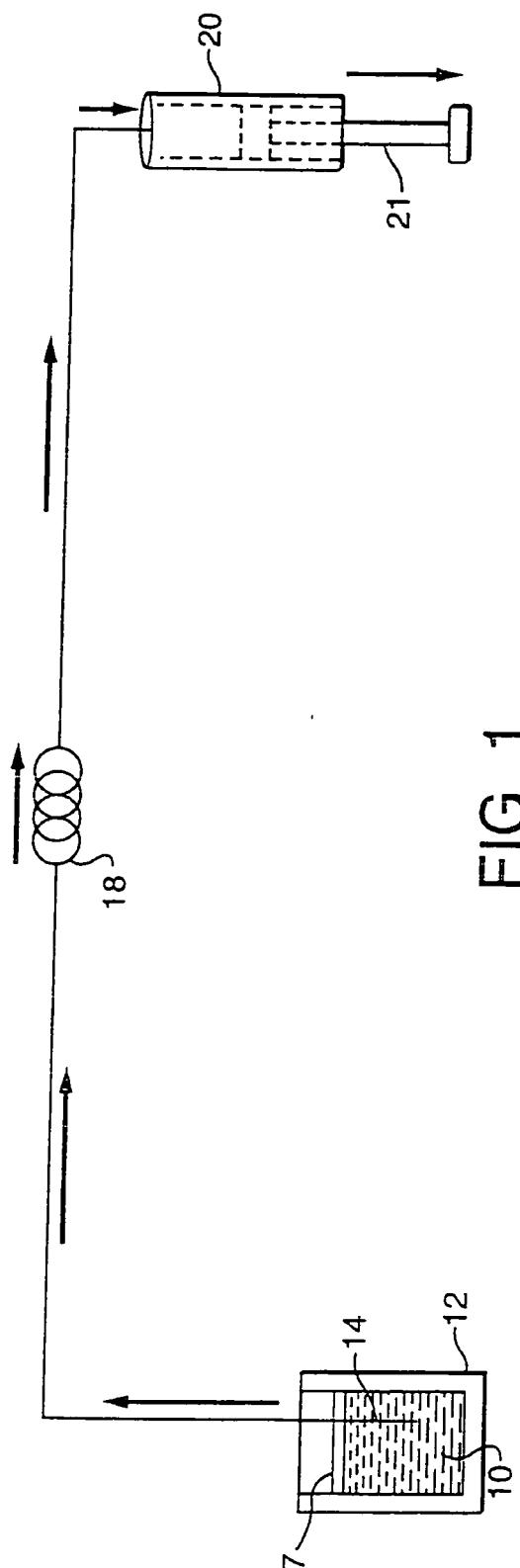


FIG. 1

