

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
20. März 2014 (20.03.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/040727 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

F04B 11/00 (2006.01) G01N 30/32 (2006.01)
F04B 23/06 (2006.01) G01N 30/34 (2006.01)
F04B 37/12 (2006.01) G01N 30/36 (2006.01)
G01N 30/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/002728

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. September 2013 (11.09.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
01653/12 11. September 2012 (11.09.2012) CH

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder : DÖBELIN, Werner [CH/CH]; Winkelstrasse
3, 4153 Reinach BL (CH).

(74) Anwalt: WÜSTEFELD, Regine; Patentanwältin, Hintere
Grabenstrasse 26, 72070 Tübingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

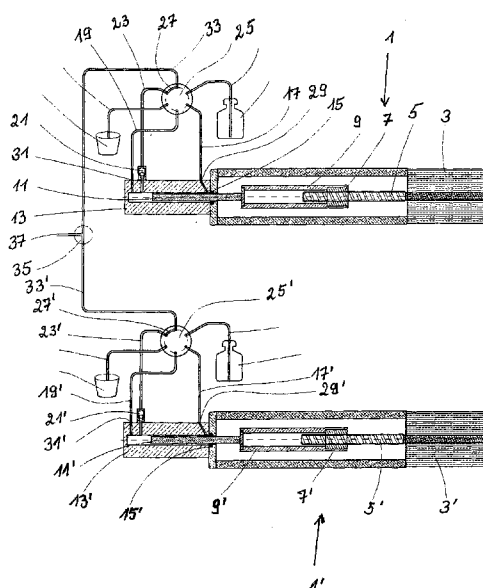
— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: SYRINGE PUMP SYSTEM FOR PULSE-FREE METERING AND PRECISE MIXING IN HPLC, UHPLC, MICRO-HPLC AND NANO-HPLC

(54) Bezeichnung : SPRITZENPUMPENSYSTEM FÜR EIN PULSATIONSFREIES DOSIEREN UND GENAUES MISCHEN IN DER HPLC, UHPLC, NANO- UND MIKRO-HPLC

Fig. 1



(57) Abstract: The invention describes a high-pressure syringe pump system for use in the field of HPLC, UHPLC, micro-HPLC and nano-HPLC in gradient operation. The different solvents are compressed independently by passive non-return valves, the solvent combination does not take place until at an identical pressure, and the target pressure for the initialization is achieved by a control setting with a higher delivery capacity, in which the compressibility is also taken into consideration. The changing of solvents and the flushing of the pump heads take place by way of separate inlets and outlets in the throughflow via an active multiple-position high-pressure valve which can also close the pump head and can open it via the passive non-return valve. The regulating unit and the drive motor which also serves as force sensor detect compressibility, air inclusions and leaks. Depending on the embodiment, the syringe pump heads are stabilized thermally.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt ein Hochdruck-Spritzenpumpensystem für die Anwendung im Bereich der HPLC, UHPLC, Mikro- und Nano-HPLC im Gradientenbetrieb. Die unterschiedlichen Lösungsmittel werden durch passive Rückschlagventile unabhängig komprimiert, die Lösungsmittelzusammenführung erfolgt erst bei gleichem Druck, der Zieldruck für die Initialisierung wird durch eine Regelvorgabe mit höherer Förderleistung erreicht, bei der auch die Kompressibilität berücksichtigt wird. Das Ändern von Lösungsmitteln sowie das

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Spülen der Pumpenköpfe erfolgt durch getrennte Ein- und Ausgänge im Durchfluss über ein aktives Multipositions-Hochdruckventil, welches auch den Pumpenkopf verschliessen und über das passive Rückschlagventil öffnen kann. Die Regeleinheit und der Antriebsmotor, welcher auch als Kraftsensor dient, erfaßt Kompressibilität, Lufteinschlüsse und Undichtigkeiten. Je nach Ausführung werden die Spritzenpumpenköpfe thermisch stabilisiert.

10 **Spritzenpumpensystem für ein pulsationsfreies Dosieren und
 genaues Mischen in der HPLC, UHPLC, Nano- und Mikro-HPLC**

- 15 Die Erfindung betrifft ein Spritzenpumpensystem im Bereich der HPLC, der
UHPLC sowie der Nano- und Mikro-HPLC für das pulsationsfreie Fördern und
genaue Mischen von Lösungsmitteln und ein Verfahren, um Mischungsverhältnis-
se von unterschiedlichen Lösungsmitteln mit unterschiedlichen Kompressibilitä-
ten auch bei sehr hohem Druck schnell einzustellen, die Wiederhol-Genauigkeit
20 von Gradienten und das Handling zu verbessert und neue Verwendungen zu er-
möglichen.

In der HPLC geht der Trend zu immer größerem Probendurchsatz bei immer klei-
neren Probenvolumina. Unter der „Ultra High Performance Liquid Chroma-
25 tography“ (UHPLC) versteht man entsprechend eine HPLC mit stark gesteigerter
Leistung. Die Reduktion des Säulendurchmessers ging in ihrer Entwicklung noch
weiter und hat darüber hinaus zur Entwicklung der Nano- und Mikro-HPLC ge-
führt.

Für das Fördern von Lösungsmitteln im Bereich der HPLC, der UHPLC sowie der
30 Nano- und Mikro-HPLC werden seit langem große Anstrengungen unternommen,
um mit möglichst geringem Aufwand exakte und reproduzierbare Resultate zu
erzielen.

