



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 93 201 T5 2005.09.01

(12)

## Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der

(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/025272**

in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **103 93 201.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2003/028249**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.09.2003**

(87) PCT-Veröffentlichungstag: **25.03.2004**

(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung  
in deutscher Übersetzung: **01.09.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **G01N 30/22**  
**G01N 35/08**

(30) Unionspriorität:  
**60/409,836 11.09.2002 US**

(71) Anmelder:  
**Waters Investments Ltd., Milford, Mass., US**

(74) Vertreter:  
**Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman  
Vossius, Dr. Martin Grund, Dr. Georg Schnappauf,  
81679 München**

(72) Erfinder:  
**Usowicz, James E., Douglas, Mass., US; Ciolkosz,  
Theodore D., Milton, Mass., US; Keene, Russell L.,  
Sudbury, Mass., US; McCormick, Daniel J.,  
Westford, Mass., US**

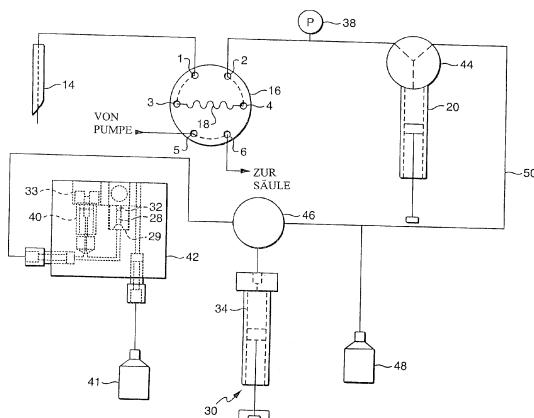
### (54) Bezeichnung: **Hochdruckfluidprobeninjektionsvorrichtung und Verfahren**

(57) Hauptanspruch: Vorrichtung zum Bewegen einer Probe unter Verwendung eines Fluidvolumens, umfassend:  
a) ein Druckbehältnis, wobei das Druckbehältnis eine Öffnung zum Aufnehmen einer Ansaugnadel in abdichtender In-Eingriffnahme aufweist,

b) eine Ansaugnadel 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 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 Provenschleife angeordnet zu werden,

c) eine Provenschleife mit einem ersten Schleifenende und einem zweiten Schleifenende, wobei das erste Schleifenende in fluider Kommunikation mit der Ansaugnadel steht und das zweite Schleifenende in fluider Kommunikation mit einer Bemessungsspritze steht, wobei die Provenschleife ausgestaltet ist, Probe von der Ansaugnadel aufzunehmen und die Probe zu beinhalten,

d) eine Bemessungsspritze in fluider Kommunikation...



## 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.

### Stand der Technik

### 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.

### Aufgabenstellung

### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0003]** 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.

**[0004]** 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.

**[0005]** 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

[0006] 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.

[0007] [Fig. 1](#) zeigt einen Teil der Vorrichtung.

[0008] [Fig. 2](#) zeigt die Schritte der Probenansaugung.

[0009] [Fig. 3](#) zeigt eine Ausführungsform der Vorrichtung während diese unter Druck gesetzt wird.

[0010] [Fig. 4](#) zeigt, wie eine Probe unter Druck gesetzt wird.

[0011] [Fig. 5A](#) zeigt die Vorrichtung während des Bemessens.

[0012] [Fig. 5B](#) zeigt eine teilweise Probenschleife in der Probenschleife nach dem Bemessen.

[0013] [Fig. 5C](#) zeigt eine vollständige Probenschleife mit Überfüllung in der Probenschleife nach dem Bemessen.

[0014] [Fig. 6](#) zeigt eine Ausführungsform der Erfindung.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0015] 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.

[0016] 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 Lösungssprodukt 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.

[0017] 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.

[0018] 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.

[0019] 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.

**[0020]** 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 [Fig. 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.

**[0021]** [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.

**[0022]** [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.

**[0023]** 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.

**[0024]** 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.

**[0025]** 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 Rich-

tung der Spritze zieht. Indem das Volumen von Fluid, das in die Spritze **20** gezogen wird, gesteuert wird, steuert die Vorrichtung, wie weit die fürende 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.

**[0026]** 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.

**[0027]** 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.

**[0028]** [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.

**[0029]** 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 Stärke in die analytische Säule von der Probenschleife **18** während der La- dephase des Zyklus injiziert wird.

**[0030]** 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 fügenden 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 fügenden 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.