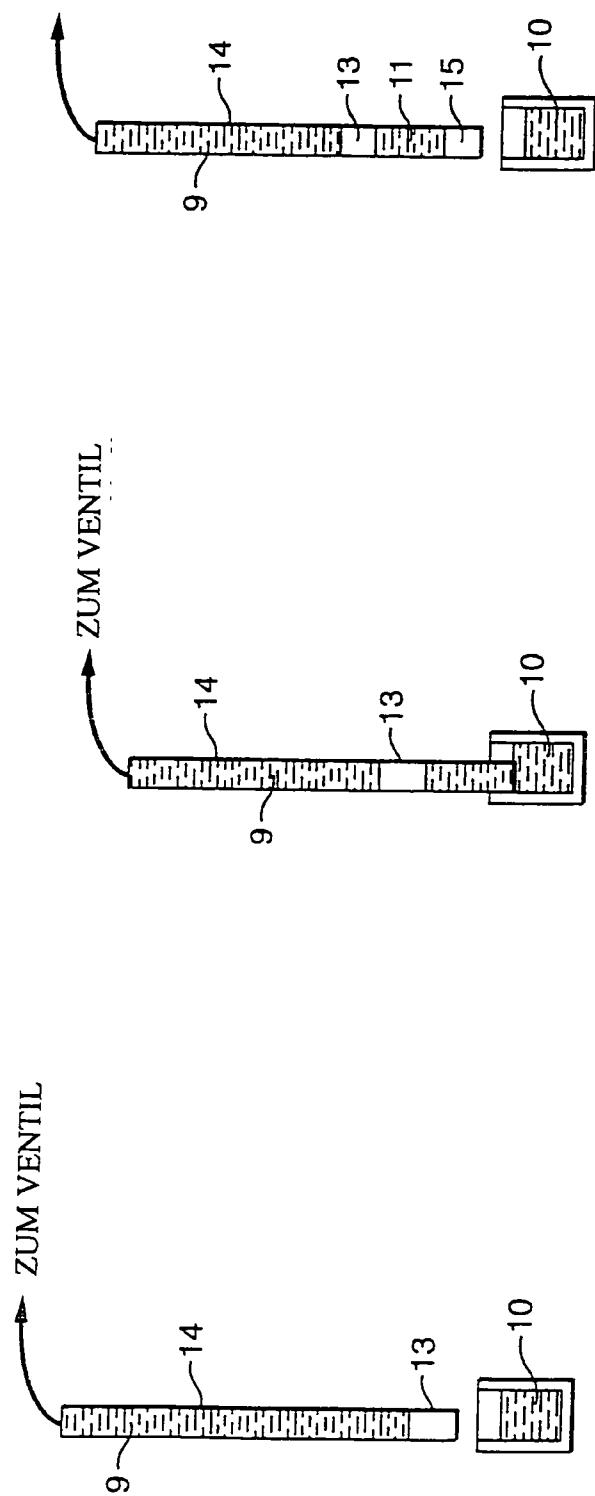
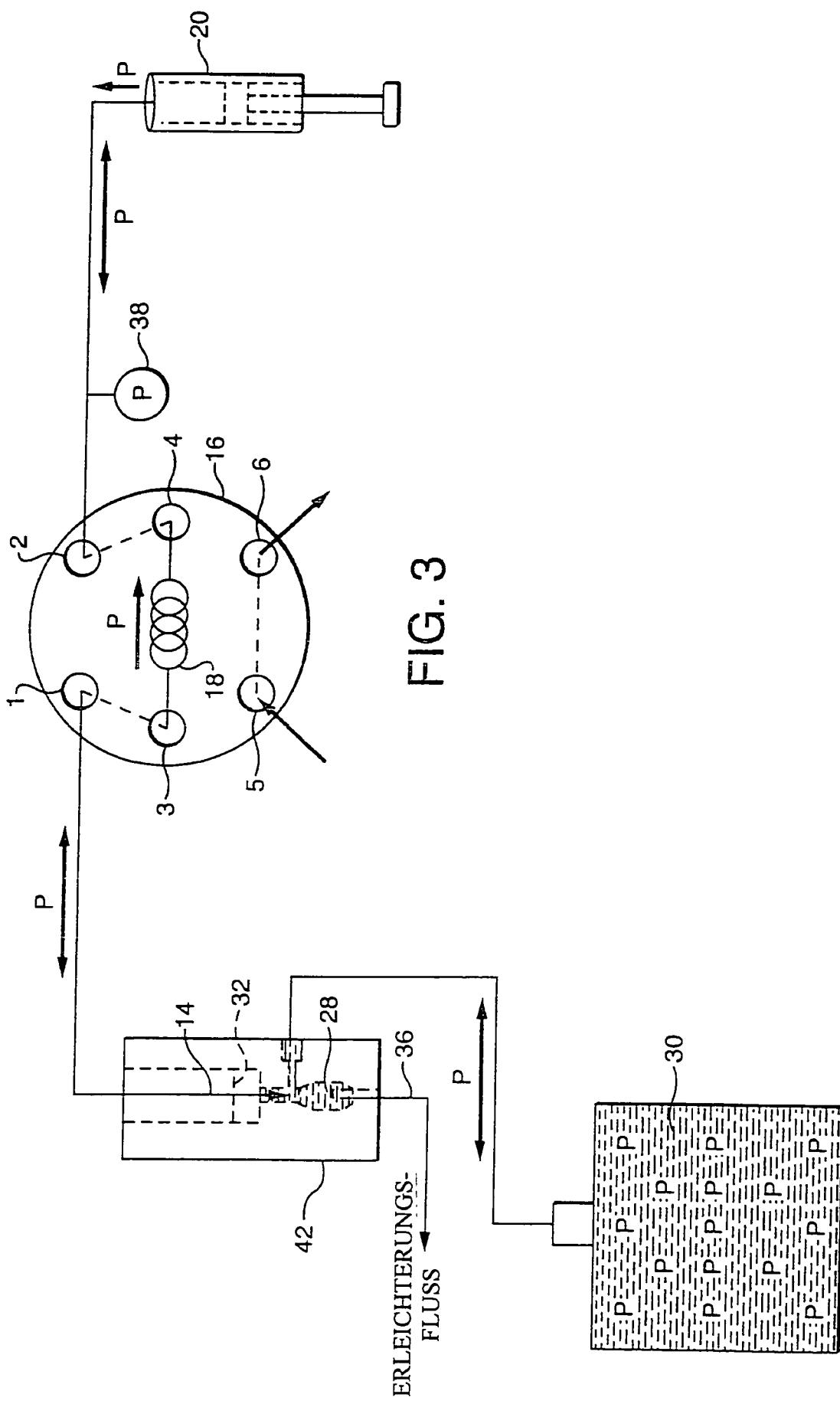