Herkömmliche Pumpensysteme für den Bereich der HPLC, der UHPLC sowie der Nano- und Mikro-HPLC sind sehr aufwendig und meist für die Dauerförderung gebaut. Sie benötigen daher spezielle Vorkehrungen um die Pulsation, welche von den Pumpenkolbenbewegungen verursacht werden, zu dämpfen. Bei solchen Pulsationen handelt es sich um Abweichungen von dem mittleren Druckfluß, die zu Druckschwankungen in dem HPLC-System führen. Insbesondere bei der Nano- und Mikro-HPLC können schon kleine Druckschwankungen erhebliche Fehler verursachen.

Außerdem hat speziell bei kleinen Flußraten von wenigen nl/min bis zu 5 ml/min und hohen Drücken bis über 1000 bar die unterschiedliche Kompressibilität von verwendeten, voneinander unterschiedlichen Lösungsmitteln oder von Lösungsmitteln mit unterschiedlicher Gassättigung einen direkten Einfluß auf die Mischgenauigkeit und die Zeit welche für die Systemequilibration benötigt wird.

Herkömmliche Spritzenpumpen sind meist nicht für den Gradientenbetrieb, kleine Flußraten und für hohe Drücke gebaut. Die Kompressibilität der Lösungsmittel und die Mischgenauigkeit werden daher nicht oder nur sehr ungenügend berücksichtigt.

Bei der Gradienten-Elution mit einem Hochdruckgradienten werden in der Regel zumindest zwei Pumpen verwendet. Bei dem Gradientendesign spielt die Art der gewählten Lösungsmittel für die Mischgenauigkeit eine große Rolle. Werden beispielsweise Methanol-Wasser-Gemische verwendet, ist schon die Mischungsreaktion stark exotherm. Es tritt eine Volumenverminderung und eine Viskositätserhöhung und Druckerhöhung ein.

Bei einem anderen Gradientendesign, wie z.B. Acetonitril und Wasser, sind solche Auswirkungen weniger stark vorhanden und damit weniger gravierend.

An das Pumpensystem werden somit hohe Anforderungen gestellt. So sollte eine konstante und reproduzierbare Fließgeschwindigkeit gewährleistet werden, weil davon die Reproduzierbarkeit der Messung abhängig ist. Es muß außerdem ein möglichst pulsationsfreier Fluß gewährleistet sein. Druckstöße könnten sogar die stationäre Phase schädigen.

Bei herkömmlichen Systemen kann die dargestellte Problematik nicht oder nur unzureichend aufgefangen und berücksichtigt werden.

5 Davon ausgehend liegt der Erfindung daher die Aufgabe zugrunde, ein Spritzenpumpensystem für die HPLC bereitzustellen, welches im wesentlichen pulsationsfrei arbeitet, für den Gradientenbetrieb geeignet ist und auch bei sehr hohem Druck ein gewünschtes Gradientenprofil genau und reproduzierbar ausführt.

10 Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Spritzenpumpensystem für die HPLC mit zumindest zwei Lösungsmitteln, bei dem zwei voneinander unabhängige Spritzenkolbenpumpen zu einem binären System gekoppelt sind, wobei jede Spritzenkolbenpumpe einen Pumpenkopf aufweist, der über jeweils eine Ausgangsverbindungsleitung, die mit einem passiven Pumpenausgangsventil versehen ist, eine Ansaugleitung und eine Waschausgangsleitung mit einem Multipositionsventil
15 verbunden ist, wobei jedes Multipositionsventil jeweils eine weitere Ausgangsleitung aufweist, die über ein Verbindungsmittel in eine einzige Ausgangsleitung mündet, und der für eine chromatographische Analyse erforderliche Druck für jedes der Lösungsmittel aufgrund des passiven Pumpenausgangsventils jeweils separat in dem jeweiligen Pumpenkopf über den Pumpenkolben aufgebaut ist.

20 Erfindungsgemäss werden somit die für den Gradientenbetrieb benötigten unterschiedlichen Lösungsmittel durch die jeweiligen passiven Pumpenausgangsventile als passiven Rückschlagventilen unabhängig komprimiert, so daß die Lösungsmittelzusammenführung über das Verbindungsmittel, welches z.B. ein T-Stück sein
25 kann, erst bei gleichem Druck erfolgt.

Bei dem erfindungsgemäßen Spritzenpumpensystem wird der Zieldruck durch eine Vorgabe mit höherer Förderleistung schnell erreicht.

30 Des weiteren kann bei dem Spritzenpumpensystem vorgesehen sein, daß jede der Spritzenkolbenpumpen einen Motor als Antrieb für den Kolben und als Kraftsensor für die Kompression des jeweiligen Lösungsmittels aufweist.

Bevorzugt ist zusätzlich eine Regeleinheit vorgesehen, wobei der Motor zusammen mit der Regeleinheit Lufteinschlüsse, die Kompressibilität des Lösungsmittels und Undichtigkeiten erfaßt.