**[0031]** 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 Positionierungs geschwindigkeit 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.

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

Tabelle 1

**[0032]** 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.

**[0033]** 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.

**[0034]** 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.

**[0035]** 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 gegen-

über 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.

## ZUSAMMENFASSUNG

**[0036]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Hochdruckfluidprobeninjektionssystem bereit, das aus einer Probennadel (14), einem Mehrwegventil (16), einer Probenschleife (18), einer Bemessungsspritze (20) und einer Druckunterstützungspumpe (38) besteht. Die Geschwindigkeit des Probentransport in die Probenschleife wird gesteigert, indem das Fluid in dem System unter Druck gesetzt wird und die Probe in die Probenschleife (18) bemessen wird. Der erhöhte Systemdruck gestattet es, die Fluide schneller zu bewegen, als das dies der Dampfdruck in einem System bei Atmosphärendruck üblicherweise ermöglichen würde.

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Bewegen einer Probe unter Verwendung eines Fluidvolumens, umfassend:

- a) ein Druckbehältnis, wobei das Druckbehältnis eine Öffnung zum Aufnehmen einer Ansaugnadel in abdichtender In-Eingriffnahme aufweist,
- b) eine Ansaugnadel 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 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 angeordnet zu werden,
- c) eine Probenschleife mit einem ersten Schleifenende und einem zweiten Schleifenende, wobei das erste Schleifenende in fluider Kommunikation mit der Ansaugnadel steht und das zweite Schleifenende in fluider Kommunikation mit einer Bemessungsspritze steht, wobei die Probenschleife ausgestaltet ist, Probe von der Ansaugnadel aufzunehmen und die Probe zu beinhalten,
- d) eine Bemessungsspritze in fluider Kommunikation mit dem zweiten Schleifenende der Probenschleife zum Erzeugen einer Druckdifferenz zwischen dem Druckbehältnis und der Bemessungsspritze, um die Probe von der Nadel und in die Probenschleife zu ziehen und
- e) eine Druckquelle, um das Druckbehältnis unter Druck zu setzen, um die Bewegung der Probe aus dem zweiten Ende der Ansaugnadel zu erleichtern.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner Steuermittel zum Steuern der Bewegung der Ansaugnadel 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 umfasst, um die Probe in die Ansaugnadel zu ziehen und um die Probe von der Ansaugnadel in die Probenschleife zu ziehen.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei die Vorrichtung ferner die Steuermittel zum Koordinieren der Steuerung der Bemessungsspritze und der Steuerung des Drucks in der Druckquelle und/oder der Steuerung der Bewegung der Ansaugnadel umfasst.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ferner umfasst:

ein Mehrwegventil 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 steht, der zweite Anschluss in fluider Kommunikation mit dem ersten Schleifenende der Probenschleife steht, der dritte Anschluss in fluider Kommunikation mit dem zweiten Schleifenende der Probenschleife steht und der vierte Anschluss in fluider Kommunikation mit der Bemessungsspritze steht, wobei das Mehrwegventil in der ersten Position einen Beladungspfad von der Ansaugnadel durch die Probenschleife zu der Bemessungsspritze ausbildet, um die Probe zu befördern, und wobei das Mehrwegventil in der zweiten Position die Probenschleife von

der Ansaugnadel und der Bemessungsspritze isoliert, um die Probe zurückzuhalten.

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

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

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

10. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei das Mehrwegventil 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 in der zweiten Position einen Injektionsfluidpfad von der Pumpe, über die Probenschleife zu der analytischen Säule aufweist, um die Probe in die analytische Säule zu injizieren.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei das Mehrwegventil 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 um ein Hochdruckinjektionsventil handelt.

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

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

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei die Vorrichtung ferner ein Waschsystem zwischen der Waschspritze und der Bemessungsspritze 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, der Waschfluidquelle und dem vierten Anschluss des Mehrwegventils 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 stehen, wobei die Beta-Ventilmittel sich in der ersten Beta-Ventilposition befinden, wenn sich das Mehrwegventil 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 wiederaufzufüllen.

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 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, dem Steuern der Positionierung des Mehrwegventils, dem Steuern des Druckes in der Druckquelle und/oder dem Steuern der Bemessungsspritze koordinieren, um die Probe in die Ansaugnadel zu ziehen und um die Probe von der Ansaugnadel in die Proben schleife zu ziehen.

19. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Druckquelle eine Druckunterstützungspumpe mit Erleichterungsflussmitteln ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, wobei die Vorrichtung ferner eine Druckregulierungslüftung umfasst, die als die Erleichterungsflussmittel wirken, in der Druckquelle, um den Druck in der Vorrichtung im Wesentlichen konstant zu halten.

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

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

23. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Probe in der Ansaugnadel von Luflücken umgeben ist, bevor das erste Ende der Ansaugnadel mit dem Druckbehältnis abgedichtet wird.

24. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei 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 zu positionieren.

25. Verfahren zum Befördern einer Probe von einem Behälter zu einer Probenschleife, umfassend:  
Ausbilden eines Probenpfades, der eine Ansaugnadel in fluider Kommunikation mit der Probenschleife und einer Bemessungsspritze umfasst,  
Ansaugen einer Probe aus dem Behälter in die Ansaugnadel, indem die Bemessungsspritze um eine Strecke zurückgezogen wird,  
Abdichten der Ansaugnadel mit einem Druckbehältnis,  
Unter-Druck-Setzen des Druckbehältnisses auf einen vorbestimmten Druck mit einer Druckquelle, um den Probenpfad unter Druck zu setzen, und  
Zurückziehen der Bemessungsspritze um eine vorbestimmte Strecke, um die Probe in die Probenschleife zu befördern, was durch eine Druckdifferenz entlang des Probenpfades angetrieben wird.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Verfahren ferner das Anordnen der Probe auf einer analytischen Säule umfasst, umfassend:  
Abklemmen der Probenschleife von dem Probenpfad,  
Verbinden der Probenschleife mit einer Pumpe an einem ersten Ende und mit der analytischen Säule an einem zweiten Ende, und  
Bewegen der Probe von der Probenschleife zu der analytischen Säule, indem die Pumpe aktiviert wird.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei ein Mehrwegventil mit einer Vielzahl von Anschlüssen und zwei Positionen mit einem ersten Anschluss verbunden ist, der mit der Probennadel verbunden ist, wobei ein zweiter Anschluss mit einem ersten Ende der Probenschleife verbunden ist, wobei ein dritter Anschluss mit einem zweiten Ende der Probenschleife verbunden ist, wobei ein vierter Anschluss mit der Bemessungsspritze verbunden ist, wobei ein fünfter Anschluss mit der Pumpe verbunden ist und ein sechster Anschluss mit der analytischen Säule verbunden ist, wobei das Mehrwegventil in einer ersten Position einen Beladungspfad von der Probennadel über die Probenschleife zu der Bemessungsspritze ausbildet sowie einen Elutionspfad von der Pumpe zu der analytischen Säule, und wobei das Mehrwegventil in einer zweiten Position einen Waschpfad von der Ansaugnadel zu der Bemessungsspritze ausbildet sowie einen Injektionspfad von der Pumpe über die Probenschleife zu der analytischen Säule, wobei das Verfahren ferner umfasst:  
Durchführen des Ansaugschrittes mit dem Mehrwegventil in der ersten Position und  
Durchführen der Abklemm- und Verbindungsschritte, indem das Mehrwegventil von der ersten Position in die zweite Position umgeschaltet wird.

28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei Steuermittel, die angepasst sind, die Position des Mehrwegventils zu steuern, verwendet werden, wobei das Verfahren ferner umfasst:

Ausbilden des Probenpfads, indem das Mehrwegventil gesteuert wird, in der ersten Position zu sein, und Abklemmen der Probenschleife von dem Probenpfad, indem das Mehrwegventil gesteuert wird, in der zweiten Position zu sein.

29. Verfahren nach Anspruch 28, wobei die Steuermittel ferner das Positionieren des Mehrwegventils mit dem Steuern des Positionierens der Bemessungsspritze und/oder dem Steuern des Positionieren der Ansaugnadel koordinieren.

30. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Verfahren ferner umfasst:  
Beibehalten des Drucks in dem Probenpfad auf einem konstanten Niveau, in dem eine druckregulierende Lüftung in Verbindung mit der Druckunterstützungspumpe verwendet wird.

31. Verfahren nach Anspruch 25, wobei Steuermittel, die angepasst sind, die Position der Ansaugnadel zu steuern, verwendet werden, wobei das Verfahren ferner umfasst:  
vor dem Ansaugschritt einen Schritt des Kontrollierens der Position der Ansaugnadel, um die Ansaugnadel in dem Behälter anzuzuordnen, und  
vor dem Abdichtungsschritt das Steuern der Position der Ansaugnadel, um die Ansaugnadel von dem Behälter zu entfernen und die Ansaugnadel in dem Druckbehältnis anzuzuordnen.

