



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104956199 B

(45)授权公告日 2018.08.21

(21)申请号 201480005085.0

(22)申请日 2014.01.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104956199 A

(43)申请公布日 2015.09.30

(30)优先权数据

61/753299 2013.01.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.07.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/011697 2014.01.15

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2014/113480 EN 2014.07.24

(73)专利权人 万科仪器有限合伙公司

地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 S.D.斯蒂尔恩斯 A.普利斯蒂尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李晨 李婷

(51)Int.Cl.

G01N 1/10(2006.01)

(56)对比文件

US 4444066 A, 1984.04.24,

US 4300393 A, 1981.11.17,

CN 101617226 A, 2009.12.30,

CN 1715903 A, 2006.01.04,

US 4506558 A, 1985.03.26,

JP 昭61-134668 A, 1986.06.21,

JP 昭61-118640 A, 1986.06.05,

DE 3831548 A1, 1989.03.30,

US 6382035 B1, 2002.05.07,

JP 特开2009-276110 A, 2009.11.26,

WO 2012/122442 A3, 2012.09.13,

审查员 梁翠

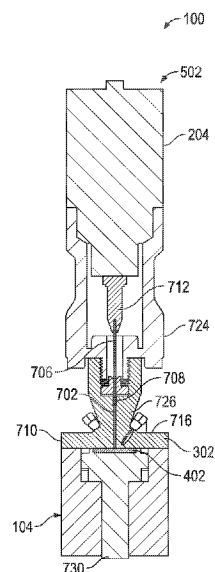
权利要求书3页 说明书10页 附图18页

(54)发明名称

用于液相色谱法的泵和注射阀

(57)摘要

组合泵—注射器阀利用单件作为泵的桶并作为阀的定子,因此消除了对泵与阀之间的连接的任何需要以及因此用于高压泄露或压力减小的潜在可能。组合的泵—注射器阀允许向色谱柱中注射纳升尺寸的样本,其在样本的加载和泵的填充期间被密封,使得可以用具有纳升的样本的微升的流动相来完成全分析。



1. 一种用于高效液相色谱法的整体纳米尺度泵和注射阀,包括:

集成桶一定子,所述集成桶一定子具有长形桶和定子,所述集成桶一定子由单件的整体材料整体地形成,

所述长形桶具有在所述集成桶一定子的第一末端处的第一开放末端和在所述集成桶一定子的第二末端处的第二开放末端并具有侧壁,所述侧壁限定适合于接收流体供应的内室,

所述定子是圆形的,所述定子具有第一侧,所述长形桶第二开放末端在所述定子第一侧的中心点处终止并提供孔口,所述定子的第一侧与所述集成桶一定子的所述第二末端共面,

所述定子具有用于与流动相源连通的第一定子端口,所述定子与所述孔口处与转子连通,所述定子处在所述集成桶一定子的所述第二末端处,

纵向柱塞,其在所述集成桶一定子的所述第一末端处可滑动地延伸到所述内室中,所述柱塞具有基本上均匀的截面;并且

所述转子是圆形的,所述转子具有邻近于所述定子的表面,所述转子在所述表面中具有第一通道,所述转子能够绕着所述定子的所述中心点相对于所述定子加载位置与注射位置之间旋转,

所述加载位置由与所述第一通道连通的所述孔口和所述第一定子端口限定,并且

所述注射位置由与所述第一通道连通的第二定子端口和所述孔口限定。

2. 如权利要求1所述的整体纳米尺度泵和注射阀,还包括:

围绕所述柱塞的第一硬塑性密封件,其尺寸被确定为配合在所述桶内并配合在所述柱塞周围;

围绕所述柱塞的柔性密封件,其尺寸被确定为配合在所述桶内并邻近于所述第一硬塑性密封件配合在所述柱塞周围;

围绕所述柱塞的第二硬塑性密封件,其尺寸被确定为配合在所述桶内并邻近于所述柔性密封件配合在所述柱塞周围;

驱动盘,其具有从其中通过的钻孔,所述钻孔的尺寸被确定为在没有干涉的情况下配合在所述柱塞周围,所述驱动盘具有驱动盘第一末端和驱动盘第二末端,所述驱动盘尺寸被确定为邻近于所述桶自由地配合在所述集成桶一定子内,所述驱动盘具有接近所述驱动盘第一末端的台肩以及在所述驱动盘第二末端处的颈状部,所述颈状部尺寸被确定为配合在所述桶内并接触所述第一硬塑性密封件,

带螺纹阳套筒,其具有从其中通过并且尺寸被确定为允许所述柱塞在没有干涉的情况下运动的钻孔,所述带螺纹阳套筒尺寸被确定为与带螺纹阴区段配合,所述带螺纹阴区段位于邻近于所述桶的所述集成桶一定子内;以及

弹簧,其接触所述驱动盘的所述台肩和所述带螺纹阳套筒的末端。

3. 如权利要求2所述的整体纳米尺度泵和注射阀,还包括与被附着到所述柱塞的柱塞驱动活塞相关联的泵致动器。

4. 如权利要求3所述的整体纳米尺度泵和注射阀,还包括与被附着到所述转子的驱动轴相关联的阀致动器。

5. 如权利要求2所述的整体纳米尺度泵和注射阀,还包括:

所述定子具有与第五定子端口连通的所述第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于流出物的第四定子端口、用于与色谱柱连通的第六定子端口、用于从所述色谱柱返回的第七定子端口以及用于从所述阀流出的第八定子端口，

所述转子具有在所述表面中的第二通道以及在所述表面中的第三通道，

所述加载位置进一步由与所述第二通道连通的所述第三定子端口和所述第四定子端口限定；并且

所述注射位置进一步由与所述第二通道连通的所述第五定子端口和所述第六定子端口以及由与所述第三通道连通的所述第七定子端口和所述第八定子端口限定。

6. 如权利要求5所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与被附着到所述柱塞的柱塞驱动活塞相关联的泵致动器。

7. 如权利要求6所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与被附着到所述转子的驱动轴相关联的阀致动器。

8. 如权利要求2所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括：

所述定子具有经由环路与第五定子端口连通的所述第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于流出物的第四定子端口、用于与色谱柱连通的第六定子端口、用于从所述色谱柱返回的第七定子端口以及用于从所述阀流出的第八定子端口，

所述转子具有在所述表面中的第二通道、在所述表面中的第三通道以及在所述表面中的第四通道；

所述加载位置进一步由与所述第二通道连通的所述第二定子端口和所述第三定子端口以及与所述第三通道连通的所述第四定子端口和所述第五定子端口限定；以及

所述注射位置进一步由与所述第三通道连通的所述第五定子端口和所述第六定子端口以及与所述第四通道连通的所述第七定子端口和所述第八定子端口限定。

9. 如权利要求8所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与被附着到所述柱塞的柱塞驱动活塞相关联的泵致动器。

10. 如权利要求9所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与被附着到所述转子的驱动轴相关联的阀致动器。

11. 如权利要求2所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括：

所述定子具有经由环路与第五定子端口连通的所述第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于流出物的第四定子端口和用于与色谱柱连通的第六定子端口，

所述转子具有在所述表面中的第二通道以及在所述表面中的第三通道，所述转子能够绕着所述定子的所述中心点相对于所述定子加载位置与注射位置之间旋转，

所述加载位置进一步由与所述第二通道连通的所述第二定子端口和所述第三定子端口以及与所述第三通道连通的所述第四定子端口和所述第五定子端口限定；并且

所述注射位置进一步由与所述第三通道连通的所述第五定子端口和所述第六定子端口限定。

12. 如权利要求11所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与被附着到所述柱塞的柱塞驱动活塞相关联的泵致动器。

13. 如权利要求12所述的整体纳米尺度泵和注射阀，还包括与所述转子相关联的阀致动器。

14. 一种用于高效液相色谱法的整体纳米尺度泵和注射阀,包括:

集成桶一定子,所述集成桶一定子具有长形桶和定子,所述集成桶一定子由单件的整体材料整体地形成,

所述长形桶具有在所述集成桶一定子的第一末端处的第一开放末端和在所述集成桶一定子的第二末端处的第二开放末端并具有侧壁,其限定适合于接收流体供应的内室,

所述定子是圆形的,所述定子具有第一侧,所述长形桶第二开放末端在所述定子第一侧的中心点处终止并提供孔口,所述定子的第一侧与所述集成桶一定子的所述第二末端共面,所述定子处在所述集成桶一定子的所述第二末端处,

所述长形桶与所述定子连通,所述定子具有用于与流动相源连通的第一定子端口,

纵向柱塞,其在所述集成桶一定子的所述第一末端处可滑动地延伸到所述内室中,所述柱塞具有基本上均匀的截面;以及

圆形的转子,所述转子具有邻近于所述定子的表面,所述转子在所述表面中具有第一通道,所述转子能够绕着所述定子的所述中心点相对于所述定子加载位置与注射位置之间旋转,

所述加载位置由与所述第一通道连通的所述孔口和所述第一定子端口限定,以及

所述注射位置由与所述第一通道连通的所述第二定子端口和所述孔口限定。

用于液相色谱法的泵和注射阀

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年1月16日在美国专利商标局提交的题为“Integral nano-scale pump and injector for high performance liquid chromatography”的美国临时的专利申请号61/753,299的权益,并且其被通过引用结合到本文中。

[0003] 关于联邦资助研究或开发的声明

[0004] 不适用。

技术领域

[0005] 本发明涉及供液相色谱法使用的泵和注射阀系统。更特别地,本发明涉及用于利用作为泵的桶且作为阀的定子的单件将纳升尺寸的样本注射到色谱柱中的组合泵/注射阀,因此消除了对泵与阀之间的连接的任何需要。

背景技术

[0006] 一般地使用尺度被确定为以按每分钟流体立方厘米而测量的流速来输送流体的泵、柱和注射阀来执行高效液相色谱法(HPLC)。这些部件通常是单独的且被接合在一起以提供用于HPLC的系统。遗憾的是,这些系统要求相对大的样本体积、大的流动相以及大的流速以用于分析。

[0007] 另外,这些相对大的系统阻止了现场便携式HPLC单元的产生,其中需要在分析期间使用最少流动相的轻质稳健的流动系统。

[0008] 因此将期望提供一种用于高效液相色谱法的集成纳米尺度泵和注射阀。

发明内容

[0009] 因此本发明通过提供一种组合泵/注射阀来满足以上需要并克服现有技术中的一个或多个缺陷,其向色谱柱中注射纳升样本,该色谱柱在样本的加载和泵的填充期间被密封,使得可以用微升的流动相来完成全分析,范围从小到约5—10纳升至60纳升以及更大。本发明因此提供了一种轻质稳健的流动系统,其在分析期间使用最少的流动相并适合于用作现场便携式HPLC单元。

[0010] 本发明提供了一种用于高效液相色谱法的整体纳米尺度泵和注射阀,其包括在第一末端处具有长形桶且在第二末端处具有定子的集成桶一定子、可滑动地设置在基本上均匀截面的桶的内室内的柱塞以及转子,其中,所述泵和注射阀可在加载位置与注射位置之间切换。在一个实施例中,圆形转子具有邻近于定子的表面且在其表面中具有多个通道,并且相对于定子围绕加载位置与注射位置之间的中心点。集成桶一定子的长形桶部分包括开放末端、长度以及限定适合于接收流体供应的内室、外直径以及壁厚的侧壁。圆形定子在其中心点及第一侧和第二侧处具有从其中通过的孔口,使得长形桶开放远端与在中心点处与定子的第二侧对准,并且内室包括该孔口。因此泵在孔口处与阀连通。

[0011] 在第一实施例中,转子包括三个通道,并且定子具有用于与流动相源连通的第一

定子端口、与第五定子端口连通的第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于样本流出的第四定子端口、用于与色谱柱连通的第六定子端口、用于从色谱柱返回的第七定子端口以及用于从阀流出的第八定子端口。在第一实施例中，加载位置由与第一通道连通的第一端口和孔口且由与第二通道连通的第三端口和第四端口限定。在第一实施例中，注射位置由与第一通道连通的孔口和第二端口、由与第二通道连通的第五端口和第六端口以及由与第三通道连通的第七端口和第八端口限定。