- 5 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren für das pulsationsfreie Fördern und genaue Mischen von zumindest zwei Lösungsmitteln für die HPLC im Gradientenbetrieb, bei dem in einem Spritzenpumpensystem mit zwei voneinander unabhängigen Spritzenkolbenpumpen jeder der Pumpenköpfe mit einem Multipositions-
- 10 ventil verbunden, mittels diesem über voneinander getrennte Leitungen gespült und verschlossen und über ein passives Pumpenausgangsventil betrieben wird, so daß der für den Gradientenbetrieb erforderliche Druckaufbau in dem jeweiligen Pumpenkopf und die Vermischung der Lösungsmittel erst bei Erreichen eines gleichen Drucks in einem Verbindungsmittel erfolgt.
- 15 Das Wechseln der Lösungsmittel sowie das Spülen der Spritzenpumpenköpfe erfolgt dabei durch getrennte Ein- und Ausgänge im Durchfluß über das Multipositions-Hochdruckventil, welches den Pumpenkopf verschließen und über das passive Pumpenausgangsventil oder Rückschlagventil öffnen kann. Das Multipositions-Hochdruckventil wird deshalb auch als aktives Multipositions-
- 20 Hochdruckventil bezeichnet.

Vorzugsweise baut sich der Druck in den jeweiligen Spritzenkolbenpumpen synchron auf.

- 25 Des weiteren kann vorgesehen sein, daß die Kolben der Spritzenkolbenpumpen jeweils über einen Motor angetrieben werden, dessen Motorkraft separat gemessen wird, und daß sich der Lösungsmitteldruck in den Pumpenköpfen im wesentlichen proportional zu der Motorkraft verhält.
- 30 Der Antriebsmotor kann dabei als Kraftsensor dienen und noch eine hochauflösende Positionserkennung und Positionsregelung aufweisen.

Vorzugsweise werden die Spritzenkolbenpumpen für jede einzelne HPLC-Analyse neu initialisiert, so daß dadurch jeweils gleiche Startbedingungen für die Spritzenkolbenpumpen und chromatographische Analyse gegeben sind.

- 5 Die Erfindung betrifft des weiteren die Verwendung des Spritzenpumpensystems, wie zuvor beschrieben und des genannten Verfahrens in seinen unterschiedlichen Ausgestaltungen im Bereich der HPLC, der UHPLC sowie der Nano- und Mikro-HPLC.

Dabei sind Untersuchungen mit Gradienten und im wesentlichen pulsationsfreiem
10 Fluß für HPLC-Säulen mit 2.1mm bis 150µm möglich.

Das erfindungsgemäße Spritzenpumpensystem in einer seiner Ausgestaltungen ist jedoch nicht nur für die Gradienten-Elution einsetzbar, sondern kann genauso für die isokratische Elution mit zwei voneinander unabhängigen isokratischen Pum-
15 pen und im continuous flow-Modus eingesetzt werden.

Im folgenden soll die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels unter Bezug-
nahme auf die Fig. der Zeichnung näher erläutert werden.
20

Es zeigen:

Fig. 1: Eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen binären Sprit-
25 zenkolbenpumpensystems,

Fig. 2a: einen Ausschnitt nach Fig. 1, der ein aktives Multipositionsventil in einer Funktionsstellung zeigt für eine Ausstoßbewegung des Spritzen-
kolbens bei dem Spülvorgang des Pumpenkopfs,

30 Fig. 2b: einen Ausschnitt nach Fig. 1, der ein aktives Multipositionsventil in einer Funktionsstellung zeigt für eine Ansaugbewegung des Spritzen-
kolbens bei dem Spülvorgang des Pumpenkopfs,

Fig. 2c: einen Ausschnitt nach Fig. 1, der ein aktives Multipositionsventil in einer Funktionsstellung zeigt, in der der Pumpenkopf verschlossen ist, und

- 5 Fig. 2d: einen Ausschnitt nach Fig. 1, der ein aktives Multipositionsventil in einer Funktionsstellung zeigt, in der ein Lösungsmittel in eine Ausgangsverbindungsleitung und über ein Misch-T-Stück durch eine Ausgangsleitung gedrückt werden kann.

10

In Fig. 1 ist ein binäres Spritzenpumpen-System mit Spritzenkolbenpumpen dargestellt, daß für einen Gradientenbetrieb geeignet ist und zwei voneinander getrennte, unabhängige Pumpeneinheiten 1, 1' aufweist. Diese beiden Pumpeneinheiten 1, 1' weisen ihrerseits jeweils Antriebsmotoren, im folgenden kurz Moto-

15 ren 3, 3' genannt, auf, mit einer Kugelumlaufspindel 5, 5', welche die jeweilige Motorachse bildet, und eine Kugelumlaufmutter 7, 7' mit einem Antriebsschlitten 9, 9' und einen Pumpenkolben 11, 11' in axialer Richtung bewegt.

Ein mit der Bezugsziffer 13, 13' bezeichneter Pumpenkopf ist mit Kolbendichtungen 15, 15' abgedichtet. Jeder der Pumpenköpfe 13, 13' ist jeweils über eine

20 Ansaugleitung 17, 17', eine Waschausgangsleitung 19, 19', über ein passives Pumpenausgangsventil 21, 21' und eine Ausgangsverbindungsleitung 23, 23' mit einem Ventil verbunden, das im Rahmen der vorliegenden Erfindung als ein aktives Multipositionsventil 25, 25' bezeichnet ist.

