



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 700 283 A1**

(51) Int. Cl.: **G01N 30/24** (2006.01)
B01L 3/02 (2006.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 00101/09

(71) Anmelder:
Werner Döbelin, Grellingerstrasse 4
4153 Reinach BL (CH)

(22) Anmeldedatum: 23.01.2009

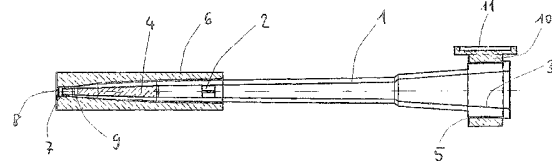
(72) Erfinder:
Werner Döbelin, 4153 Reinach BL (CH)

(43) Anmeldung veröffentlicht: 30.07.2010

(74) Vertreter:
Braunpat Braun Eder AG, Reussstrasse 22
4054 Basel (CH)

(54) **Probenhandling- und Injektions-System für die HPLC mit verschliessbaren Pipettenspitzen.**

(57) Probenhandlingsystem für die Hochleistungs-Flüssigkeit-schromatographie (HPLC) mit verschliessbaren Pipettenspitzen, in denen die Proben mittels einer Einrichtung direkt injiziert werden. Die Eigenschaften der Proben in den Pipettenspitzen können verändert werden. Die Probenidentifizierung erfolgt automatisch.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Probenhandlungssystem für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Proben-Kartuschen und einer Einrichtung zum Injizieren der gesamten Probenmenge in das HPLC System zur Vermeidung von Verschleppungsfehlern bei maximaler Ausbeutung.

[0002] Beim Probenhandling für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie werden seit langem grosse Anstrengungen unternommen um mit geringem Aufwand möglichst exakte und reproduzierbare Resultate zu erhalten. Oft steht auch nur ein geringes Probenvolumen für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie zur Verfügung. Das Probenhandling von der Probenentnahme über die Probenverteilung, Probenaufarbeitung, Probenlagerung bis zur Injektion der Probe in das Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-System birgt eine Vielzahl von möglichen Fehlern welche das analytische Resultat verfälscht oder gar unbrauchbar macht. Verschleppungen der Probe (Crosscontamination) Verwechslungen, Fehler beim Pipettieren und Dosieren können sowohl bei manuellen wie auch bei automatisierten Arbeitsschritten erfolgen.

[0003] Bei den herkömmlichen Probengebern in der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie wird Probe aus einem Probengefäss genommen und in eine Probenschlaufe dosiert. Dadurch kann die Probe anschliessend injiziert werden. Nach jeder Injektion müssen die mit Probe in Berührung gekommenen Teile gewaschen werden. Diese Waschfunktionen haben einen direkten Einfluss auf die Dauer eines Injektionszyklus und auf die Verschleppung. Bei herkömmlichen Bei Probengebern für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie sind die Dosierfunktionen und die Waschfunktionen entsprechend aufwendig umgesetzt.

[0004] Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit einem Massenspektrometer (LC-MS) sind hochempfindliche analytische Systeme welche bereits mit sehr geringen Probenmengen eine qualitative und quantitative Aussage ermöglichen. Die Blutprobenentnahmemenge bei Neugeborenen und bei kleinen Tieren ist sehr eingeschränkt. Die Überführung einer solchen Probe in ein Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-System ist oft nur mit grossem Aufwand möglich.

[0005] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde ein Probenhandlungssystem bereit zu stellen mit dem diese negativen Auswirkungen mit vernünftigem Aufwand verringert werden, biologische Proben (Blut, Plasma, Urin, Liquor) direkt in das LC-MS System injiziert werden können und um neue Anwendungen zu ermöglichen.

[0006] Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass in Pipettenspitzen konzentrische Stützhülsen eingesetzt sind, die Pipettenspitzen nach der Probenaufnahme in eine Verschluss-hülsen gedrückt werden, die Pipettenspitze mit Verschluss-hülsen werden in ein Klammersystem überführt, die Proben werden durch die Perforationsnadel welche die Verschluss-hülsen öffnet über ein Ventil in das Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-System injiziert. Pipettenspitzen und Verschluss-hülsen sind für den einmaligen Gebrauch.