[0012] 在替换实施例中，转子包括四个通道且定子包括用于与流动相源连通的第一定子端口、经由外部环路与第五定子端口连通的第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于样本流出的第四定子端口、用于与色谱柱连通的第六定子端口、用于从色谱柱返回的第七定子端口以及用于从阀流出的第八定子端口。在替换实施例中，加载位置由与第一通道连通的第一端口和孔口、由与第二通道连通的第二端口和第三端口以及由与第三通道连通的第四端口和第五端口限定。在替换实施例中，注射位置由与第一通道连通的孔口和第二端口、由与第三通道连通的第五端口和第六端口以及由与第四通道连通的第七端口和第八端口限定。

[0013] 在另一替换实施例中，其中使用本实施例作为泵而不考虑与之相连的设备，转子具有仅一个通道，并且定子具有用于与流动相源连通的第一定子端口和用于与外部设备连通的第二定子端口。在另一替换实施例中，加载位置由与第一通道连通的第一端口和孔口限定，并且注射位置由与第一通道连通的孔口和第二端口限定。

[0014] 在附加替换实施例中，其中，使用本实施例来推动样本通过柱，但是其中，柱的输出被提供给其它设备而不是通过阀，本实施例包括通道，并且定子具有用于与流动相源连通的第一定子端口、用于经由外部环路与第五定子端口连通的第二定子端口、用于与样本储器连通的第三定子端口、用于样本流出的第四定子端口以及用于与色谱柱连通的第六定子端口。在附加替换实施例中，加载位置由与第一通道连通的第一端口和孔口、由与第二通道连通的第二端口和第三端口以及由与第三通道连通的第四端口和第五端口限定。在替换实施例中，注射位置由与第一通道连通的孔口和第二端口以及由与第三通道连通的第五端口和第六端口限定。

[0015] 根据各种实施例和相关附图的以下描述，本发明的附加方面、优点以及实施例将变得对于本领域的技术人员而言清楚。

附图说明

[0016] 获得且能够详细地理解本发明的所述特征、优点和目的以及将变得显而易见的其它项目的方式；可通过参考在图中示出的本发明的实施例而进行上文简要地概述的本发明的更特定描述，附图构成本说明书的一部分。然而，应注意的是附图仅仅图示出本发明的典型优选实施例，并且因此不应认为限制其范围，因为本发明可允许有其它同样有效的实施例。

[0017] 在所述附图中：

[0018] 图1是已组装的本发明的一个实施例的顶视图的图示。

[0019] 图2是已组装的本发明的一个实施例的侧视图的图示。

[0020] 图3是本发明的第一实施例的集成桶一定子的定子的面的图示。

- [0021] 图4是本发明的第一实施例的定子的面的图示。
- [0022] 图5是处于加载位置的本发明的第一实施例的定子的面和定子的面的相对位置的图示。
- [0023] 图5是处于注射位置的本发明的第一实施例的定子的面和定子的面的相对位置的图示。
- [0024] 图7是与线性致动器相结合的用于与加载位置相关联的泵的最大位置的沿着图1的线Z-Z的本发明的截面图。
- [0025] 图8是与线性致动器相结合的用于处于注射位置的泵的最大位置的沿着图1的线Z-Z的本发明的截面图。
- [0026] 图9是用于处于注射位置的泵的最大位置的用于输送的前向驱动泵柱塞的特写。
- [0027] 图10是具有泵和阀致动器的本发明的实施例的等角视图的图示,图示出处于加载位置的泵的最大位置处的图5和7中所示的第一阀位置。
- [0028] 图11是具有泵和阀致动器的本发明的实施例的等角视图的图示,图示出处于注射位置的泵的最大位置处的图6和8中所示的第二阀位置。
- [0029] 图12A是图10的区段A的放大。
- [0030] 图12B是图11的区段B的放大。
- [0031] 图13是本发明的替换实施例中的集成桶一定子的定子的面的图示。
- [0032] 图14是本发明的替换实施例的转子的面的图示。
- [0033] 图15是处于加载位置的本发明的替换实施例的定子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0034] 图16是处于注射位置的本发明的替换实施例的转子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0035] 图17是处于加载位置的本发明的另一替换实施例的定子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0036] 图18是处于注射位置的本发明的另一替换实施例的转子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0037] 图19是处于加载位置的本发明的附加替换实施例的定子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0038] 图20是处于注射位置的本发明的附加替换实施例的转子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0039] 图21是用于处于注射位置的泵的最大位置的用于输送的前向驱动泵柱塞的特写,描述了本公开的密封。
- [0040] 图22是处于加载位置的本发明的附加替换实施例的定子的面和转子的面的相对位置的图示。
- [0041] 图23是处于注射位置的本发明的附加替换实施例的转子的面和转子的面的相对位置的图示。

具体实施方式

- [0042] 参考图1和2,提供了集成纳米尺度泵和注射阀100的双位置实施例。在图1中提供

了已组装的集成纳米尺度泵和注射阀100的一个实施例的顶视图,而在图2中提供了侧视图。如图1和2中所示,集成纳米尺度泵和注射阀100包括集成桶一定子716,其提供泵区段102与阀区段104之间的接口。

[0043] 参考图3和4,针对第一实施例图示出集成桶一定子716的定子302的面和转子402的面的构造。参考图13和14,针对替换实施例图示出集成桶一定子716的定子1302的面和阀区段104的转子1402的面的构造。

[0044] 参考图1—22,通过将泵708的长形桶726和单部分的阀710的定子302、1302、1712、1932形成集成桶一定子716,集成纳米尺度泵和注射阀100可在没有中间零件和配件易发生的退化的情况下在高压下操作。

[0045] 不同于其中阀和泵是被简单地接合在一起的单独主体的现有技术,在集成纳米尺度泵和注射阀100中,如图7—12B中所示,泵708的长形桶726和阀710的定子302、1302、1712、1932整体地由单件形成以形成泵708与阀710之间的直接连通而不引入可在高压操作期间膨胀或泄露的任何配件或连接器。

[0046] 通过在加载位置502、1502、1710、1928的最大程度与注射位置602、1602、1802、2002的最大程度之间切换,集成纳米尺度泵和注射阀100提供泵708,其尺寸可确定为保持微升以供纳米尺度柱使用以用于快速分离。

[0047] 在加载发起时,泵708和阀710位于加载位置502上,并且柱塞706开始通过活塞712缩回并从储器吸取体积,诸如通过到桶726中的15 cm×200 μm钢管。同时地且独立于泵填充,通过5.08 cm×75 μm内直径毛细管向样本环路中引入样本,其优选地使用零死体积连接器而连接到泵上的端口308和样本源。

[0048] 在加载完成之后,可切换集成纳米尺度泵和注射阀100以用于注射,改变泵708的操作方向并改变阀710的位置。在注射期间,柱塞706被活塞712驱动到桶726中。可由电源和/或计算机软件来控制前进速率和因此的分配流速。随着柱塞706被活塞712向前驱动,样本被从第二通道406的样本通道驱动到柱504中,同时流动相从桶726通过环路506、通过柱504流到检测器。

[0049] 在所有实施例中,在加载位置502、1502、1710、1928上,使泵柱塞706缩回以便填充内室702,如图7、10和12A中所示。柱塞可具有0.03英寸或略微更小或者0.93英寸或略微更大的直径,或者可在其之间,诸如0.62英寸。泵708因此包括泵柱塞706、由长形桶726和柱塞706限定的内室702。参考图5、7、10、12A和15,在处于加载位置502的泵708的最大位置处图示出集成纳米尺度泵和注射阀100的布置和纳米尺度操作。在图5中描述集成纳米尺度泵和注射阀100的加载位置502,示出了第一实施例中的定子302和转子402的位置。在图15中描述了集成纳米尺度泵和注射阀100的加载位置1502,示出了用于替换实施例的定子1302和转子1402的位置。如可以认识到的,定子302、1302、1712、1932或转子402、1402、1702、1902将包括密封表面以接触另一个。在图7中图示出用于处于加载位置502、1502、1710、1928的泵708的最大位置的沿着图1的线Z-Z的本发明的截面图。在图10中图示出具有阀致动器的本发明的实施例的等角视图的图示,图示出第一阀位置。在图12A中提供了图10的区段A的放大。

[0050] 参考图21,为了在诸如10000 psi以上的高压下操作,必须使强密封件2150位于集成桶一定子716的桶726内的柱塞706周围,在处于最大注射位置时在柱塞706的第一末端

750之上或者超过该第一末端750至少冲程长度1202,从而接触柱塞706并在其周围形成密封。将密封件2150定位成距离柱塞706的第一末端750小于冲程长度1202将在柱塞706完全缩回以达到最大加载位置时促使密封件2150失效。虽然可使用跨桶726的单个密封件(柱塞706将从其中穿过),但合成密封是优选的。如在图21中所描述的,桶726内的柱塞706周围的密封件2150可由被置于保持在集成桶一定子716内的驱动盘2106的压缩下的第一硬密封件2100、柔性密封件2108以及第二硬密封件2112的压缩序列形成。集成桶一定子716的桶726的直径针对该区段被放大,在处于最大注射位置时在柱塞706的第一末端750之上或超过第一末端750超过冲程长度1202,以接受第一硬塑性密封件2100。第一硬塑性密封件2100可由诸如聚醚醚酮(PEEK)之类的材料或另一材料构成,并且尺寸被确定为配合在桶726内和柱塞706周围而不阻止柱塞706的运动。柔性密封件2108位于第一硬塑性密封件2100顶部上。柔性密封件2108由可压缩密封材料、诸如聚四氟乙烯(PTFE)构成。柔性密封件2108尺寸被确定为配合在桶726内和柱塞706周围而不阻止柱塞706的运动。第二硬塑性密封件2112位于柔性密封件2108顶部上,其也可由诸如聚醚醚酮(PEEK)之类的材料或另一材料构成,并且尺寸被确定为配合在桶726内和柱塞706周围而不阻止柱塞706的运动。柔性密封件2108的压缩导致柔性密封件2108的横向膨胀,并且从而促使柔性密封件2108针对柱塞706提供密封,其并不阻止第一硬密封件2100与第二硬密封件2112之间的柱塞706的运动。这可通过抵靠着桶726中的台肩2114和第二硬密封件2112施加力以保持第一硬密封件2100的位置来实现。可通过将具有从其中通过的钻孔以在没有干扰的情况下自由地容纳柱塞706和活塞712的带螺纹阳套筒或螺母2102在密封件2150之上或超过密封件2150接合到集成桶一定子715来获得抵靠着第二硬密封件2112的力施加,该带螺纹阳套筒2102将向位于在桶726之上或邻近于桶726的集成桶一定子716内的一个或多个弹簧2122(特别是也称为锥形盘簧的贝氏弹簧)施加力,以迫使驱动盘2106压缩第二硬密封件2112。带螺纹阳套筒2102尺寸被确定成在桶726之上或邻近于桶726的集成桶一定子716的带螺纹阴区段。驱动盘2106包括尺寸被确定成允许柱塞706在没有干扰的情况下从其中通过的钻孔2124、将允许从在直径方面小于带螺纹阳套筒或螺母2102的弹簧2122抵靠着驱动盘2106施加力以免接触集成桶一定子716的内壁的台肩2116以及在其末端处接近于桶726的颈状部2120,其尺寸被确定为在没有干扰的情况下进入桶726并具有足够的高度以接触第二硬密封件2112并抵靠着第二硬密封件2112施加力。结果,抵靠着第二硬密封件2112驱动颈状部2120,其随后被驱动到柔性密封件2108中以将其压缩并绕着柱塞706形成密封。柱塞706因此能够在没有流体渗过的情况下穿过密封件2150,即使由于柔性密封件2108在柱塞706的反复运动期间变得柔韧。由于只有密封件2112、2108、2100横向地接触柱塞706,并且由于包括集成桶—716、带螺纹阳螺母或套筒2102以及驱动盘2106的部件的平衡包括足以用于柱塞706在没有干扰的情况下运动的间隙,所以柱塞706可以在桶726内运动,并且可以操作以吸取或向桶726中且通过定子302喷射流体,特别是在高压下。