- 25 Dieses aktive Multipositionsventil 25, 25' ist als Ventil mit Rotor ausgebildet und weist vier mögliche Funktionsstellungen einer jeweiligen Verbindungsnut 27, 27' auf, welche in den Fig. 2a – 2d dargestellt sind und im folgenden erläutert werden. Dabei wird zunächst auf die Fig. 2a und 2b Bezug genommen, welche einen Spülvorgang des Pumpenkopfs 13, 13' beschreiben. Der Spülvorgang erfolgt zum ei-
- 30 nen durch eine Ausstoßbewegung des Pumpenkolbens 11, 11', bei welcher das Multipositionsventil 25 die Verbindungsnut 27 auf einer Position aktiviert, welche in Fig. 2a mit A bezeichnet ist, und zum anderen durch eine Ansaugbewegung des Pumpenkolbens 11, 11', bei welcher die Verbindungsnut 27 des Multipositions-

ventils 25 auf einer Position aktiviert ist, die Fig. 2b mit B bezeichnet. Hierfür sind an jedem der Pumpenköpfe 13, 13' ein Spülansauganschluß 29, 29' und ein Spülausstoßanschluß 31, 31' an den gegenüberliegenden Enden jedes der Pumpenköpfe 13, 13' angebracht. Dadurch werden diese beim Spülvorgang in einer
5 Richtung durchflossen.

In Fig. 2c ist eine weitere Position dargestellt, in welcher die Verbindungsnut 27, 27' des Multipositionsventils 25, 25' sich befinden kann und die in Fig. 2c mit C bezeichnet ist. In dieser Stellung ist der Pumpenkopf 20, 20' verschlossen, und es
10 werden nun mittels der Motorsteuerung und Kraftmessung von Motor 3, 3' ein möglicher Lufteinschluß, die Kompressibilität des Lösungsmittels sowie jeweils die Dichtigkeit der Kolbendichtung 15, 15', des Spülansauganschlusses 29, 29' und des Spülausstoßanschlusses 31, 31', der Ansaugleitung 17, 17', der Ausgangsverbindungsleitung 23, 23', der Waschausgangsleitung 19, 19', der Anschlüsse am passiven Pumpenausgangsventil 21, 21' und von dem Multipositionsventil 25, 25' erfaßt.

Der Motor 3, 3' dient auf diese Weise gleichzeitig als Kraftsensor, der zusammen mit einer Regeleinheit bei dem Verschluß des Pumpenkopfes 20, 20' in der Position C des Verbindungsnut 27, 27' des Multipositionsventils 25, 25' Lufteinschlüsse, die Kompressibilität und mögliche Undichtigkeiten erfaßt. Die Regeleinheit ist als hochauflösende Positionserkennung und Positionsregelung ausgebildet, was als solches nicht noch einmal gesondert dargestellt ist.
20

Erst wenn die Verbindungsnut 27, 27' des Multipositionsventils 25, 25' auf einer
25 Position steht, wie sie in Fig. 2d mit D bezeichnet ist, kann bei positivem Kolbenhub das Lösungsmittel über das passive Pumpenausgangsventil 21, 21' der jeweiligen Ausgangsverbindungsleitung 23, 23' und einer jeweils weiteren Ausgangsleitung 33, 33' in ein Misch-T-Stück 35 und durch eine gemeinsame Ausgangsleitung 37 gedrückt werden.

30 Dabei muß je nach der verwendeten chromatographischen HPLC-Methode mit Drücken bis über 1000 bar auf der Ausgangsleitung 37 gerechnet werden. Über das passive Pumpenausgangsventil 21, 21' wird sichergestellt, daß bei einer unter-

schiedlichen Kompressibilität der jeweiligen verwendeten Lösungsmittel in den Pumpenköpfen 13, 13' die Lösungsmittel nur durch den jeweiligen Pumpenkolben 11, 11' komprimiert werden und die Vermischung der beiden Lösungsmittel erst bei Erreichen des gleichen Drucks im Misch-T-Stück 35 erfolgt. Die Zeit für das Erreichen der chromatographischen Startbedingungen ist abhängig vom Druck, dem Mischungsverhältnis, der Fließgeschwindigkeit sowie der Kompressibilität der unterschiedlichen Lösungsmittel. Daher wird sich der Druck in den Pumpenköpfen 13, 13' synchron aufbauen.

Erfindungsgemäß können die chromatographischen Startbedingungen wesentlich schneller und zuverlässiger erreicht werden, als dies herkömmlich im Stand der Technik möglich ist. Dies ist grundsätzlich dadurch bedingt, daß im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine jeweils getrennte Motoren-Kraftmessung der Antriebsmotoren 3, 3' durchgeführt wird, wie oben erläutert. Hinzu kommt, daß sich außerdem bei dem erfindungsgemäßen Spritzenpumpensystem der Lösungsmitteldruck in den Pumpenköpfen 13, 13' weitgehend proportional zur Motorenkraft verhält. Auf diese Weise werden die chromatographischen Startbedingungen durch eine entsprechende Motorenregelung und eine Startdruckvorgabe wesentlich schneller erreicht.

20

Die für den Gradientenbetrieb in dem erfindungsgemäßen binären Spritzenpumpen-System benötigten unterschiedlichen Lösungsmittel werden mit Hilfe der passiven Pumpenausgangsventile 21, 21', welche als Rückschlagventile wirken, unabhängig voneinander in den beiden voneinander getrennten, unabhängigen Pumpeneinheiten 1, 1' komprimiert, so daß die Zusammenführung der Lösungsmittel erst bei gleichem Druck erfolgt. Dabei wird der gewünschte Zieldruck durch eine Vorgabe mit höherer Förderleistung schnell erreicht.