[0007] Im Folgenden werden anhand der beiliegenden Zeichnungen bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

[0008] Es zeigen

- Fig. 1 Pipettenspitze mit Innenstützhülse
- Fig. 2 Pipettenspitze mit angesaugter Probe
- Fig. 3 Verschluss-hülse zu Pipettenspitze
- Fig. 4 Beschriftungsadapter für die 2D Beschriftung
- Fig. 5 Pipettenspitze mit Verschluss-hülse und Beschriftungsadapter
- Fig. 6 Geöffnetes und über das HPLC Ventil abgekoppeltes Klammersystem
- Fig. 7 Geschlossenes Klammersystem mit HPLC Ventil in Injektion

[0009] Die Fig. 1 zeigt eine Pipettenspitze 1 mit einer Innenstützhülse 2 und einem Innenkonus 3, um die Pipettenspitze mit einer Pipette zu koppeln. Die in Fig. 2 genau dosierte Probe 4 wird mit einer Pipette angesaugt. Auf dem Presssitz 5 wird der in Fig. 4 gezeigte 2D Beschriftungsadapter 10 mit dem Beschriftungsfeld 11 aufgedrückt. Die in Fig. 3 gezeigte Verschluss-hülsen 6 haben eine Dichtungskante 9 auf der Innenseite, ein Reservoir 7 und eine Verschlussmembrane 8.

[0010] Die Fig. 5 zeigt eine mit einer Verschluss-hülse 6 verschlossene Pipettenspitze 1 mit aufgedrücktem Beschriftungsadapter 10. Die Kapillaröffnung in der Innen-Stützhülse 2 ermöglicht das Ansaugen der Probe 4 und verhindert, dass beim Aufdrücken der Verschluss-hülse 6 ein Innendruck aufgebaut wird. Die Probe 4 ist durch die aufgedrückte Verschluss-hülse 6 mit Dichtkante 9 und durch die Innenstützhülse 2 stabil positioniert und abgekapselt. Der auf dem Presssitz 5 aufgedrückte Beschriftungsadapter 10 mit dem Beschriftungsfeld 11 für einen 2D-Code ermöglicht die Probenidentifizierung.

[0011] Die Fig. 6 zeigt das offene Klammersystem mit eingesetzter Pipettenspitze 1, der Verschluss-hülse 6, der Innenstützhülse 2, der Probe 4 und dem HPLC-Ventil 14. Der Ventil-Rotor 15 steht so, dass das HPLC Laufmittel von der Pumpe

CH 700 283 A1

pe durch die Eingangsleitung 12 direkt durch die die Ausgangsleitung 13 gefördert wird. Mit den Schiebern 26 wird die Verschlusshülse 6 geklammert und gestützt, so dass auch bei hohen HPLC Drücken keine Undichtigkeiten auftreten. Der Hubzylinder 17 drückt den Kolben 18 mit Nadeladapter 23 und der Kapillarnadel 24 soweit in die Pipettenspitze 1 bis die Kapillarnadelspitze auf die Innenstützhülse 2 auftrifft und abdichtet. Der Hubzylinder 20 drückt den Kolben 21 mit Nadeladapter 16 und der Kapillar-Perforationsnadel 25 auf die Verschlusshülse 6. Dabei perforiert die Spitze der Kapillar-Perforationsnadel 25 die Verschlussmembrane 8 und dichtet die Verschlusshülse 6 gleichzeitig gegen aussen ab.

[0012] Die Fig. 7 zeigt das geschlossene Klammersystem mit dem HPLC Ventil 14. Der Ventil-Rotor 15 steht so, dass das HPLC Laufmittel von der Pumpe durch die Eingangsleitung 12, durch die Transferleitung 19, durch den Nadeladapter 23, durch die Kapillarnadel 24, durch die Pipettenspitze 1, durch die Kapillar-Perforationsnadel 25, durch den Nadeladapter 16, durch die Transferleitung 22 und durch die Ausgangsleitung 13 gefördert wird. Durch diesen Vorgang wird die Probe 4 in das HPLC-System injiziert und kann entsprechend analysiert werden.