[0051] 因此,密封件2150包括第一硬塑性密封件2100、柔性密封件2108、第二硬塑性密封件2112,并且被驱动盘2106、带螺纹阳套筒2102以及一个或多个弹簧2122压缩而在柱塞706周围密封。第一硬塑性密封件2100尺寸被确定为配合在桶726内且配合在柱塞706周围。柔性密封件2108尺寸被确定为配合在桶726内且邻近于第一硬塑性密封件2100配合在柱塞706周围。第二硬塑性密封件2112尺寸被确定为配合在桶726内并邻近于柔性密封件2108配

合在柱塞706周围。驱动盘2106具有尺寸被确定为在没有干扰的情况下配合在柱塞706周围的从其中通过的钻孔2124、第一末端2118和第二末端2126。驱动盘2106尺寸被确定为邻近于桶726自由地配合在所述集成桶一定子716周围,并且包括接近于第一末端2118的台肩2116以及在第二末端2126处的颈状部2120,该颈状部2120尺寸被确定为配合在桶726内且接触第一硬塑性密封件2100。带螺纹阳套筒2102具有尺寸被确定为允许柱塞706在没有干扰的情况下运动的从其中通过的钻孔,并且尺寸被确定成在桶726之上或邻近于桶726的集成桶一定子716内的带螺纹阴区段。弹簧2122接触驱动盘2106的台肩2116和所述带螺纹阳套筒2102的末端,并且随着带螺纹阳套筒2102被驱动到集成桶一定子716中而被压缩。

[0052] 参考图5,在第一实施例中,阀710因此具有与长形桶726整体地形成而形成集成桶一定子716的圆形定子302以及其中两个部件合作以允许或阻止阀710的各种零件之间的流体联通的圆形转子402。定子302具有在其中心点处的孔口320以及用于与流动相连通的第一定子端口304、用于与第五定子端口312连通的第二定子端口306、用于与样本储器连通的第三定子端口308、用于样本废物流出的第四定子端口310、用于与色谱柱504连通的第六定子端口314、用于从色谱柱504返回的第七定子端口316以及用于从阀710流出从而到达检测器的第八定子端口318。因为可以将柱504的两段连接到集成纳米尺度泵和注射阀100以在停止通过柱504的流动时在集成纳米尺度泵和注射阀100的填充期间保持压力,如果期望的话。这将消除用于柱重新加压的延迟时段。转子402因此具有邻近于定子302的表面和在其表面中的三个通道或狭槽404、406、408。转子402可绕着中心点相对于定子302在加载位置502与注射位置602之间旋转。两个位置之间的旋转可绕着中心点45度或者更多或更少。在加载位置502上,部件在向泵708的内室702输送流动相的同时被隔离,使得第一端口304与孔口320连通,并且从而经由第一通道404到泵708的内室702,以提供填充,同时所有其它端口被单独地或成对地隔离,包括第三端口308和第四端口310,同时经由并不另外与任何其它部件连通的第二通道406连通。因此可在通过吸取经由被连接到端口304的第一通道404引入的流动相通过孔口320来用流动相填充如图7中所示位于泵区段102中的泵708的内室702的同时将柱504保持在压力下并隔离。针对柱504的初始装填,操作员可以使流动相穿过第二通道406、样本通道、在加载位置502与注射位置602之间切换以填充柱504并确保在系统中不存在气泡。在加载位置502上,同样地将可连接到检测器的端口318隔离。参考图3和4且更特别地参考图5,在此加载位置502上,参考定子302和转子402,端口306和312连通而形成环路506,以提供内部样本,但是被另外隔离。此环路506可以是用于在注射(分配)期间向柱载送流动相的 $5.08\text{ cm} \times 75$ 或 $150\text{ }\mu\text{m}$ 内直径不锈钢管道。样本在经由第二通道406连接到端口310、即废物出口的端口308、即样本入口处被引入并流过集成纳米尺度泵和注射阀100。如可以认识到的,每个端口在泵区段102和阀区段104的交叉点上与连接器206相关联。在样本的引入期间,第二通道406因此包括要测试的样本。因此,在此加载位置502上,可使可源自于外部储器的样本流过内部通道。在注射位置602上,通过经由第一通道404连接与泵708连通的孔口320和第二端口306、通过经由第二通道406连接第五端口312和第六端口314(其从而提供到色谱柱504的完整流径)且通过经由第三通道408将与柱504的流出物连通的第七端口316与第八端口318相连、使得可由检测器来处理被柱504分离的样本,从泵708输送流动相并指引其通过阀710至柱504且潜在地至下游检测器。如可以认识到的,在第二实施例中,可以省略第七端口316、第八端口318和第三通道408,并且将来自柱504的流出

物直接地提供给检测器或其它设备。

[0053] 由于涉及到的体积,可在小于2分钟内实现集成纳米尺度泵和注射阀100的重新填充。由于在毛细管柱中使用的典型流速(100—150 $\mu\text{m i.d.}$)范围从100至500 nL/min,所以可以在不需要重新填充集成纳米尺度泵和注射阀100的情况下容易地完成等浓度分离。

[0054] 在诸如图13、14、15和16中描述的替换实施例中,阀710具有再次地与长形桶726整体地形成的圆形定子302以及其中两个部件合作以允许或阻止阀的各种零件之间的流体连通的圆形转子402。如第一实施例的定子的情况一样,定子1302具有在其中心点处的孔口1320(泵708在孔口1320处与阀710连通)、用于与流动相源连通的第一定子端口1304、经由环路1506与第五定子端口1312连通的第二定子端口1306、用于与样本存储器连通的第三定子端口1308、用于流出物的第四定子端口1310、用于与色谱柱1504连通的第六定子端口1314、用于从色谱柱1504返回的第七定子端口1316以及用于来自阀710的流出物从而到达检测器的第八定子端口1318。替换实施例中的转子在其表面中包括四个通道1404、1406、1408、1410。在替换实施例中,加载位置1502由与第一通道1404连通的第一端口1304和孔口1320、由与第二通道1406连通的第二端口1306和第三端口1308以及与第三通道1408连通的第四端口1310和第五端口1312限定。在替换实施例中,如图15中所示,将柱504附着到端口1314、柱流入口以及端口1316、柱流出物,否则其被隔离。因此在通过吸取经由被连接到端口1304的第一通道1404、即填充/分配通道引入的流动相通过孔口1320来用流动相填充如图7中所示位于泵区段102中的泵708的内室702的同时将柱1504保持在压力下并隔离。在加载位置502上,同样地将可连接到检测器的端口318隔离。参考图13和14且更特别地参考图15,在此加载位置1502上,参考定子1302和转子1402,端口1306和1312连通而形成环路1506,但是被另外隔离。样本在端口1308、即样本入口处被引入到并流过集成纳米尺度泵和注射阀100,其经由第二通道1406连接到端口1306且然后经由环路1506到端口1312,该端口1312然后经由哦第三通道1408、即废物出口与端口1310连通。如可以认识到的,每个端口与连接器206相关联。在样本的引入期间,将要测试的样本包括在通道1406和环路506中,提供增加的样本尺寸。因此,在此加载位置502上,可使可源自于外部储器的样本流过内部通道。在替换实施例中,注射位置1602由与第一通道1404连通的孔口1320和第二端口1306、由与第三通道1408连通的第五端口1312和第六端口1314以及由与第四通道1410连通的第七端口1316和第八端口1318来限定。

[0055] 在第一实施例中,第二通道406限定纳米尺度样本尺寸,而内室702包括从其泵送流动相的体积。在替换实施例中,第三通道1408和环路1506限定纳米尺度样本尺寸。

[0056] 参考图6、8、9、11和12B,针对第一实施例在注射位置602上图示出泵区段102的纳米尺度操作。在图6中描述泵区段102的纳米尺度操作的注射位置602,示出了定子302和转子402的位置。如图6中所示,转子优选地通过被联接而与线性泵致动器204的动作一致地作用的机械阀致动器202旋转45度,在阀710内产生新的流径。可设定定子302与转子402之间的相对位置以提供更大或更小的旋转。参考图6,第一通道404、即填充/分配通道在端口312处将内部泵708经由孔口320连接到环路506。环路506现在连接到包括样本的第二通道406。端口308和310现在被隔离,防止任何样本的进一步流入。类似地,端口304被隔离,防止流动相的进一步流入。随着包括样本的第二通道现在经由端口314连接到柱504的进口且随着通道408现在在端口316处将柱504的出口连接到端口318、即到检测器的出口,建立完整流径,

并且流动相推动样本通过柱504且到任何已连接检测器。这是通过如图8、10和12B中所示将泵柱塞706朝着阀710驱动、使流体从内室702移位至阀710中而实现的。因此,泵708通过第二通道406的样本通道向柱504中输送流体。当阀710的驱动轴730被阀致动器202旋转时,启动泵708,其导致泵708在到达端点的时刻开始且因此避免柱变得不稳定。如可以认识到的,在分析完成时,集成纳米尺度泵的注射阀100返回到加载位置502,即填充位置。

[0057] 参考图6、8、9、11、12B和16,针对第二实施例在注射位置1602上图示出泵区段102的纳米尺度操作。在图16中描述泵区段102的纳米尺度操作的注射位置1602,示出了定子1302和转子1402的位置。如图16中所示,转子优选地通过被联接而与线性泵致动器204的动作一致地作用的机械阀致动器202旋转45度,在阀710内产生新的流径。可设定定子1302与转子1402之间的相对位置以提供更大或更小的旋转。参考图16,第一通道1404、即填充/分配通道在端口1312处将内部泵708经由孔口1320连接到环路1506。连接到也包括某些样本的第三通道1408的包括某些样本的环路1506现在经由端口1314连接到柱1504的进口且随着第三通道1408现在在端口1316处将柱1504的出口连接到端口1318、即到检测器的出口,建立完整流径,并且流动相推动样本通过柱1504且到任何已连接检测器。这是通过如图8、10和12B中所示将泵柱塞706朝着阀710驱动、使流体从内室702移位至阀710中而实现的。因此,泵708向柱1504中输送流体。端口1308和1310现在被隔离,防止任何样本的进一步流入。类似地,端口1304被隔离,防止流动相的进一步流入。当阀710的驱动轴730被阀致动器202旋转时,启动泵708,其导致泵708在到达端点的时刻开始且因此避免柱变得不稳定。如可以认识到的,在分析完成时,集成纳米尺度泵的注射阀100返回到加载位置502,即填充位置。

[0058] 参考图17和18,可替换地将本公开用作泵而不考虑与之相连的设备。在另一替换实施例中,转子1702具有通道1704且定子1712具有用于与流动相源连通的第一定子端口1706、与长形桶726连通的孔口1714以及用于与外部设备连通的第二定子端口1708。在另一替换实施例中,如图17中所示,加载位置1710由与通道1704连通的第一端口1706和孔口1714限定,并且注射位置1802由与通道1704连通的孔口1714和第二端口1708限定。如可以认识到的,可将任何数目的附加端口定位于定子1712上以允许泵通过第一端口1706吸取流体以泵送到多个端口中的任何一个,提供多位置阀。