Dadurch, daß jeder der Pumpenköpfe 13, 13' jeweils über eine Ansaugleitung 17, 17', eine Waschausgangsleitung 19, 19', über ein passives Pumpenausgangsventil 21, 21' und eine Ausgangsverbindungsleitung 23, 23' mit dem aktiven Multipositionsventil 25, 25' verbunden ist, kann das Ändern von Lösungsmitteln sowie das

Spülen der Pumpenköpfe 13, 13' durch getrennte Ein- und Ausgänge im Durchfluß über das Multipositionsventil 25, 25' erfolgen, das auch als Multipositions-Hochdruckventil 25, 25' zu bezeichnen ist. Als aktiv ist es bezeichnet, weil es unter anderem den jeweils mit ihm in Verbindung stehenden Pumpenkopf 13, 13' verschließen und über das passive Rückschlagventil öffnen kann.

Aufgrund des erläuterten Aufbaus des erfindungsgemäßen binäres Spritzenpumpen-Systems, bei dem jeder einzelne Pumpenkopf 13, 13' mittels des aktiven Multipositionsventils 25, 25' über die genannten separaten Leitungen gespült, verschlossen und über das passive Pumpenausgangsventil 21, 21', das als Rückschlagventil ausgebildet ist, betrieben wird, sich außerdem der Spülansauganschluß und die Waschausgangsleitung 19, 19' als Ausgangsspülanschluß voneinander getrennt an dem jeweiligen Pumpenkopf 13, 13' befinden, und insgesamt der Druckaufbau in dem jeweiligen Pumpenkopf 13, 13' und nur mit dem Pumpenkolben 11, 11' erfolgen kann, wird ebenso erreicht, daß das System im wesentlichen pulsationsfrei arbeitet.

Zusätzlich können je nach gewünschter Ausführung die Pumpenköpfe 13, 13' des Spritzenpumpen-Systems thermisch stabilisiert werden. Es werden für die Pumpenköpfe 13, 13' Materialien verwendet, welche die gewünschten analytischen Resultate nicht verändern und dadurch verfälschen.

Insbesondere bei kleinen Förderleistungen ist es von Vorteil, wenn die Pumpenköpfe 13, 13' thermisch stabilisiert sind und die Druckleitungen und das Multipositionsventil isoliert werden.

Es ist außerdem möglich, daß mehrere Pumpenausgänge gekoppelt werden, wobei das jeweilige Erreichen der chromatographischen Startbedingungen einer jeder Analyse oder eines jeden Analysenlaufs durch eine Regelcharakteristik erfolgt, bei der die Kraftsensorik jeder der Spritzenkolbenpumpen den Druckaufbau und die Fördergeschwindigkeit aller gekoppelten Pumpen miteinschließt.

Patentansprüche

5

1. Spritzenpumpensystem für die HPLC mit zumindest zwei Lösungsmitteln, bei dem zwei voneinander unabhängige Spritzenkolbenpumpen zu einem binären System gekoppelt sind, wobei jede Spritzenkolbenpumpe einen Pumpenkopf (13, 13') aufweist, der über jeweils eine Ausgangsverbindungsleitung (23, 23'), die mit einem passiven Pumpenausgangsventil (21, 21') versehen ist, eine Ansaugleitung (17, 17') und eine Waschausgangsleitung (19, 19') mit einem Multipositionsventil (25, 25') verbunden ist, wobei jedes Multipositionsventil (25, 25') jeweils eine weitere Ausgangsleitung (33, 33') aufweist, die über ein Verbindungsmittel (35) in eine gemeinsame Ausgangsleitung (37) mündet, und der für eine chromatographische Analyse erforderliche Druck für jedes der Lösungsmittel aufgrund des passiven Pumpenausgangsventils (21, 21') jeweils separat in dem jeweiligen Pumpenkopf (13, 13') über den Pumpenkolben (11, 11') aufgebaut ist.
10
2. Spritzenpumpensystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jede Spritzenkolbenpumpe einen Motor (3, 3') als Antrieb für den Pumpenkolben (11, 11') und als Kraftsensor für die Kompression des jeweiligen Lösungsmittels aufweist.
15
3. Spritzenpumpensystem nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich eine Regeleinheit vorgesehen ist, und daß der Motor (3, 3') zusammen mit der Regeleinheit Lufteinschlüsse, die Kompressibilität des Lösungsmittels und Undichtigkeiten erfaßt.
20
4. Verfahren für das pulsationsfreie Fördern und genaue Mischen von zumindest zwei Lösungsmitteln für die HPLC im Gradientenbetrieb, bei dem in einem Spritzenpumpensystem mit zwei voneinander unabhängigen Spritzen-
25
30

kolbenpumpen jeder der Pumpenköpfe (13, 13') mit einem Multipositions-
ventil (25, 25') verbunden, mittels diesem über voneinander getrennte Lei-
tungen gespült und verschlossen und über ein passives Pumpenausgangsven-
til (21, 21') betrieben wird, so daß der für den Gradientenbetrieb erforderli-
che Druckaufbau in dem jeweiligen Pumpenkopf (13, 13') erfolgt und die
Vermischung der Lösungsmittel erst bei Erreichen eines gleichen Drucks in
einem Verbindungsmittel erfolgt.