Patentansprüche

1. Probenhandlingsystem für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Pipettenspitzen und Verschlusshülsen dadurch gekennzeichnet, dass in den Pipettenspitzen Innenstützhülsen (2) konzentrisch eingesetzt sind, die Verschlusshülsen (6) eine Dichtungskante (9) und eine Verschlussmembrane (8) haben, die Verschlusshülsen und die Pipettenspitzen einer Einrichtung zugeführt wird um die Probe (4) direkt in das Analysen-System zu überführen.
2. Probenhandlingsystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Innenseite der Pipettenspitzen beschichtet ist um die Eigenschaften der Probe (4) zu verändern.
3. Probenhandlingsystem nach Anspruch 1-2, dadurch gekennzeichnet, dass im Reservoir (7) ein Reagenz- oder Verdünnungsmittel enthalten ist um die Eigenschaften der Probe (4) zu verändern.
4. Probenhandlingsystem nach Anspruch 1-2-3, dadurch gekennzeichnet, dass ein Beschriftungsadapter (10) angebracht wird und die Probenidentifizierung automatisch erfolgt.
5. Probenhandlingsystem nach Anspruch 1-2-3-4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembranen (8) durch die Kapillar-Perforationsnadel (25) aufgestochen werden.

Fig. 1

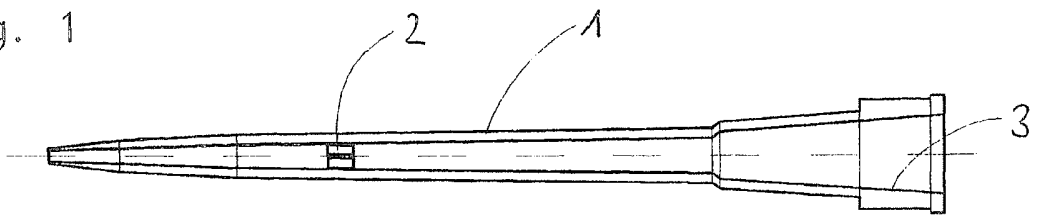


Fig. 2

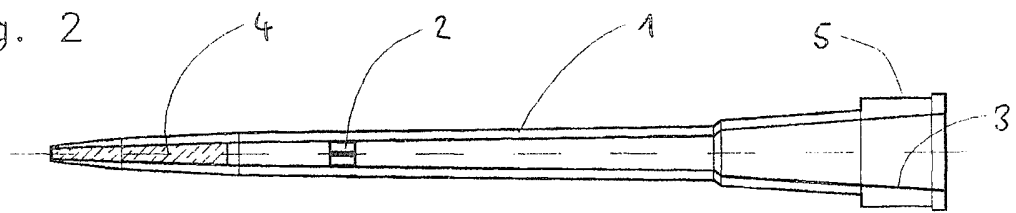


Fig. 3

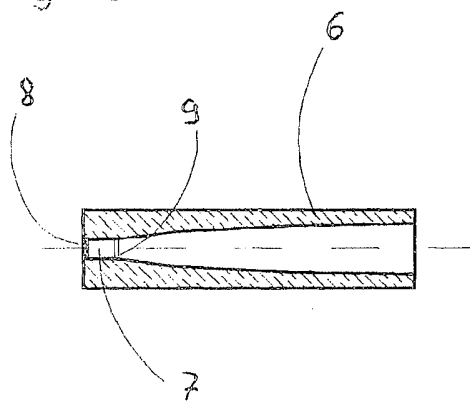


Fig. 4

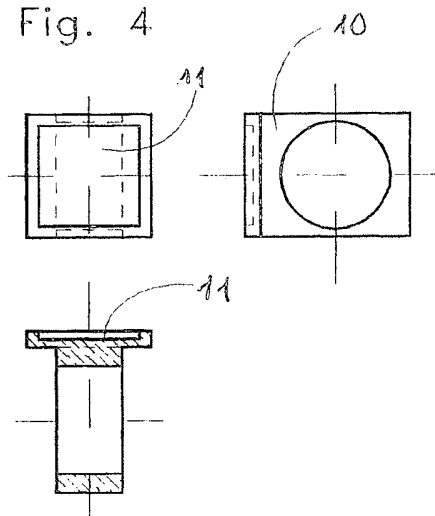


Fig. 5

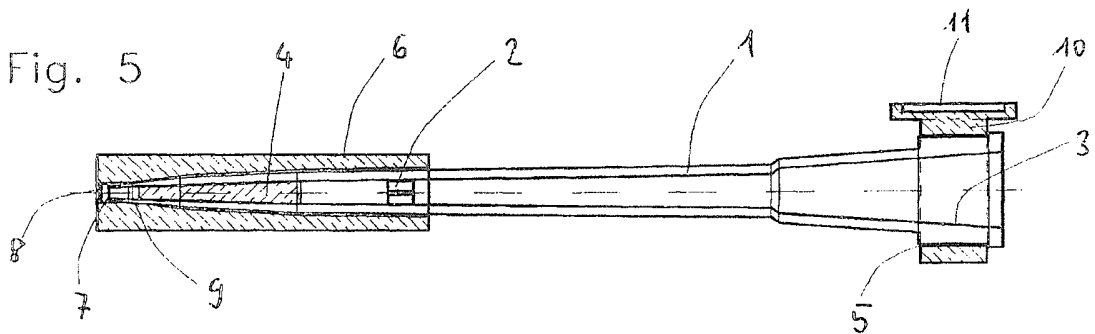


Fig. 6

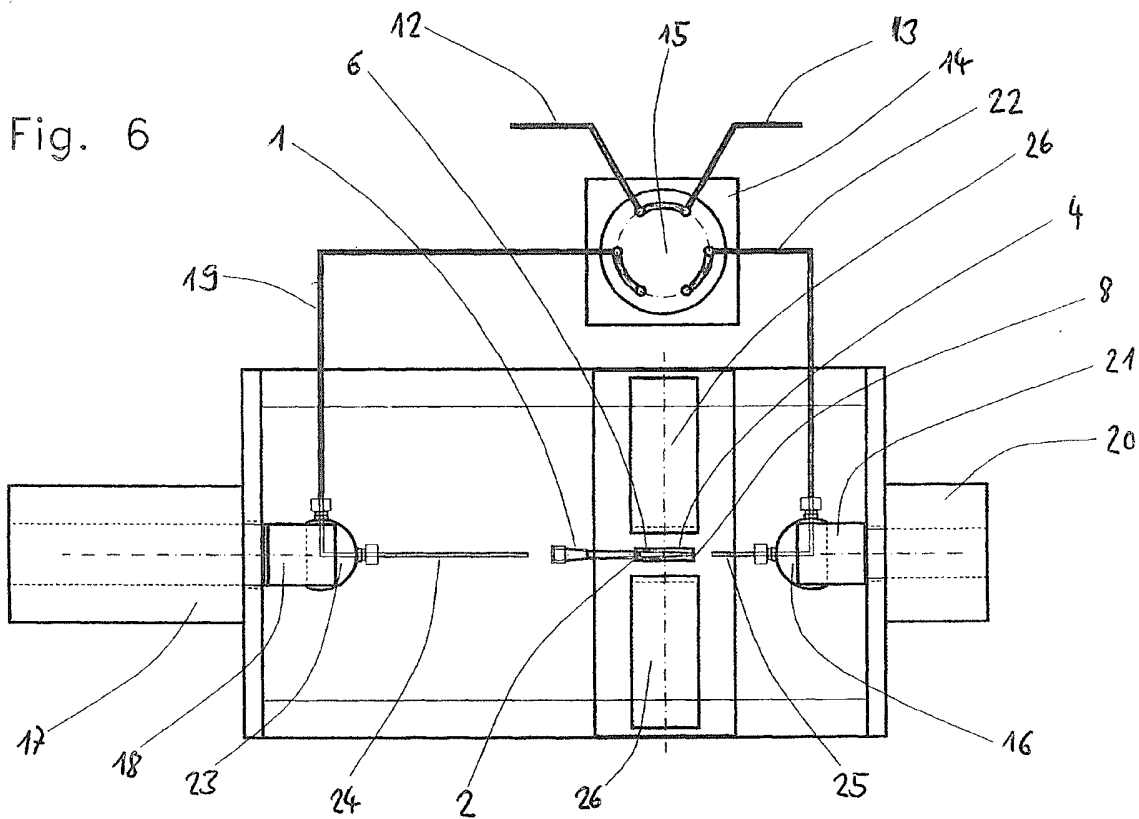
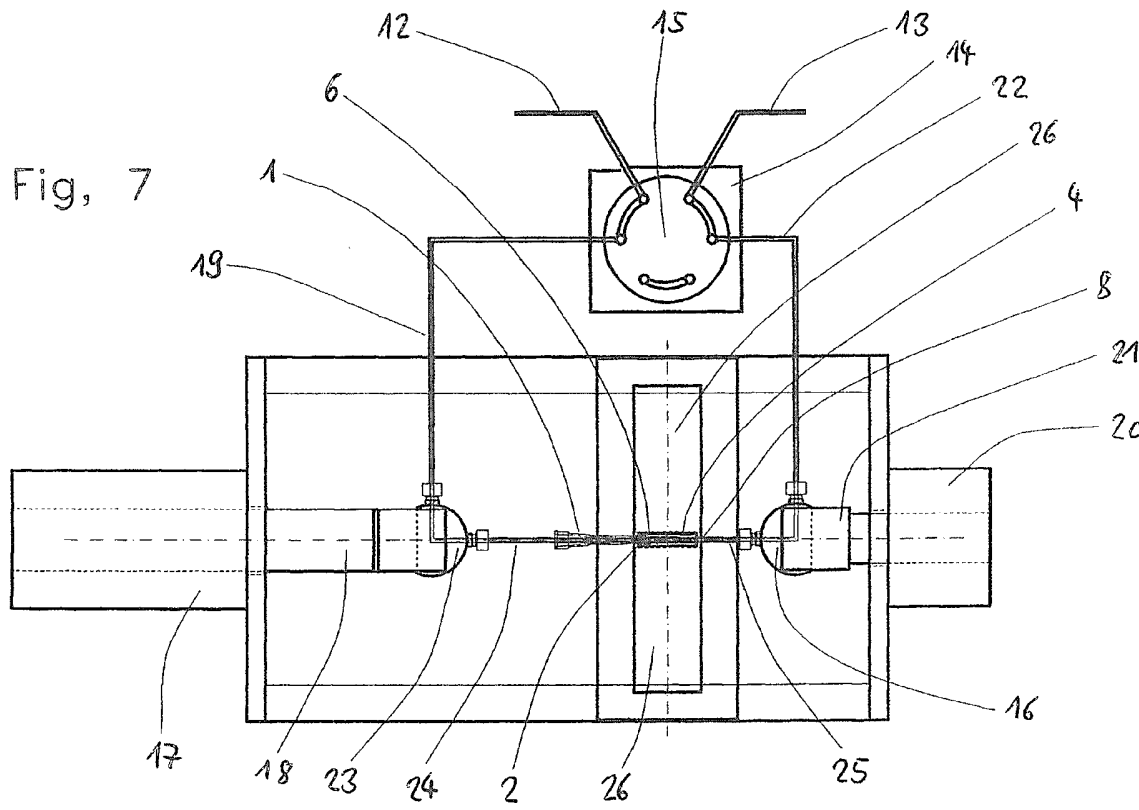