[0059] 参考图19和20,本公开可用于推动样本通过柱,其中,柱的输出被提供给其它设备而不是通过阀。在附加替换实施例中,转子1902具有第一通道1904、第二通道1906以及第三通道1926,并且定子1932具有与长形桶726连通的孔口1924、用于与流动相源连通的第一定子端口1908、经由外部环路1914与第五定子端口1912连通的第二定子端口1910、用于与样本储器连通的第三定子端口1916、用于样本流出物的第四定子端口1918以及用于与色谱柱1922连通的第六定子端口1920。在附加替换实施例中,加载位置1928由与第一通道1904连通的第一端口1908和孔口1924、由与第二通道1906连通的第二端口1910和第三端口1916以及由与第三通道1926连通的第四端口1918和第五端口1912限定。在替换实施例中,注射位置2002由与第一通道1904连通的孔口1924和第二端口1910以及由与连接至被连接到第六端口1920的柱1922的第三通道1926连通的第五端口1912和第六端口1920限定。

[0060] 参考图22和23,本公开可用来推动内部样本通过柱,其中,柱的输出被提供给其它设备而不是通过阀,结合了除被省略的第三通道408以及第七端口316和第八端口318之外的图3—6中描述的第一实施例的结构和流径。图22是处于加载位置的本发明的附加替换实

施例的定子的面和转子的面的相对位置的图示。图23是处于注射位置的本发明的附加替换实施例的转子的面和转子的面的相对位置的图示。参考图22, 阀710具有与长形桶726整体地形成以形成集成桶一定子176的圆形定子2202以及其中两个部件合作以允许或阻止阀710的各种零件之间的流体联通的圆形转子2250。定子2202具有在其中心点处的孔口2220以及用于与流动相源连通的第一定子端口2204、经由环路2260与第五定子端口2212连通的第二定子端口2206、用于与样本储器连通的第三定子端口2208、用于样本废物流出的第四定子端口2210以及用于与色谱柱2280连通的第六定子端口2214。转子2250因此具有邻近于定子2202的表面和在其表面中的两个通道或狭槽2254、2256。转子2250可绕着中心点相对于定子2202在加载位置2222与注射位置2232之间旋转。在图23中描述泵区段102的纳米尺度操作的注射位置2232, 示出了定子2202和转子2250的位置。第一通道2254、即填充/分配通道在端口2212处将内部泵708经由孔口2220连接到环路2260。环路2260现在连接到包括样本的第二通道2256。端口2208和2210现在被隔离, 防止任何样本的进一步流入。类似地, 端口2204被隔离, 防止流动相的进一步流入。随着包括样本的第二通道2256现在经由端口2214连接到柱2280的进口, 提供完整流径, 因此流动相推动样本通过柱2280且至任何已连接检测器。

[0061] 一般地如图7和8中所示, 特别地在图12A和12B中图示出泵区段102的冲程, 其中, 在最大加载位置502、1502、1710、1928与最大注射位置602、1602、1802、2002之间图示出泵区段102的冲程1202。冲程1202可以是0.25英寸或略微更小、或者0.75英寸或略微更大, 或者可在其之间, 诸如处于0.50英寸。如可以认识到的, 冲程1202和桶726的直径确定在每个加载和注射循环期间发射的流体的体积, 其根据它们的值, 以微升为单位来进行测量。不同于常规产品, 通过使用泵区段102和阀区段104的集成, 使得可以实现本发明的操作和关联的低流速。

[0062] 参考图7、8、9、10、11、12A和12B, 集成纳米尺度泵和注射阀100的操作由主体724、线性泵致动器204以及集成桶一定子716提供。线性泵致动器204包括连接到柱塞706的柱塞驱动活塞716。至少在长度上等于冲程1202或几乎等价于内室702的直径的柱塞706被附着到柱塞驱动活塞712的末端。在加载位置502、1502、1710、1928上, 柱塞706在长形桶726内处于其最大缩回, 并限定在冲程1202期间可运动的最大体积。在注射位置602、1602、1802、2002上, 柱塞706处于其到长形桶726中的最大位移。在冲程期间1202在与加载相关联的最大位置502、1502、1710、1928和与注射相关联的最大位置602、1602、1802之间移位的体积等于被引入到长形桶726中的柱塞706的体积。柱塞706在桶726中的位置及其在冲程期间的范围由诸如光学编码器或在本领域中已知的其它项之类的机械系统确定, 并且可由机械止动或限位开关来限定该最大范围并进行操作限制。

[0063] 因此, 集成纳米尺度泵和注射阀100包括具有泵区段102和阀区段104的主体, 其中, 该主体具有在泵区段102中的泵708和在阀区段104中的阀710。泵708通过使用长形桶726和柱塞706而线性地运行。随着桶提供柱塞706在其中运动的内室, 在柱塞706从相对末端运动的同时从一端吸取或喷射流体, 长形桶726的特征在于开放近端、开放远端、长度以及侧壁, 其限定内室702。如详述的, 内室702适合于接收流动相的供应, 并且通过具有尺寸被确定成柱塞的内直径、尺寸被确定成配合在泵区段内的外直径和在其之间的壁厚以提供足够的强度而与柱塞706相结合地操作。具有基本上均匀的截面的柱塞706被可滑动地设置

在内室702内,并且尺寸确定为确保加载位置502、1502、1710、1928和注射位置602、1602、1802、2002期间的有效操作。

[0064] 本发明提供了用于高效液相色谱法的整体纳米尺度泵和注射阀100,其包括在第一末端处具有长形桶726且在第二末端处具有定子302、1302、1712、1932的集成桶一定子716、可滑动地设置在基本上均匀截面的桶726的内室702内的柱塞706以及转子402,其中,泵708和注射阀710可在加载位置502、1502、1710、1928与注射位置602、1602、1802、2002之间切换。圆形转子402具有邻近于定子302的表面和在其表面中的多个通道404、406、408、1404、1406、1408、1410,并且可绕着中心点相对于定子302、1302在加载位置502、1502、1710、1928与注射位置602、1602、1802、2002之间旋转。集成桶一定子716的长形桶726部分包括开放近端、开放远端、长度以及侧壁,其限定适合于接收流体供应且具有内直径、外直径以及壁厚的内室702。圆形定子302具有在其中心点处的孔口320及第一侧和第二侧,使得该长形桶开放远端在中心点处与定子302的第二侧对准,并且内室702包括孔口320。因此泵708在孔口320处与阀710连通。

[0065] 通过各部分的集成使得可以实现集成纳米尺度泵和注射阀100的纳米尺度操作,可用充分且可操作的360度零死体积微米配件以及通过材料选择来进一步增强。在有益的情况下可利用金刚石涂层表面。柱塞706可由加工硬化超合金构成,诸如MP35N、镍铬钼钴合金,其提供超高强度、韧性、延展性和高耐腐蚀性——特别是来自与硫化氢、氯溶液和矿物酸(硝酸、盐酸以及硫磺)的接触。此外,集成纳米尺度泵和注射阀100的纳米尺度操作允许可携带性,诸如是电池供电的,同时是轻质的,具有低流动相消耗并产生低浪费。另外,特别地针对毛细管柱使用设计的此系统并未采用分离器,提供大量的操作。集成纳米尺度泵和注射阀100可以产生多达110.32 MPa(16,000 psi)压力,具有24 μ L的泵容积,并且可以注射低到10 nL或更高(诸如60 nL)的样本体积。作为本文提供的结构的结果,集成纳米尺度泵和注射阀100的最大和最小分配体积流速分别是74.2 μ L/min和60 nL/min。这还可通过提供5.08 cm $\times$ 75或150 μ m内直径不锈钢管道的环路506以在注射(分配)期间向柱载送流动相来实现。