5

10

15

20

25

30

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Druck in
den jeweiligen Spritzenkolbenpumpen synchron aufbaut.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kolben
(11, 11') der Spritzenkolbenpumpen jeweils über einen Motor (3, 3') ange-
trieben werden, dessen Motorkraft separat gemessen wird, und daß sich der
Lösungsmitteldruck in den Pumpenköpfen (13, 13') im wesentlichen propor-
tional zu der Motorkraft verhält.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
die Spritzenkolbenpumpen für jede einzelne HPLC-Analyse neu initialisiert
und dadurch jeweils gleiche Startbedingungen für die Spritzenkolbenpumpen
und chromatographische Analyse gegeben sind.
8. Verwendung des Spritzenpumpensystems nach einem der Ansprüche 1 bis 3
und des Verfahrens nach einem der Ansprüche 4 bis 7 im Bereich der HPLC,
der UHPLC sowie der Nano- und Mikro-HPLC.
9. Verwendung des Spritzenpumpensystems nach einem der Ansprüche 1 bis 3
für die Gradienten-Elution, die isokratische Elution und im continuous flow-
Modus.

Fig. 1

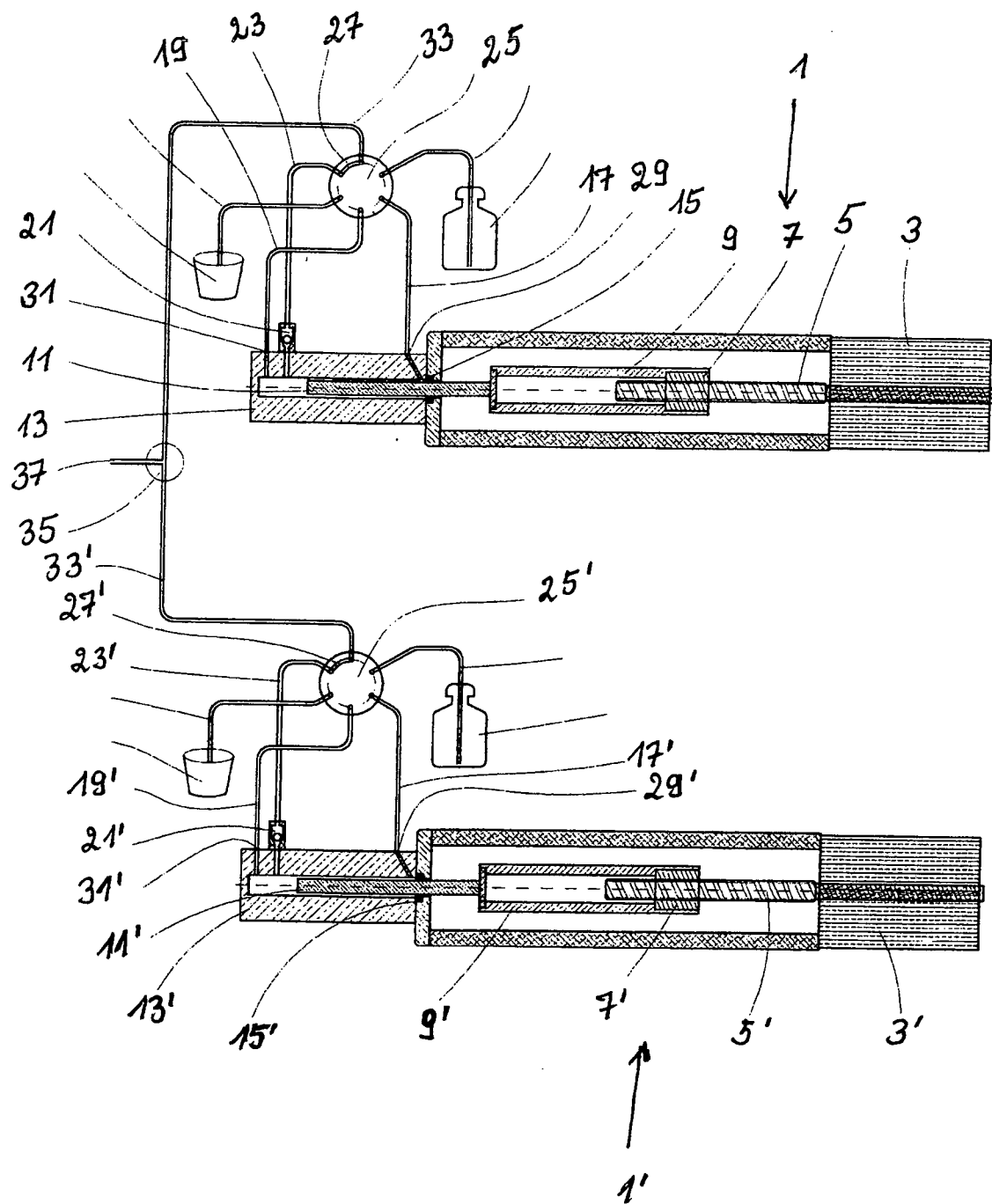


Fig. 2a

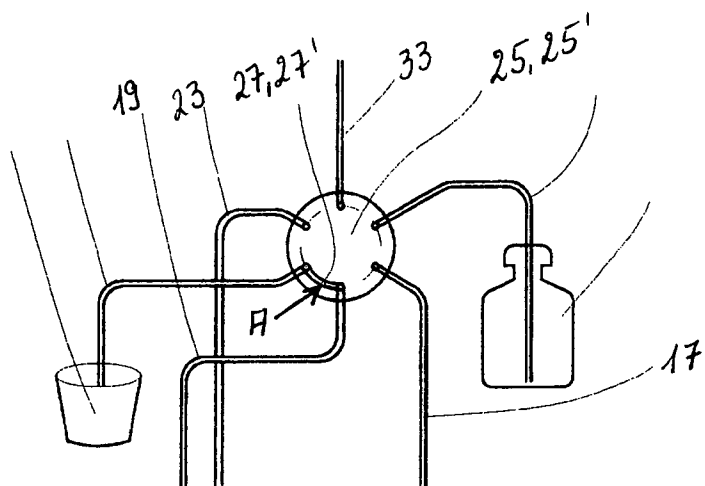


Fig. 2b

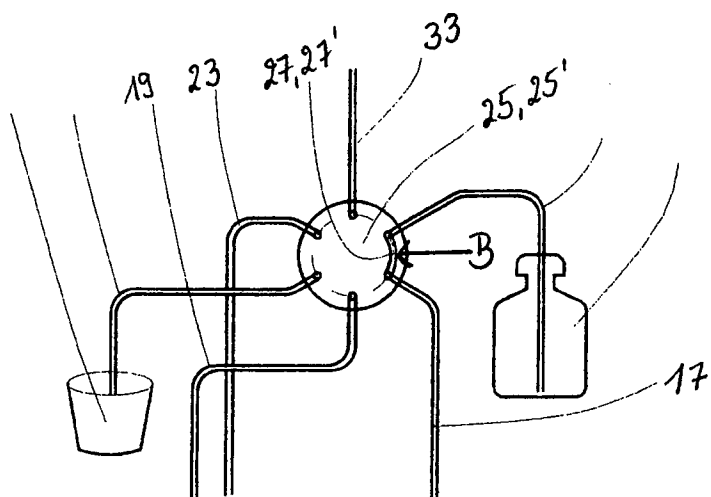


Fig. 2c

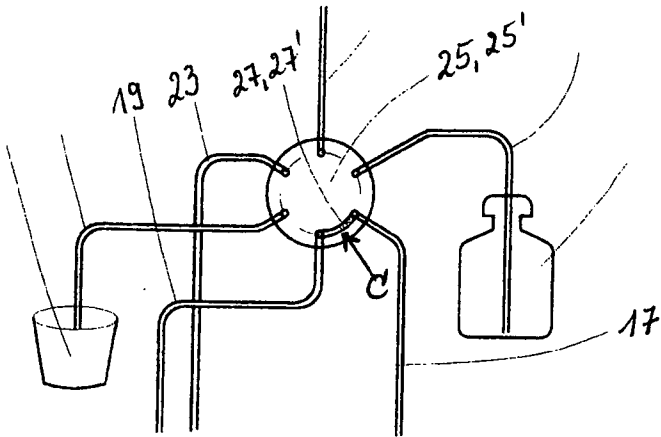
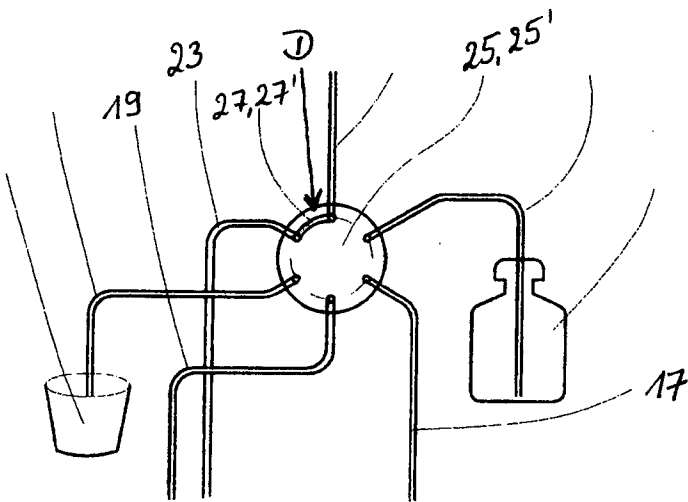


Fig. 2d



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/002728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. F04B11/00 F04B23/06 F04B37/12 G01N30/02 G01N30/32
G01N30/34 G01N30/36

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

F04B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 637 208 A (DOURDEVILLE, THEODORE A. [US]) 10 June 1997 (1997-06-10)	1,9