32. Verfahren nach Anspruch 25, wobei Steuermittel, die angepasst sind, die Position der Bemessungsspritze zu kontrollieren, verwendet werden, wobei das Verfahren ferner umfasst:  
Durchführen des Ansaugschrittes, indem die Positionierung der Bemessungsspritze gesteuert wird, um die Bemessungsspritze um eine Strecke zurückzuziehen,  
Durchführen des Zurückziehungsschrittes, indem die Positionierung der Bemessungsspritze gesteuert wird, um die Bemessungsspritze um eine vorbestimmte Strecke zurückzuziehen.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die Steuermittel ferner das Steuern der Positionierung der Bemessungsspritze und das Steuern der Positionierung der Ansaugnadel koordinieren.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

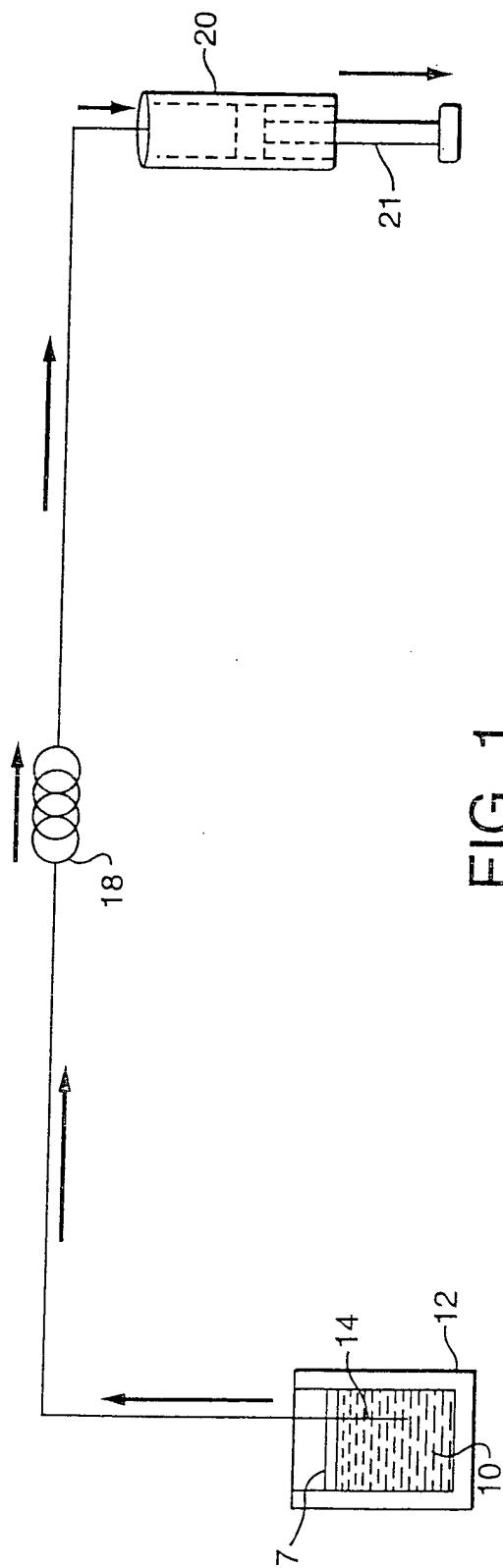


FIG. 1

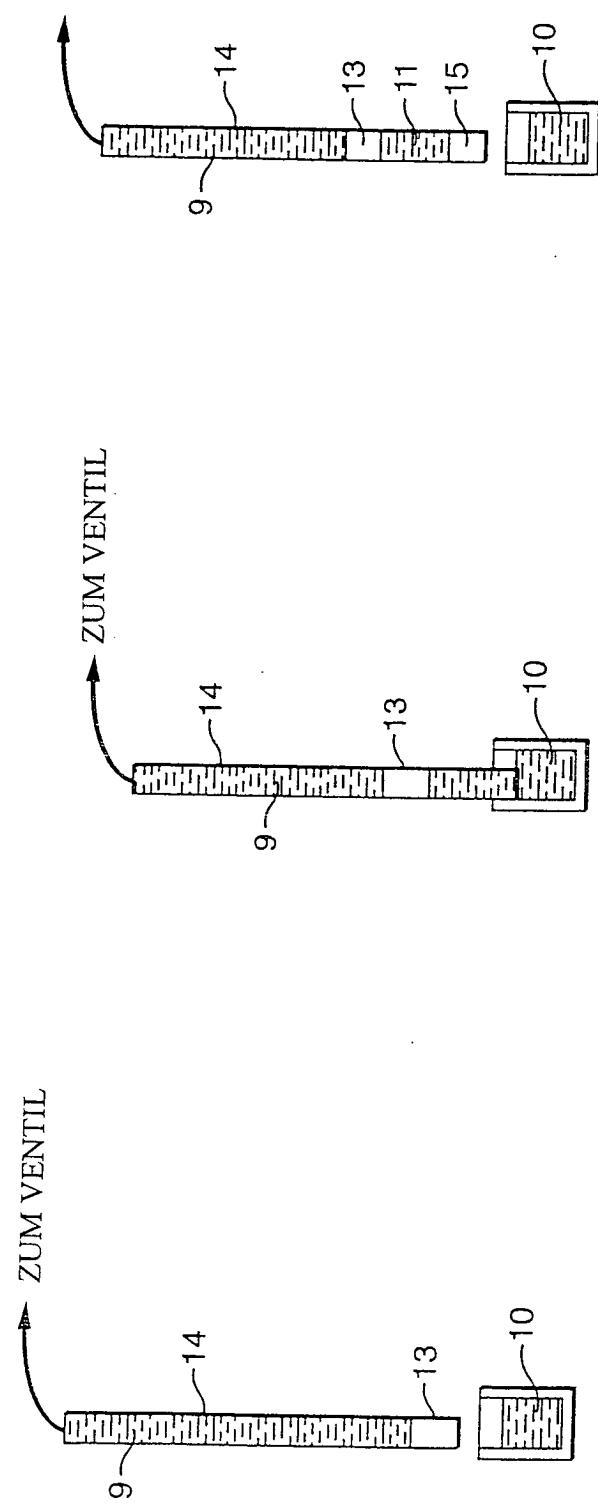


FIG. 2A

FIG. 2B

FIG. 2C

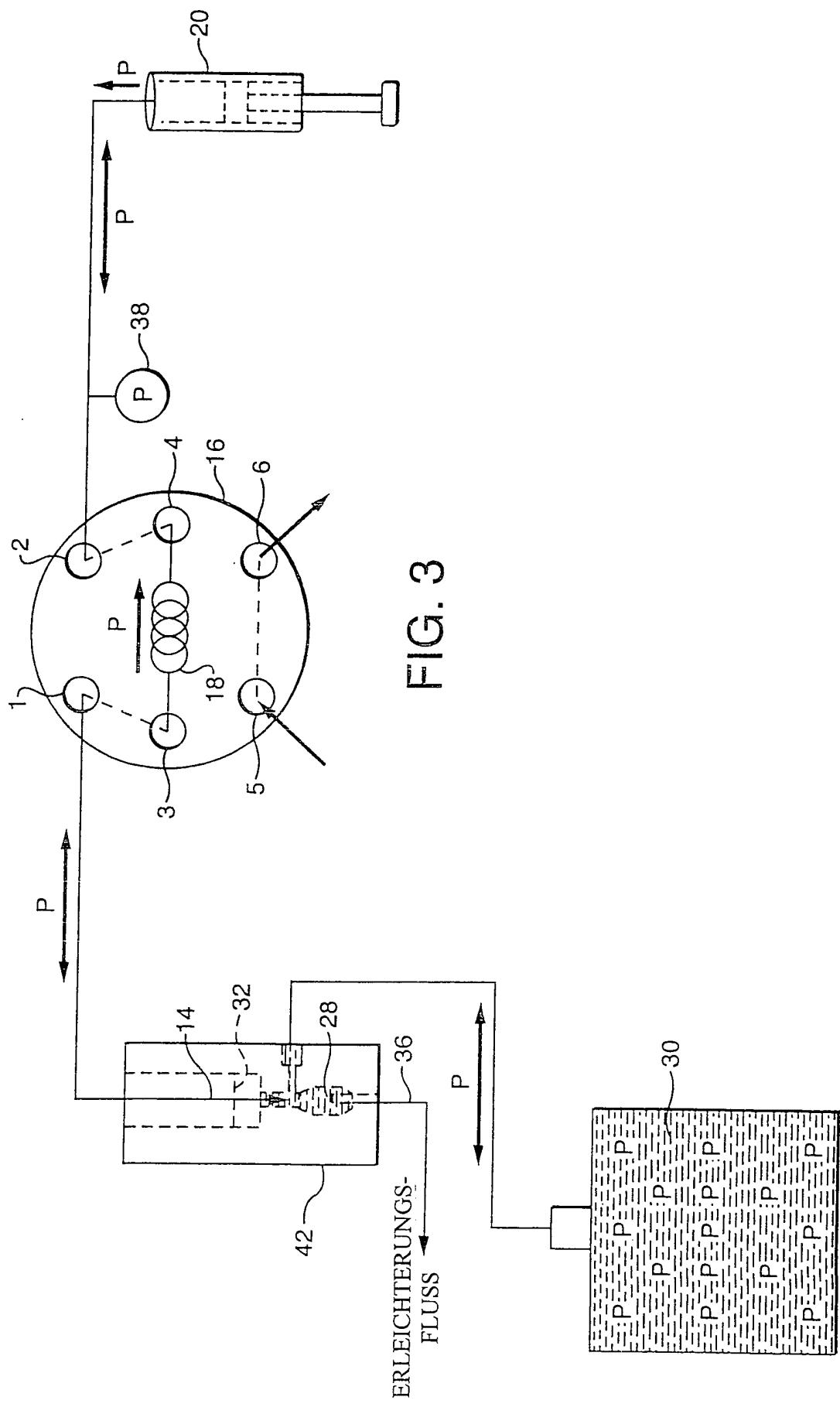


FIG. 3

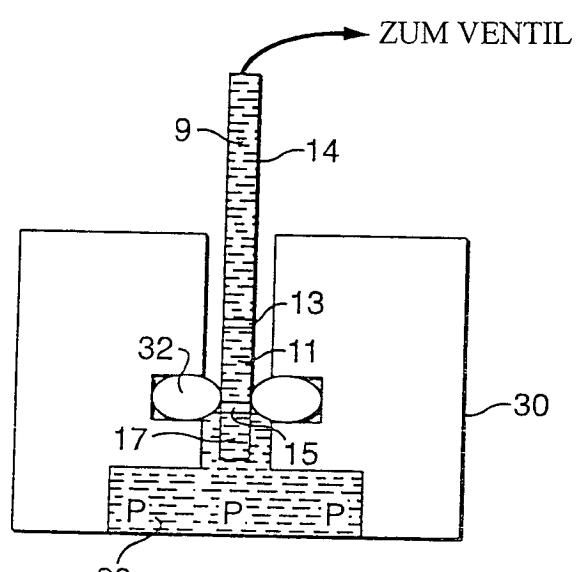
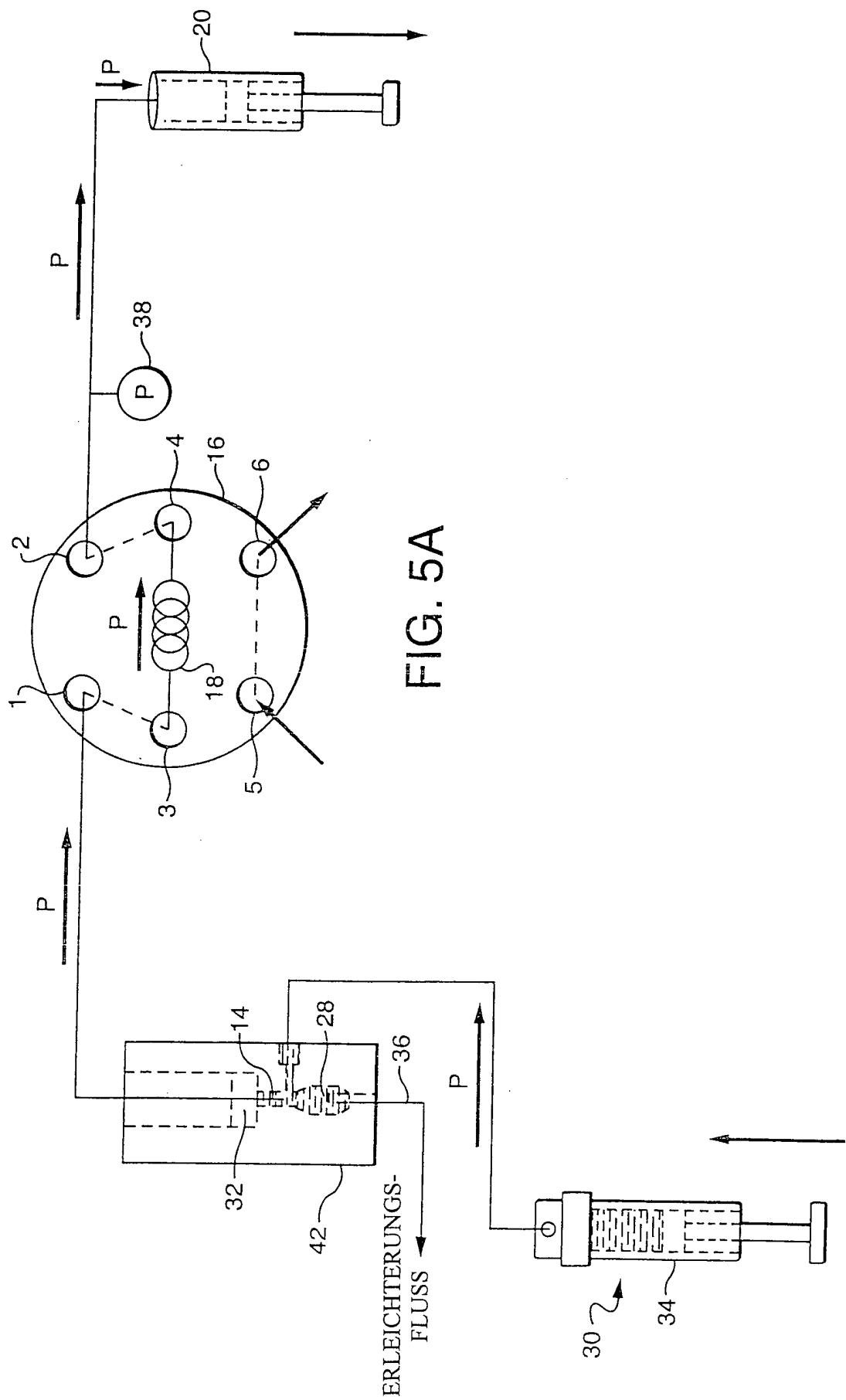