[0066] 在前述说明书中采用的术语和措辞在这里用作描述而非限制,并且在此类术语和措辞的使用中不存在排除所示和所述特征或其各部分的等价物的意图。

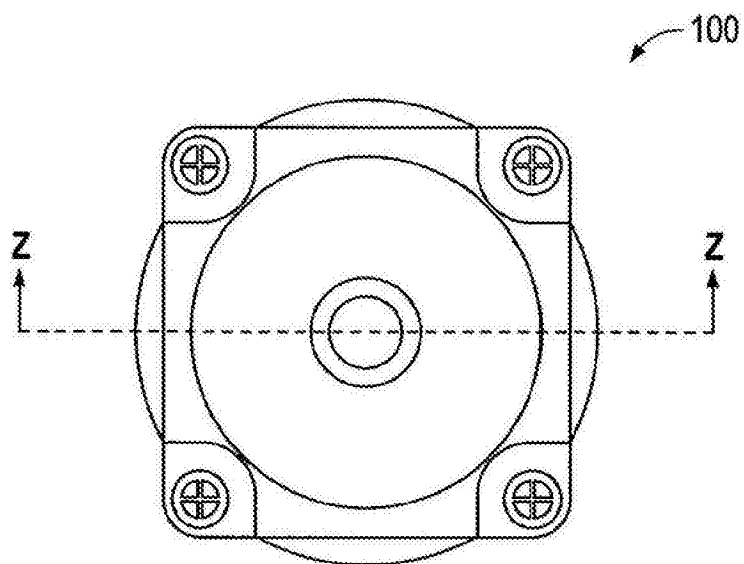


图 1

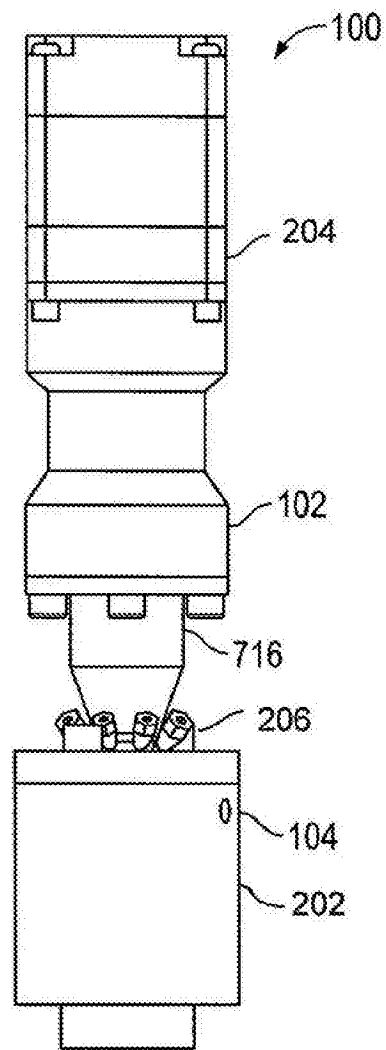


图 2

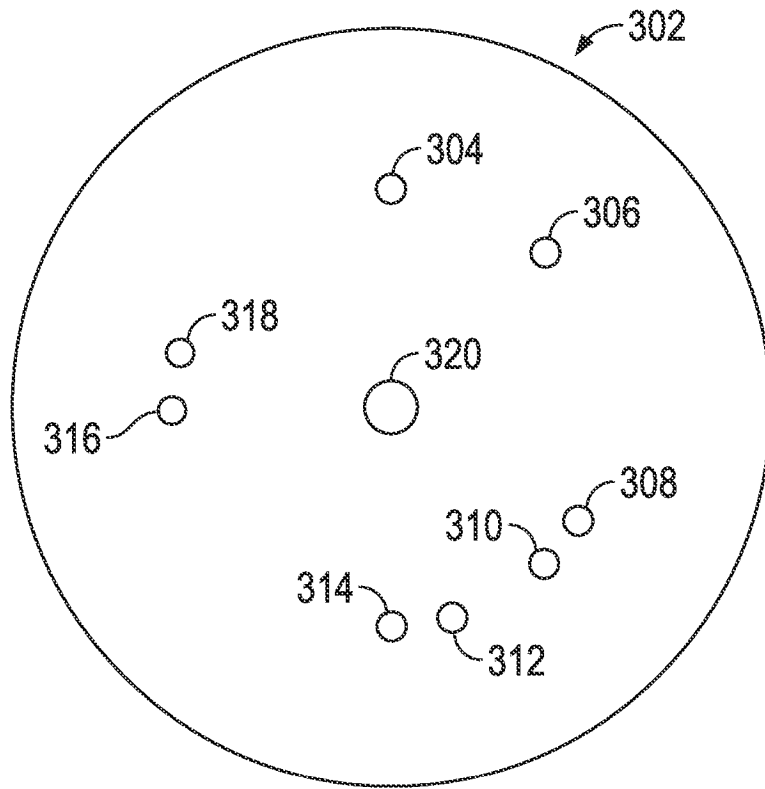


图 3

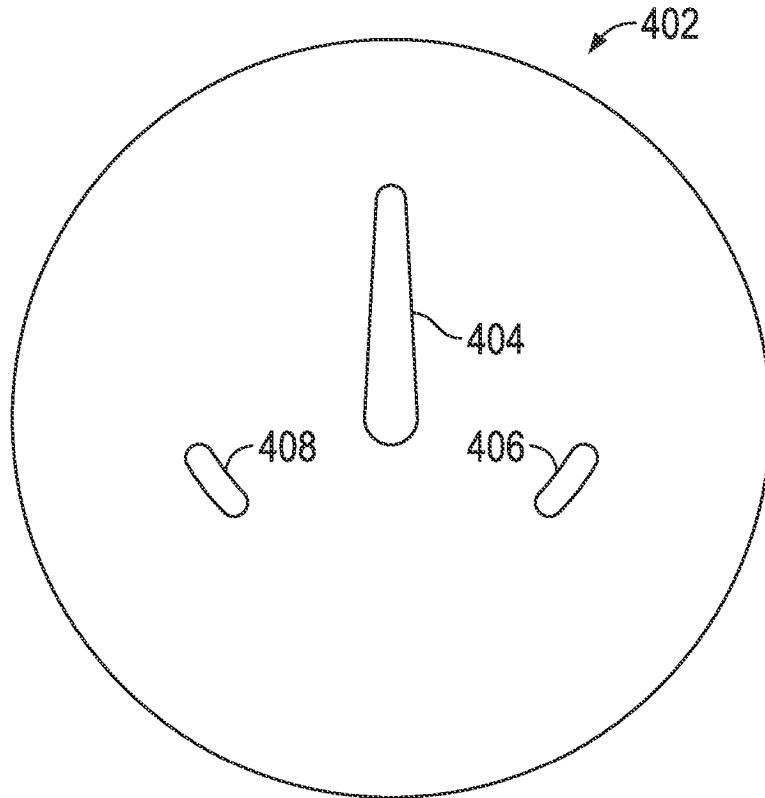


图 4

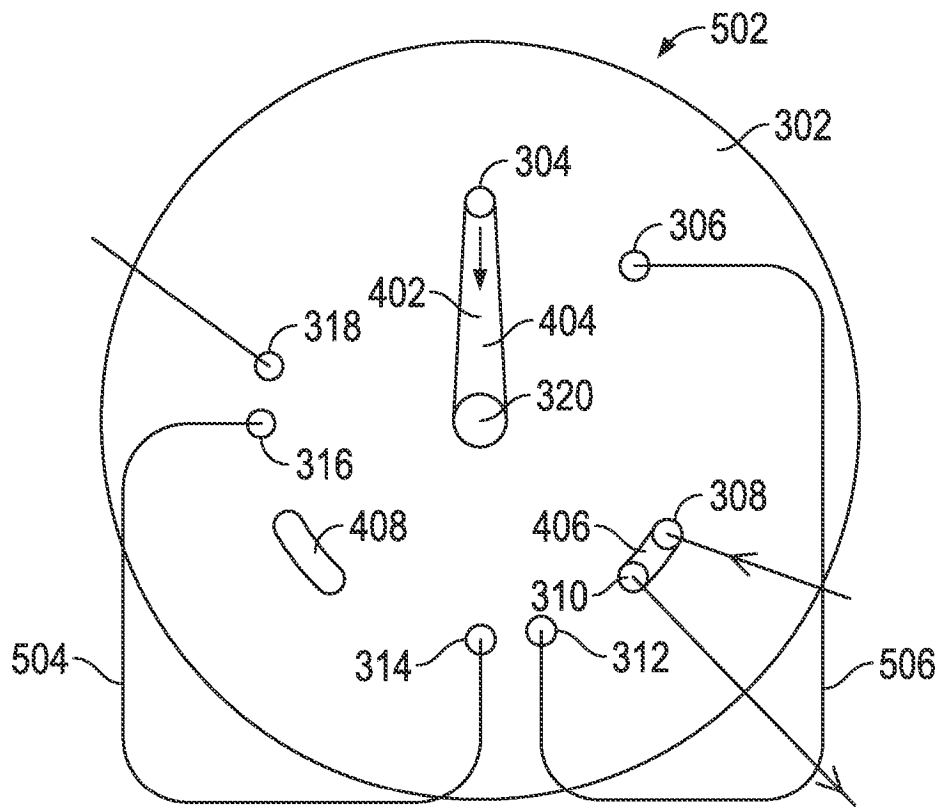