A	figures 1, 2 column 5, line 14 - column 8, line 57 -----	2-8
Y	US 2005/214130 A1 (YANG, FRANK J. [US]) 29 September 2005 (2005-09-29) figures 1-3 paragraph [0027] -----	1,9
Y	EP 1 524 520 A1 (KYA TECHNOLOGIES CORPORATION [JP]) 20 April 2005 (2005-04-20)	1,9
A	figures 1-3 paragraph [0019] paragraph [0022] - paragraph [0035] paragraph [0044] - paragraph [0048] ----- -/-	2-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2014

Date of mailing of the international search report

30/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gnüchtel, Frank

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/002728

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 753 581 A (MILTON ROY COMPANY [US]) 28 June 1988 (1988-06-28) figures 4, 5 column 7, line 33 - column 8, line 34 -----	1,9
A	WO 2011/151083 A2 (DÖBELIN, WERNER [CH]) 8 December 2011 (2011-12-08) figure 1 page 9, line 30 - page 11, line 27 -----	1-9
A	US 4 915 591 A (SAPHIRWERK INDUSTRIEPRODUKTE AG [CH]) 10 April 1990 (1990-04-10) figure 6 column 5, line 12 - line 30 column 10, line 63 - column 11, line 54 -----	1-9
A	EP 0 709 572 A1 (INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE [FR]) 1 May 1996 (1996-05-01) figures 2, 7, 12 column 2, line 21 - line 36 column 6, line 4 - column 9, line 34 -----	1-9
A	US 4 255 088 A (VALLEYLAB, INC. [US]) 10 March 1981 (1981-03-10) figure 1 column 1, line 58 - column 2, line 35 claims 1-4 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/002728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5637208	A	10-06-1997	DE 69424332 D1 15-06-2000
			DE 69424332 T2 14-12-2000
			EP 0615126 A2 14-09-1994
			JP 3491948 B2 03-02-2004
			JP H0772130 A 17-03-1995
			US 5637208 A 10-06-1997