FIG. 2A

FIG. 2B

FIG. 2C



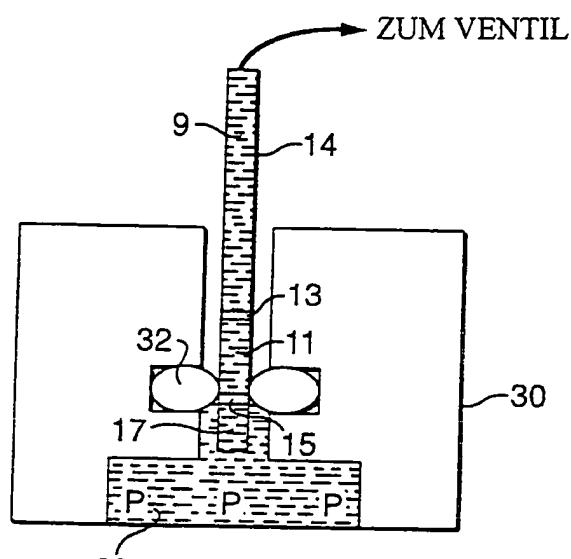
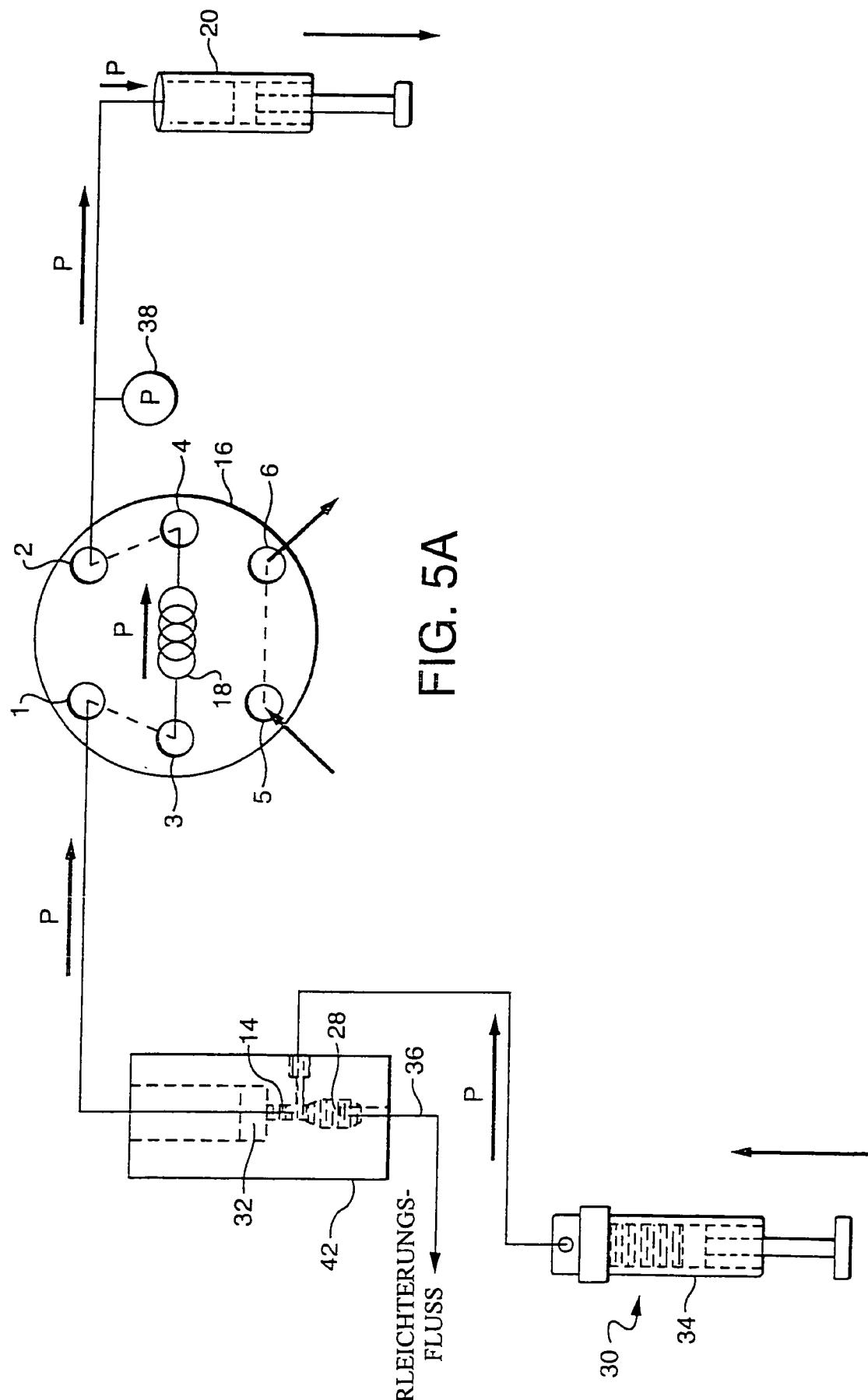