图 5

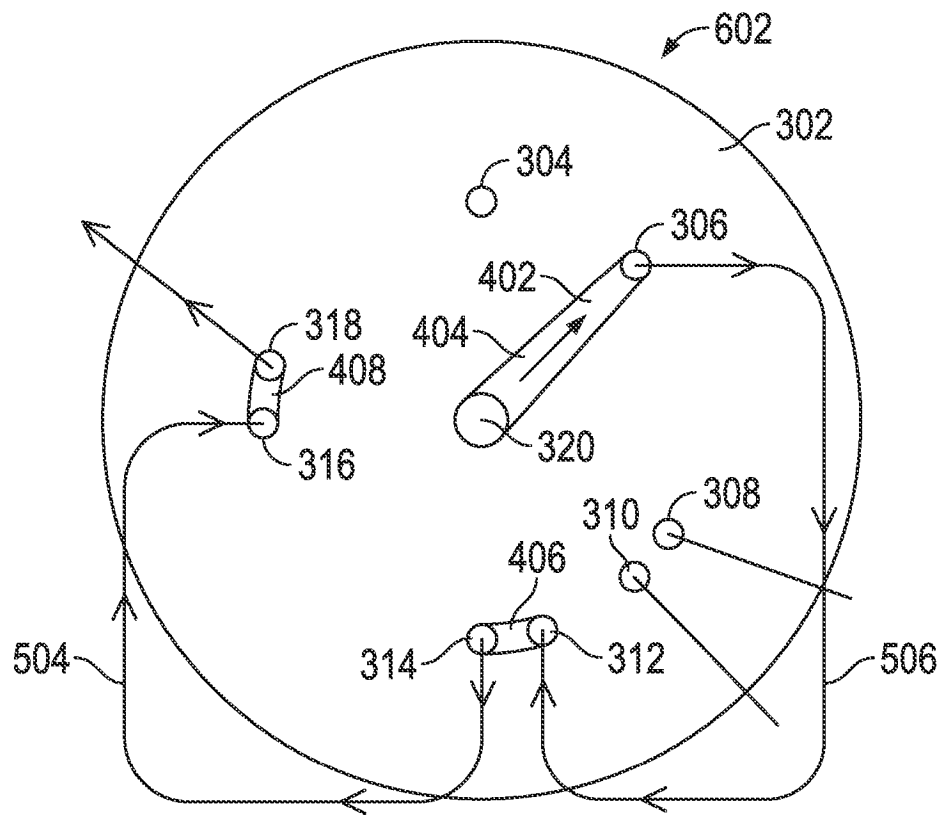


图 6

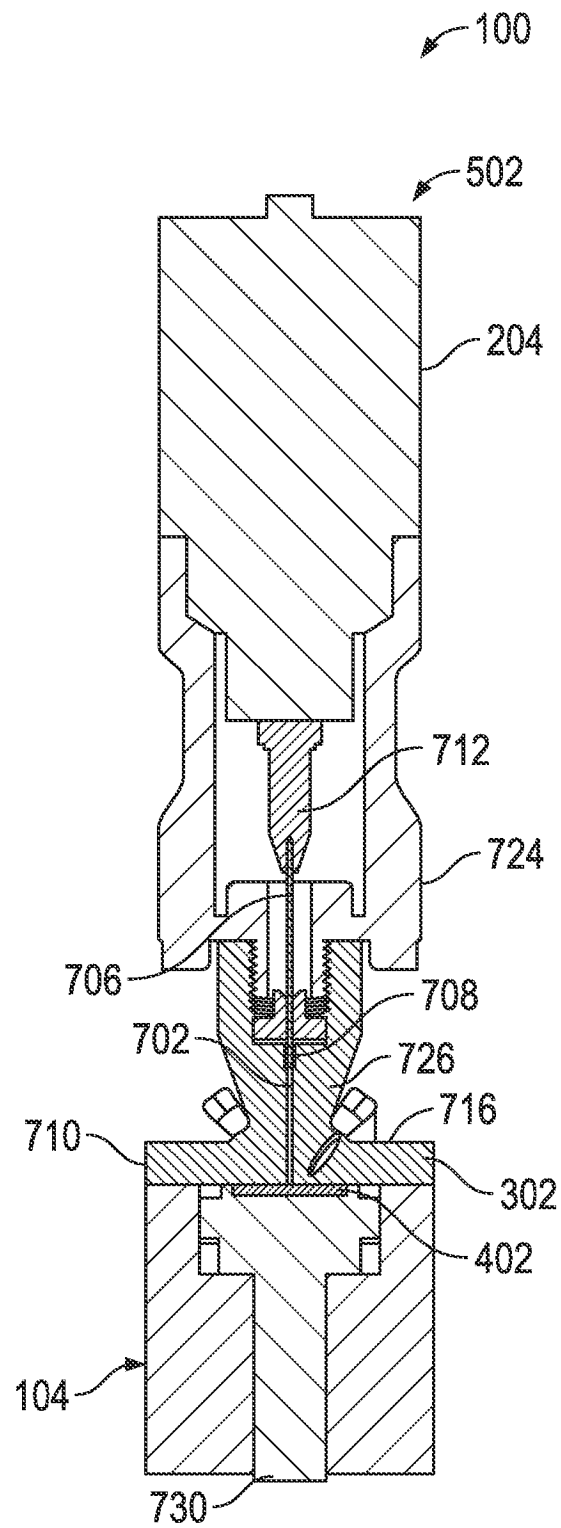


图 7

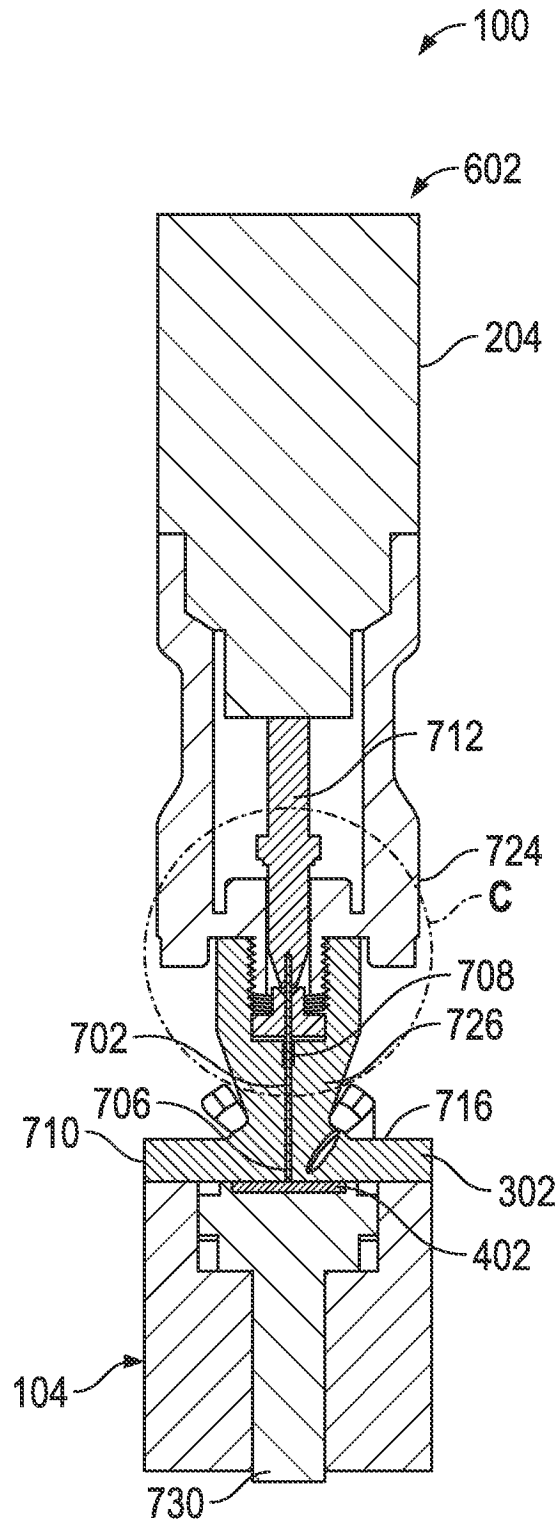


图 8

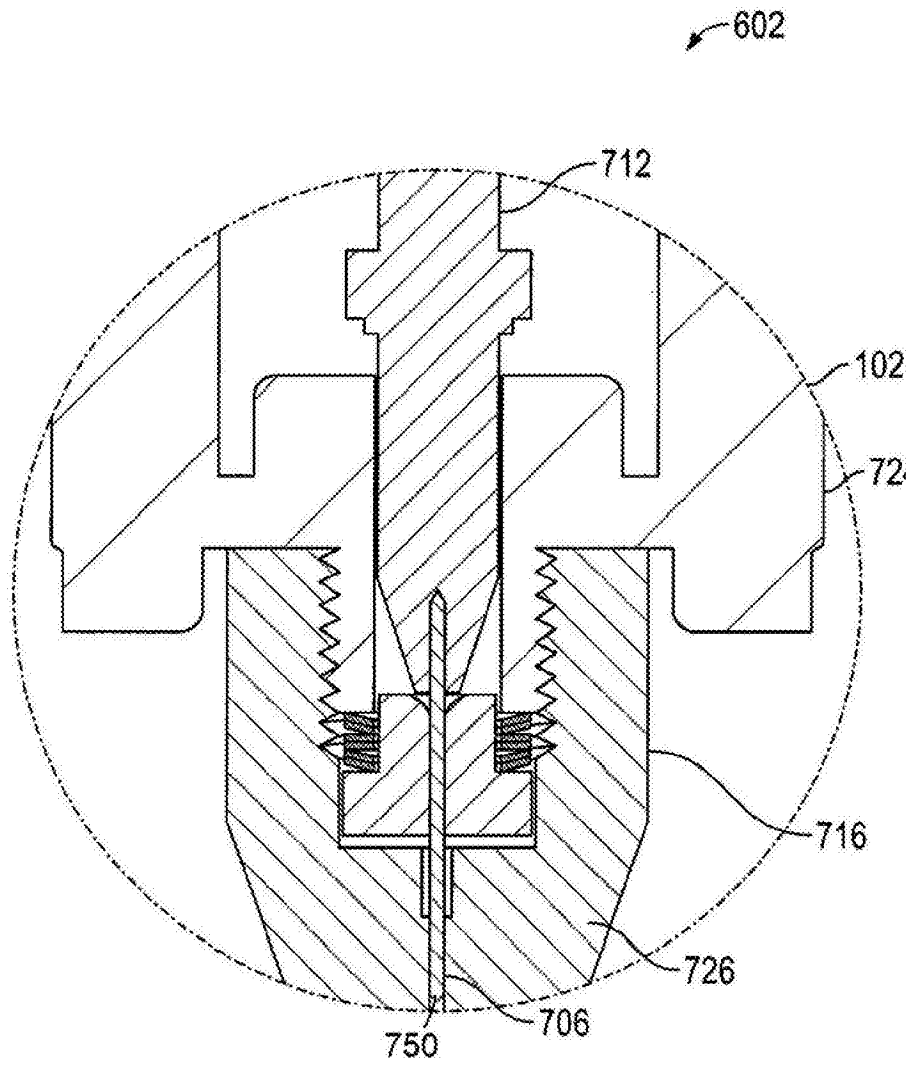


图 9

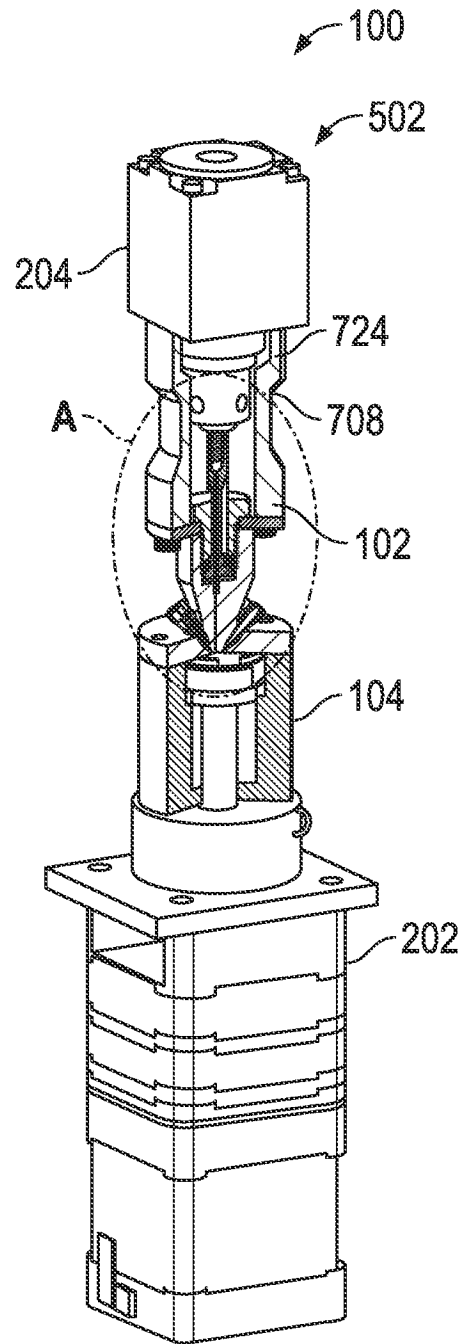


图 10

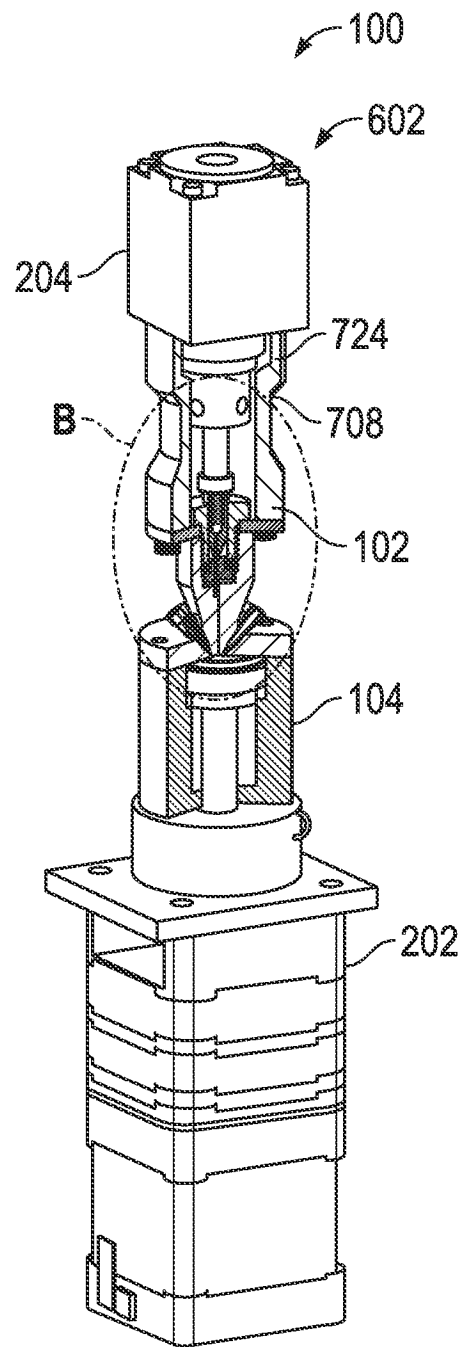