US 2005214130	A1	29-09-2005	NONE

EP 1524520	A1	20-04-2005	EP 1524520 A1 20-04-2005
			JP 4077674 B2 16-04-2008
			JP 2004061119 A 26-02-2004
			US 2005129539 A1 16-06-2005
			WO 2004010134 A1 29-01-2004

US 4753581	A	28-06-1988	CA 1275199 C 16-10-1990
			EP 0278739 A1 17-08-1988
			JP S63309783 A 16-12-1988
			US 4753581 A 28-06-1988

WO 2011151083	A2	08-12-2011	CH 703256 A1 15-12-2011
			EP 2577286 A2 10-04-2013
			WO 2011151083 A2 08-12-2011

US 4915591	A	10-04-1990	NONE

EP 0709572	A1	01-05-1996	DE 69511654 D1 30-09-1999
			DE 69511654 T2 16-12-1999
			EP 0709572 A1 01-05-1996
			FR 2726332 A1 03-05-1996
			JP H08284809 A 29-10-1996
			US 5755561 A 26-05-1998

US 4255088	A	10-03-1981	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	F04B11/00 G01N30/34	F04B23/06 G01N30/36
	F04B37/12	G01N30/02 G01N30/32
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) F04B G01N		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 637 208 A (DOURDEVILLE, THEODORE A. [US]) 10. Juni 1997 (1997-06-10)	1,9
A	Abbildungen 1, 2 Spalte 5, Zeile 14 - Spalte 8, Zeile 57	2-8
Y	US 2005/214130 A1 (YANG, FRANK J. [US]) 29. September 2005 (2005-09-29)	1,9
	Abbildungen 1-3 Absatz [0027]	
Y	EP 1 524 520 A1 (KYA TECHNOLOGIES CORPORATION [JP]) 20. April 2005 (2005-04-20)	1,9
A	Abbildungen 1-3 Absatz [0019] Absatz [0022] - Absatz [0035] Absatz [0044] - Absatz [0048]	2-8
	-/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Januar 2014		30/01/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Gnüchtel, Frank

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 753 581 A (MILTON ROY COMPANY [US]) 28. Juni 1988 (1988-06-28) Abbildungen 4, 5 Spalte 7, Zeile 33 - Spalte 8, Zeile 34 -----	1,9
A	WO 2011/151083 A2 (DÖBELIN, WERNER [CH]) 8. Dezember 2011 (2011-12-08) Abbildung 1 Seite 9, Zeile 30 - Seite 11, Zeile 27 -----	1-9
A	US 4 915 591 A (SAPHIRWERK INDUSTRIEPRODUKTE AG [CH]) 10. April 1990 (1990-04-10) Abbildung 6 Spalte 5, Zeile 12 - Zeile 30 Spalte 10, Zeile 63 - Spalte 11, Zeile 54 -----	1-9
A	EP 0 709 572 A1 (INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE [FR]) 1. Mai 1996 (1996-05-01) Abbildungen 2, 7, 12 Spalte 2, Zeile 21 - Zeile 36 Spalte 6, Zeile 4 - Spalte 9, Zeile 34 -----	1-9
A	US 4 255 088 A (VALLEYLAB, INC. [US]) 10. März 1981 (1981-03-10) Abbildung 1 Spalte 1, Zeile 58 - Spalte 2, Zeile 35 Ansprüche 1-4 -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/002728

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5637208	A	10-06-1997	DE	69424332 D1	15-06-2000
			DE	69424332 T2	14-12-2000
			EP	0615126 A2	14-09-1994
			JP	3491948 B2	03-02-2004
			JP	H0772130 A	17-03-1995
			US	5637208 A	10-06-1997

US 2005214130	A1	29-09-2005	KEINE		

EP 1524520	A1	20-04-2005	EP	1524520 A1	20-04-2005
			JP	4077674 B2	16-04-2008
			JP	2004061119 A	26-02-2004
			US	2005129539 A1	16-06-2005
			WO	2004010134 A1	29-01-2004

US 4753581	A	28-06-1988	CA	1275199 C	16-10-1990
			EP	0278739 A1	17-08-1988
			JP	S63309783 A	16-12-1988
			US	4753581 A	28-06-1988

WO 2011151083	A2	08-12-2011	CH	703256 A1	15-12-2011
			EP	2577286 A2	10-04-2013
			WO	2011151083 A2	08-12-2011

US 4915591	A	10-04-1990	KEINE		

EP 0709572	A1	01-05-1996	DE	69511654 D1	30-09-1999
			DE	69511654 T2	16-12-1999
			EP	0709572 A1	01-05-1996
			FR	2726332 A1	03-05-1996
			JP	H08284809 A	29-10-1996
			US	5755561 A	26-05-1998

US 4255088	A	10-03-1981	KEINE		