FIG. 4



SCHLEIFEN-  
MITTELLINIE

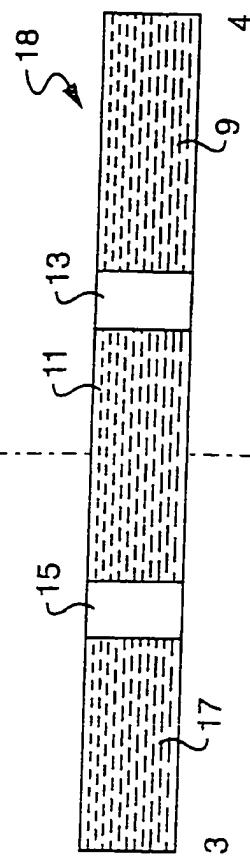


FIG. 5B

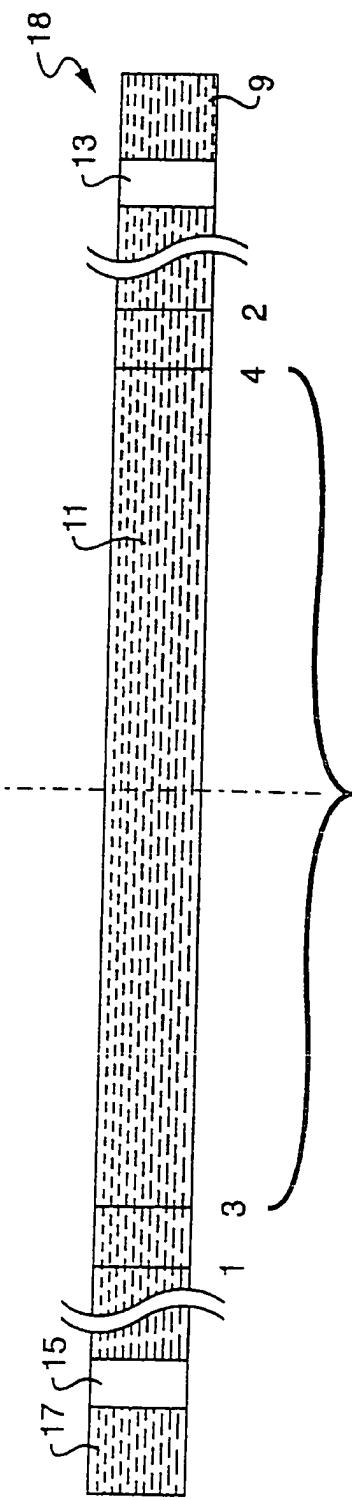


FIG. 5C