图 11

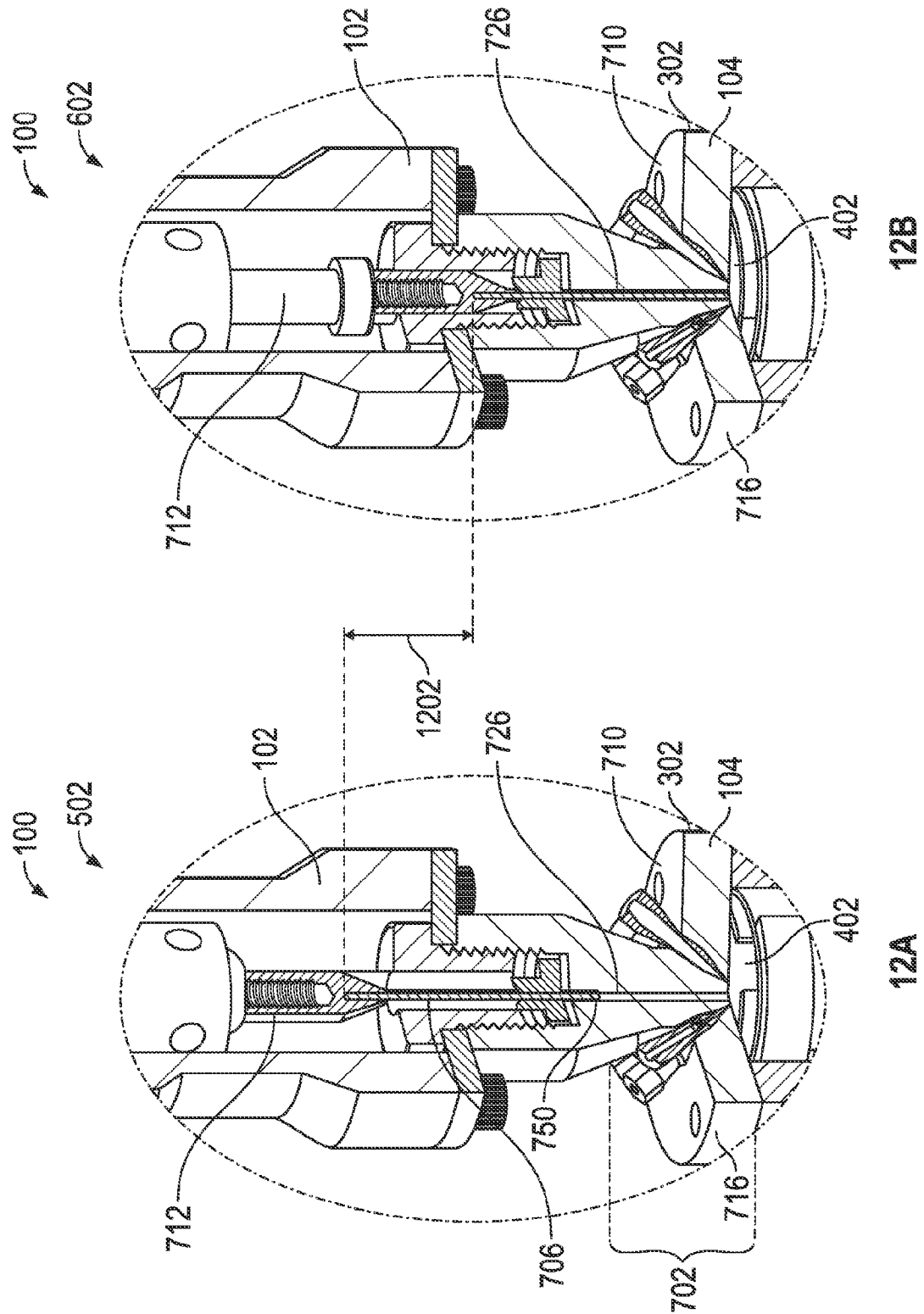


图 12A、12B

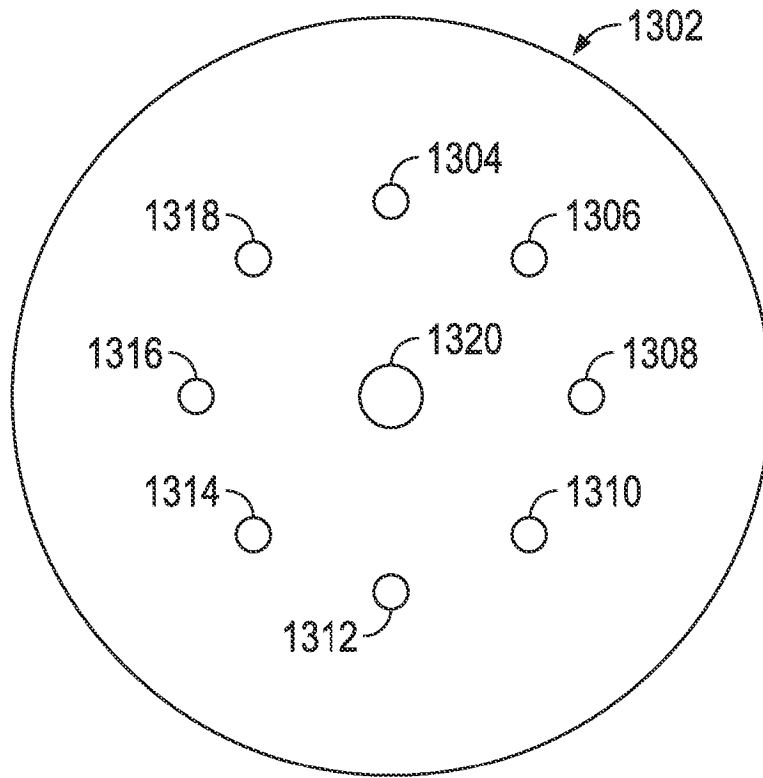


图 13

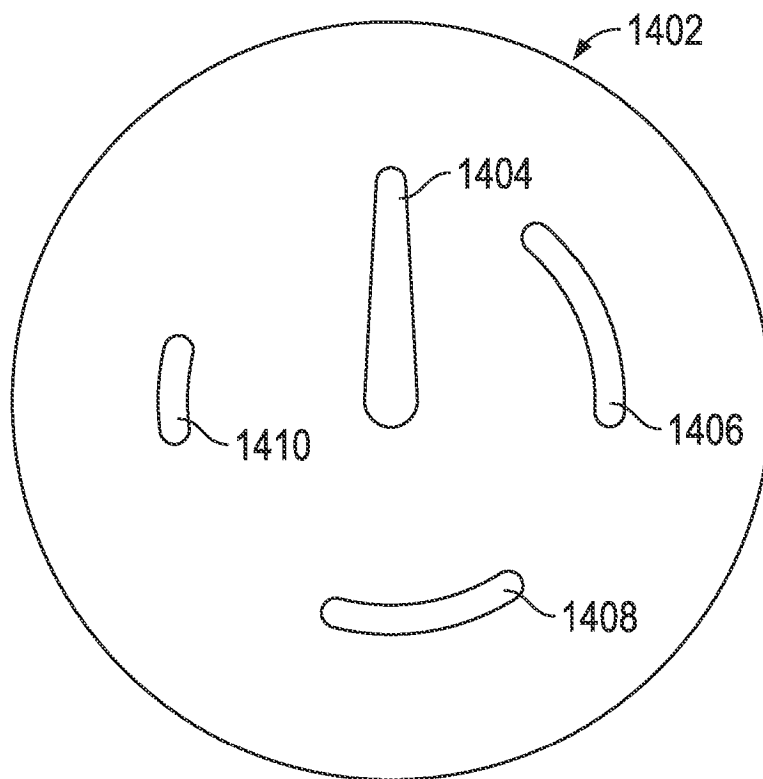


图 14

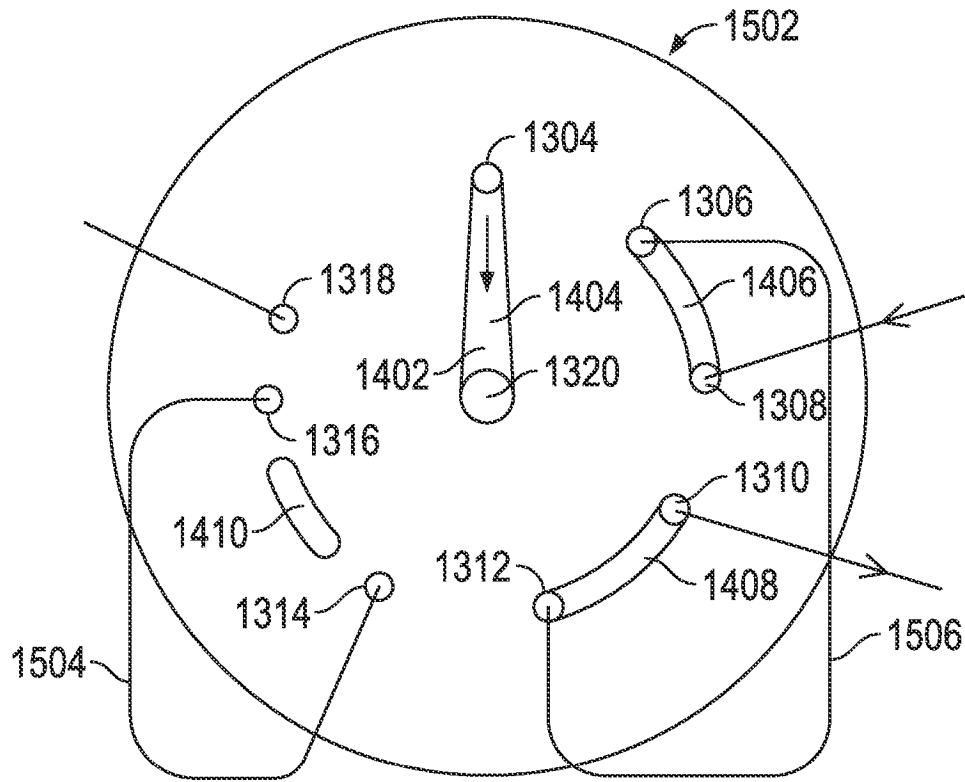


图 15

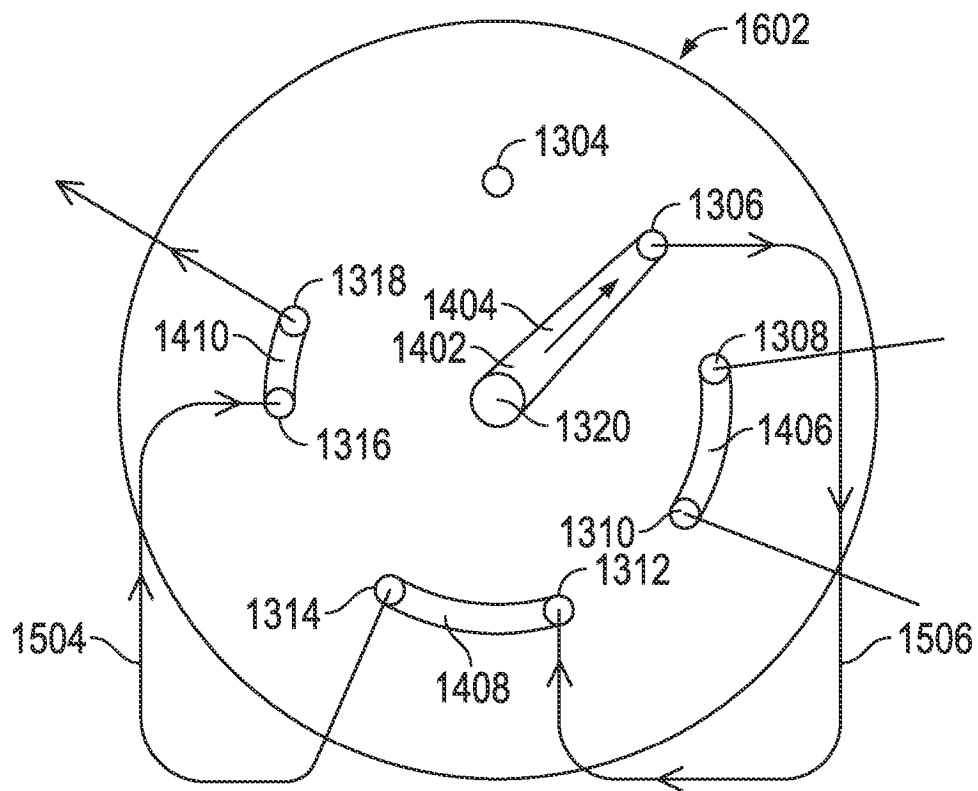


图 16

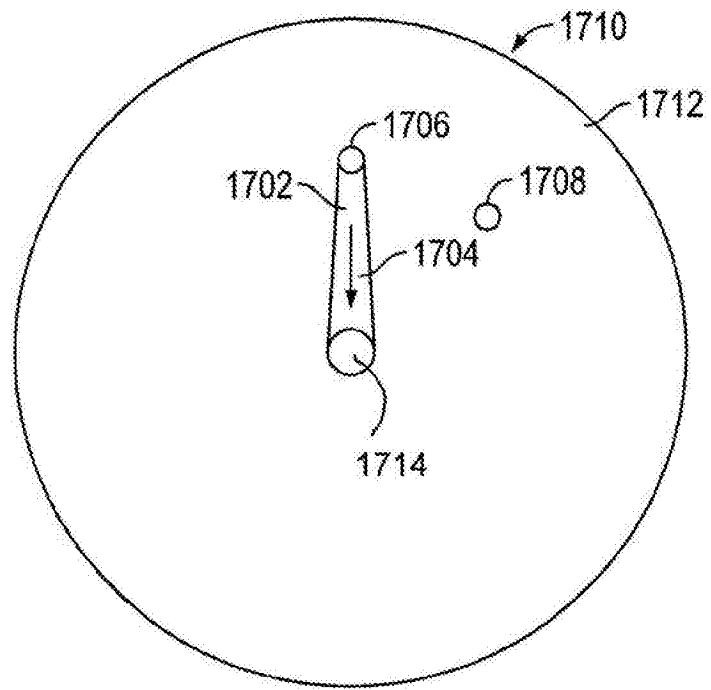