FIG. 4



SCHLEIFEN-  
MITTELLINIE

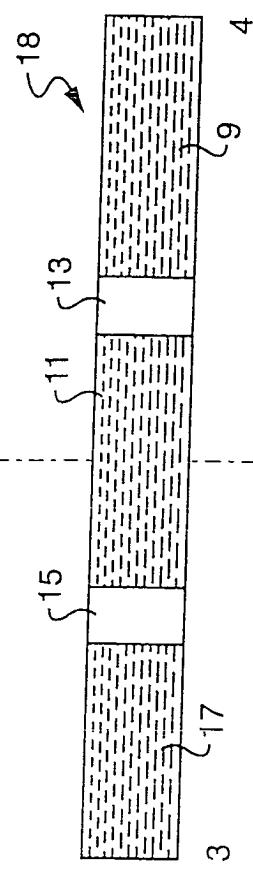


FIG. 5B

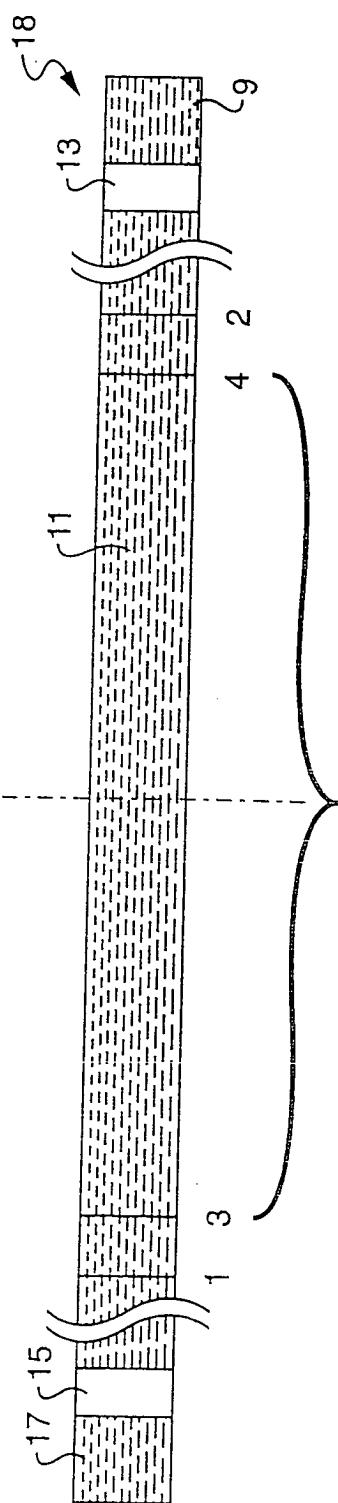


FIG. 5C

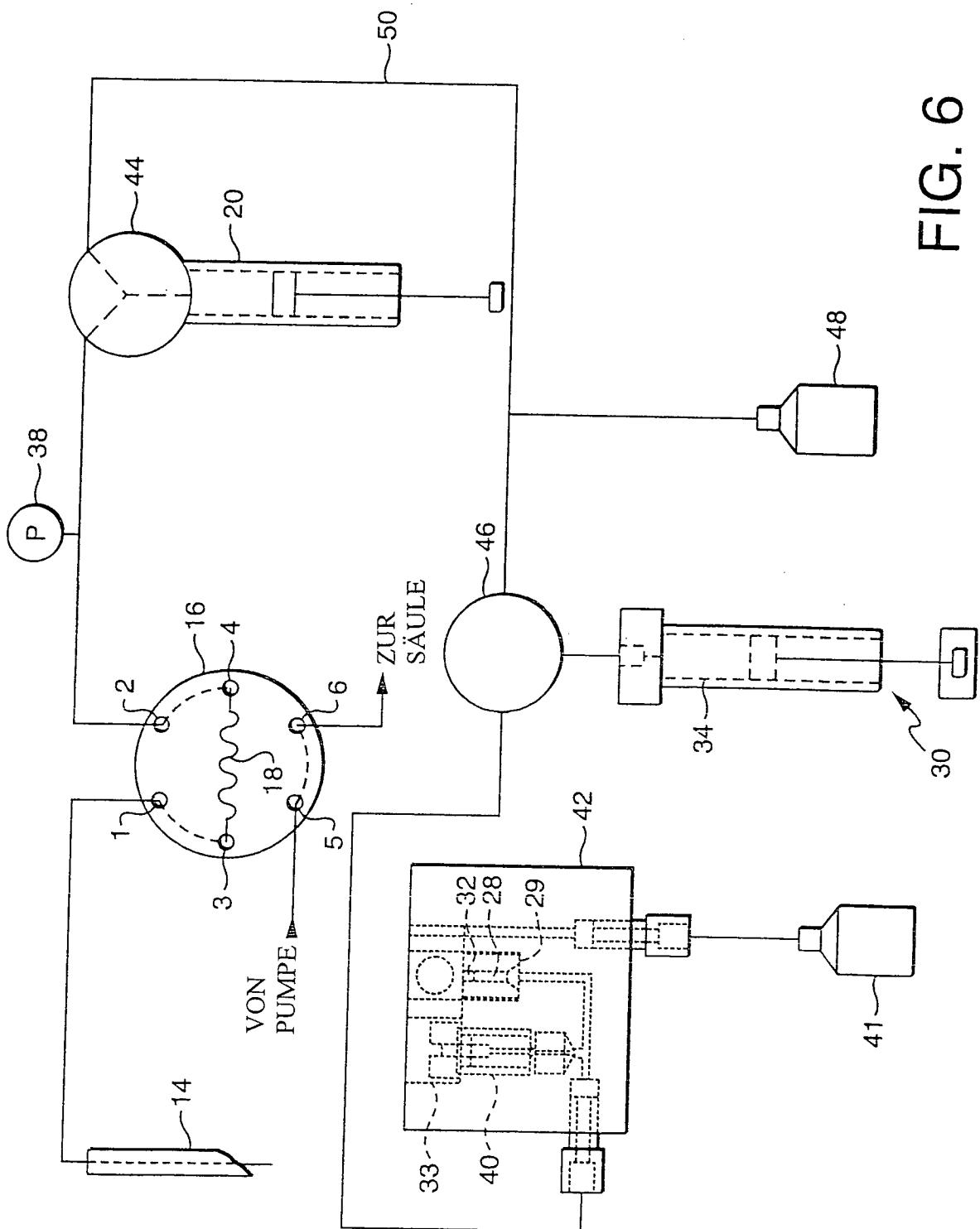


FIG. 6