Fig. 7



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

KENNZEICHNUNG DER NATIONALEN ANMELDUNG		AKTENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS	
		PAT-CH-1-09	
Nationales Aktenzeichen		Anmeldedatum	
101/2009		23-01-2009	
Anmeldeland		Beanspruchtes Prioritätsdatum	
CH			
Anmelder (Name)			
Werner Döbelin			
Datum des Antrags auf eine Recherche internationaler Art		Nummer, die die internationale Recherchesbehörde dem Antrag auf eine Recherche internationaler Art zugewiesen hat	
10-03-2009		SN 51846	
I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS <small>(treffen mehrere Klassifikationsymbole zu, so sind alle anzugeben)</small>			
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC			
G01N30/24		B01L3/02	
II. RESEARCHIERTE SACHGEBIETE			
Recherchierter Mindestprüfstoff			
Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole		
IPC	G01N	B01L	A61B
	B01J		
Recherchierte, nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen			
III. <input type="checkbox"/> EINIGE ANSPRÜCHE HABEN SICH ALS NICHT RESEARCHIERBAR ERWIESEN <small>(Bemerkungen auf Ergänzungsbogen)</small>			
IV. <input type="checkbox"/> MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG <small>(Bemerkungen auf Ergänzungsbogen)</small>			

Formblatt PCT/ISA 201 a (1/2006)

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

Nr. des Antrags auf Recherche

CH 1012009

<p>A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01N30/24 B01L3/02 ADD. G01N35/10</p>		
<p>Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK</p>		
<p>B. RESEARCHIERTE SACHGEBIETE Fachbereich der Mindestsprichtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbol) G01N B01L A61B B01J</p>		
<p>Forschungsblatt, aber nicht zum Mindestsprichtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die rechtsstaatlichen Gebiete fallen</p>		
<p>Während der internationalen Recherche kontaktierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data</p>		
<p>C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE VERÖFFENTLICHUNGEN</p>		
Kategorie*	Bearbeitung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Texte	Bez. Anspruch Nr.
X	EP 1 174 701 A (GAMBLE KIMBERLY R [US]) 23. Januar 2002 (2002-01-23)	1,3,5
Y	Absätze [0022], [0-25], [0042]; Abbildung 1	2
Y	WO 2005/000470 A (HAEMATEX RES PTY LTD [AU]; EXNER THOMAS [AU]) 6. Januar 2005 (2005-01-06) Seite 1, Zeilen 13-16 Seite 2, Zeilen 6-10	2
X	WO 2008/103828 A (BREWER WILLIAM [US]) 28. August 2008 (2008-08-28) Abbildung 11a; Beispiele 5,6	1,4
	-/-	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist *B* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die regional ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Fachbereichsrecht geltenden Veröffentlichung belegt werden soll, oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Ausstellung, eine Ausfertigung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		<p>** Spätere Veröffentlichung, die nach dem Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und in der Anmeldung nicht berücksichtigt, sondern nur zum Erleuchtung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf selbständiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung voll oder teilweise mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mängel desselben Patentansatzes ist</p>
<p>Datum des tatsächlichen Abschlusses der Recherche internationaler Art 4. Juni 2009</p>		<p>Abschlußdatum des Berichts über die Recherche internationaler Art 10.05.2009</p>
<p>Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3036</p>		<p>Bevollmächtigter Beauftragter Müller, Thomas</p>

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

Nr. des Antrags auf Recherche
CH 1012009

C. (Fortsetzung): ALS WESENTLICH ANGESEHENE VERÖFFENTLICHUNGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich: siehe Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/007081 A (PHYNEXUS INC [US]; GJERDE DOUGLAS T [US]; HANNA CHRISTOPHER P [US]) 22. Januar 2004 (2004-01-22) Abbildung 12; Beispiel 9	1,3
A	US 2005/092685 A1 (HILHORST MARTINUS J [NL] ET AL) 5. Mai 2005 (2005-05-05) Absätze [0048], [0056]; Abbildungen 1b, 10	1,5

1

Formblatt PCT/ISA/201 (Fortsetzung von Blatt 2) (Januar 2004)

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Nr. des Antrags auf Recherche
CH 1012009

Ins Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1174701	A	23-01-2002 CA 2316648 A1	27-12-2000
WO 2005000470	A	06-01-2005 KEINE	
WO 2008103828	A	28-08-2008 KEINE	
WO 2004007081	A	22-01-2004 AU 2003249231 A1 EP 1521637 A1 JP 2006515562 T	02-02-2004 13-04-2005 01-06-2006
US 2005092685	A1	05-05-2005 KEINE	

Formblatt PCT/BA/001 (Antrag Patentfamilie) (Januar 2004)