图 17

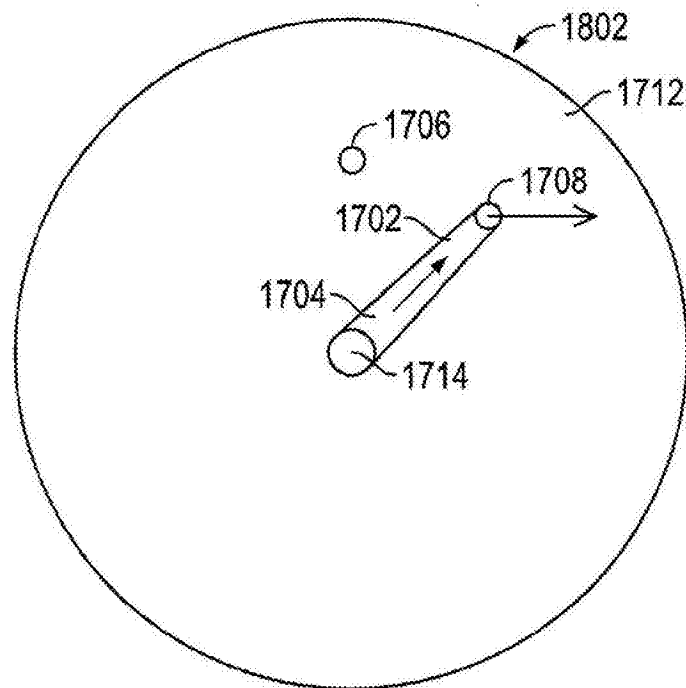


图 18

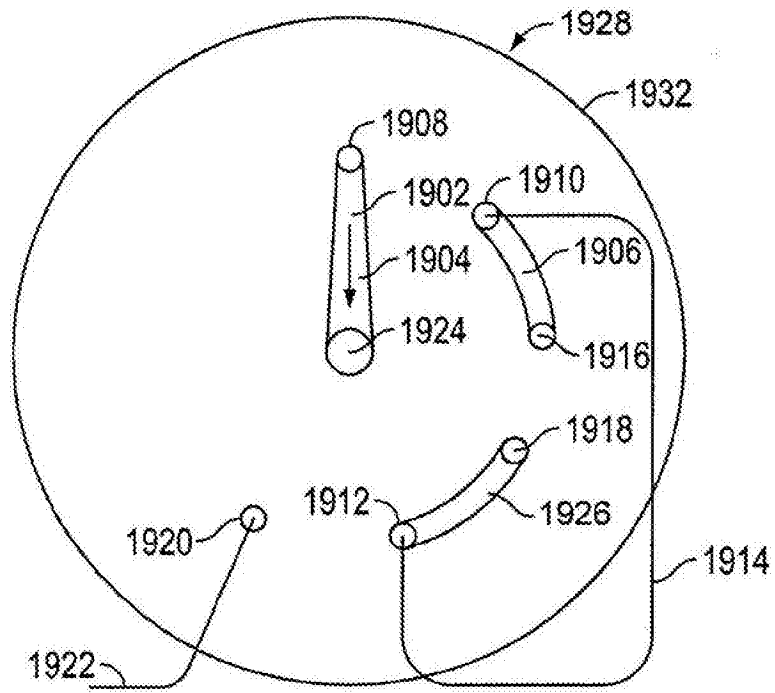


图 19

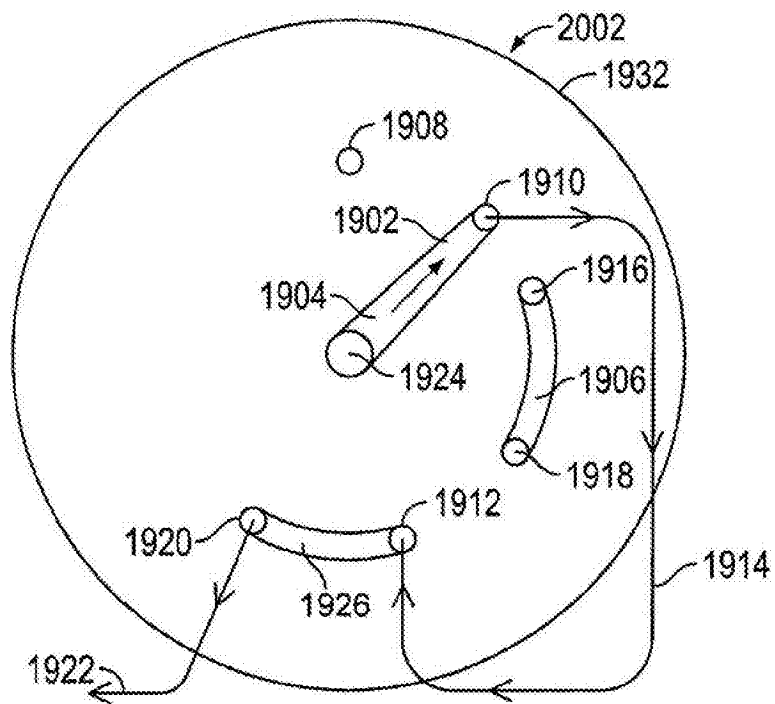


图 20

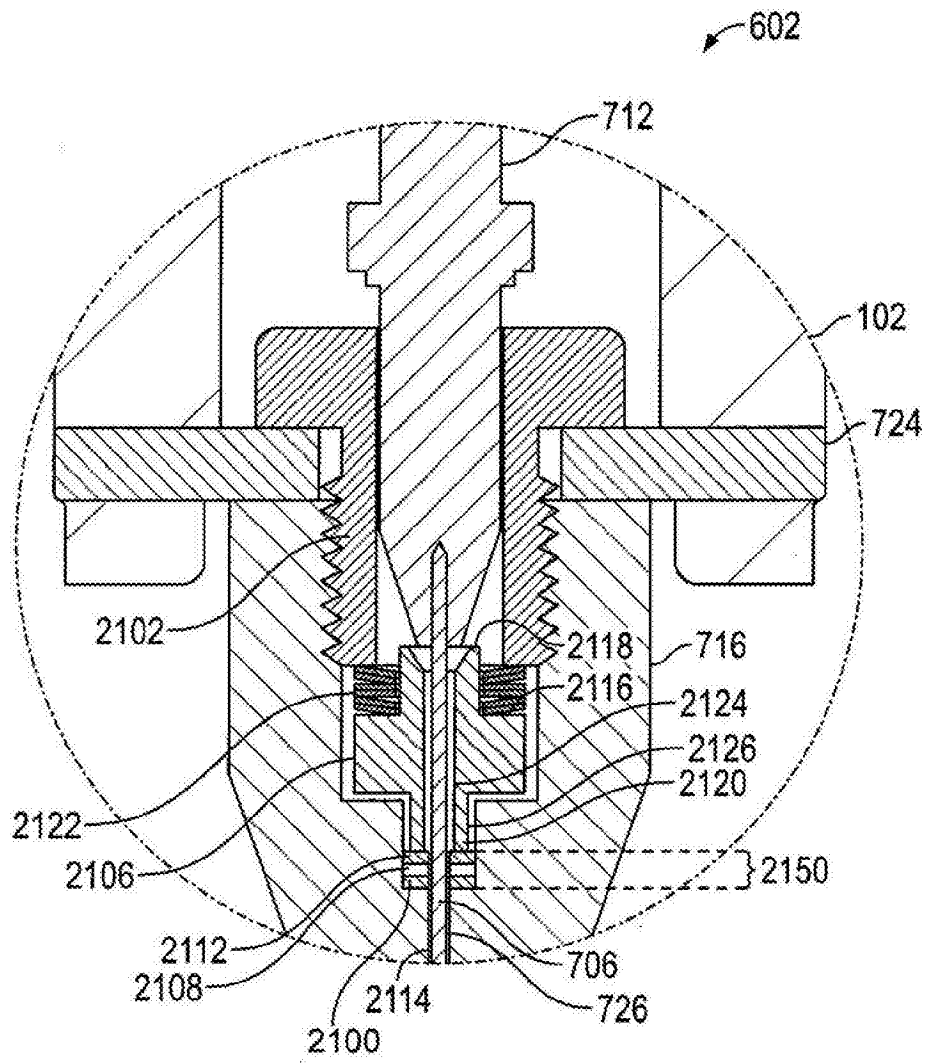


图 21

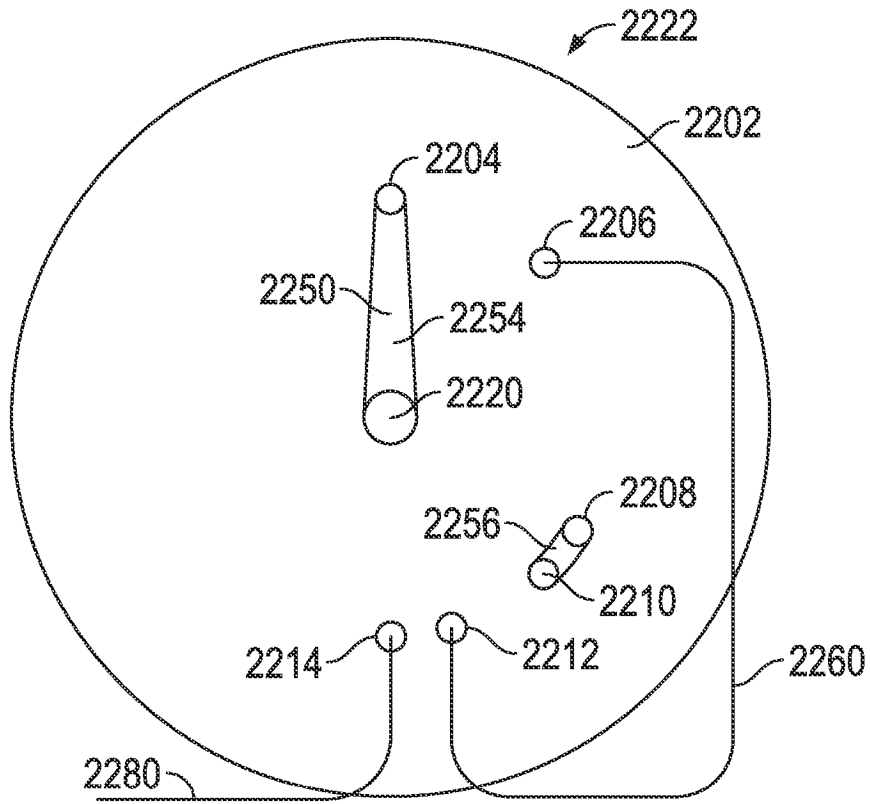


图 22

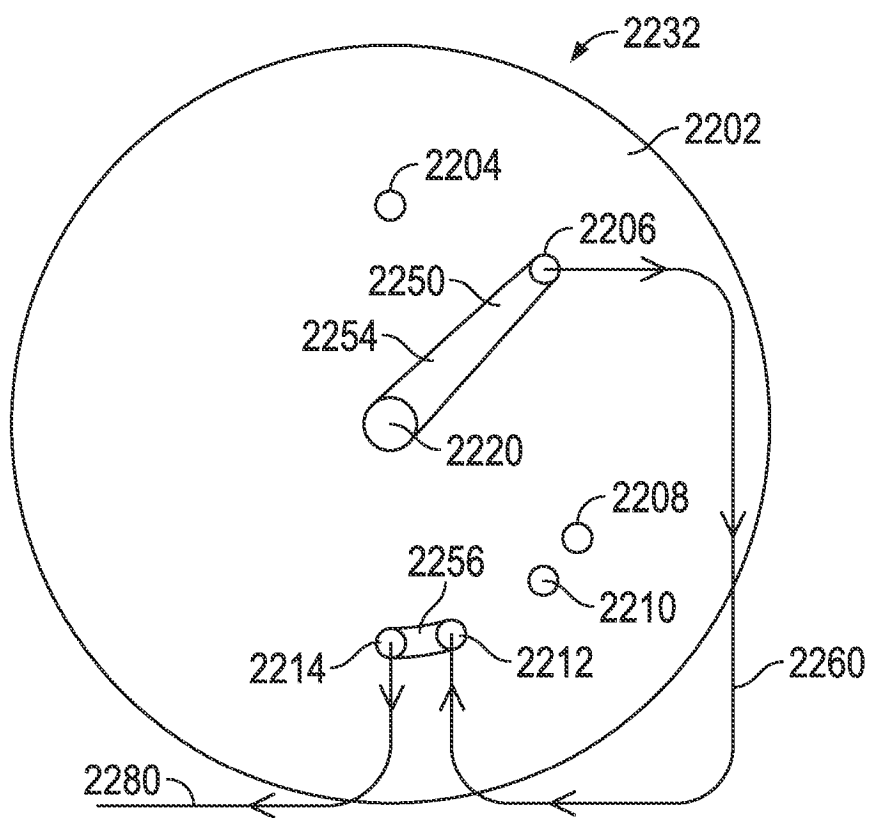


图 23