

WO 2021/228362 A1

(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  
18. November 2021 (18.11.2021)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2021/228362 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
*G01N 30/86* (2006.01)

(74) Anwalt: **BELZ, Ferdinand et al.**; Wacker Chemie AG,  
Hanns-Seidel-Platz 4, 81737 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2020/063061

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Mai 2020 (11.05.2020)

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,  
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

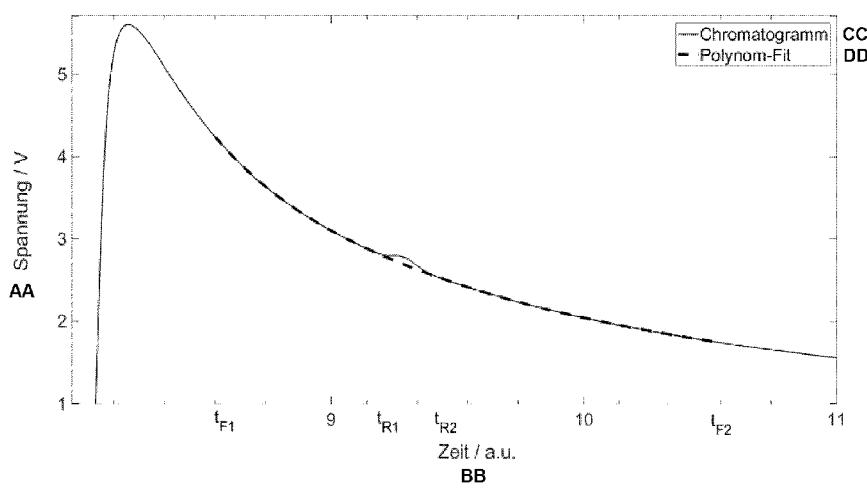
(71) Anmelder: **WACKER CHEMIE AG** [DE/DE]; Hanns-  
Seidel-Platz 4, 81737 München (DE).

(72) Erfinder: **PILL, Michael**; Robert-Koch-Str. 128, 84489  
Burghausen (DE). **GRASHUBER, Christoph**; Wert-  
heimstrasse 8, 84375 Kirchdorf (DE). **LIST, Thomas**; Ro-  
bert-Koch-Str. 56, 84489 Burghausen (DE).

(54) Title: METHOD FOR QUANTIFYING A TRACE COMPONENT PEAK IN A CHROMATOGRAM

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR QUANTIFIZIERUNG EINES SPURENKOMPONENTEN-PEAKS IN EINEM  
CHROMATOGRAMM

Fig. 3



AA Voltage /V  
BB Time/a.u.  
CC Chromatogram  
DD Polynomial fit

(57) Abstract: The invention relates to a method for quantifying a trace component peak in a chromatogram, wherein the trace component peak is overlaid with a principal component peak and the retention time of the trace component is known. The method comprises the steps: a) digitizing the chromatogram with a scanning frequency of at least 800 Hz; b) smoothing the chromatogram by applying a low-pass filter; c) as necessary, applying a Gaussian filter to the chromatogram obtained in step b); d) selecting a retention time window  $t_{R1} - t_{R2}$  with the starting point  $t_{R1}$  and the end point  $t_{R2}$ , said retention time window containing the trace component peak, and selecting a fit time window  $t_{F1} - t_{F2}$  with the starting point  $t_{F1}$  and the end point  $t_{F2}$ , which fit time window



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, HR, 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)

---

comprises the retention time window  $t_{R1} - t_{R2}$ ; e) adjusting the chromatogram in the region of the fit time window  $t_{F1} - t_{F2}$  to a polynomial, wherein the region of the retention time window  $t_{R1} - t_{R2}$  is excluded from the adjustment, wherein the fit curve obtained in this way is subtracted from the chromatogram in the region of the fit time window of step d), so as to obtain an isolated trace component peak; f) determining a starting point and an end point of the isolated trace component peak with a gradient method; g) repeating step e) with the starting point and end point of the trace component peak determined in step f), wherein  $t_{R1}$  is the starting point and  $t_{R2}$  is the end point; h) determining the area below the trace component peak; i) determining the concentration of the trace component using the area from step h) by means of a calibration curve.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Quantifizierung eines Spurenkomponenten-Peaks in einem Chromatogramm, wobei der Spurenkomponenten- Peak von einem Hauptkomponenten-Peak überlagert ist und die Retentionszeit der Spurenkomponente bekannt ist. Das Verfahren umfasst die Schritte a) Digitalisieren des Chromatogramms mit einer Abtastfrequenz von mindestens 800 Hz; b) Glätten des Chromatogramms durch Anlegen eines Tiefpassfilters; c) gegebenenfalls Anlegen eines Gauß-Filters an das in Schritt b) erhaltene Chromatogramm, d) Auswahl eines den Spurenkomponenten-Peak umfassenden Retentionszeitfensters  $t_{R1} - t_{R2}$ , mit dem Startpunkt  $t_{R1}$  und dem Endpunkt  $t_{R2}$ , und Auswahl eines Fit-Zeitfensters  $t_{F1} - t_{F2}$  mit dem Startpunkt  $t_{pi}$  und dem Endpunkt  $t_{F2}$ , welches das Retentionszeitfenster  $t_{R1} - t_{R2}$  umfasst; e) Anpassen des Chromatogramms im Bereich des Fit-Zeitfensters  $t_{F1} - t_{F2}$  an ein Polynom, wobei der Bereich des Retentionszeitfensters  $t_{R1} - t_{R2}$  von der Anpassung ausgeschlossen ist, wobei die so erhaltene Fit-Kurve vom Chromatogramm im Bereich des Fit-Zeitfensters aus Schritt d) unter Erhalt eines isolierten Spurenkomponenten- Peaks subtrahiert wird; f) Erfassen eines Startpunkts und eines Endpunkts des isolierten Spurenkomponenten-Peaks mit einem Gradientenverfahren; g) Wiederholen von Schritt e) mit dem in Schritt f) bestimmten Start- und Endpunkt des Spurenkomponenten- Peaks, wobei  $t_{R1}$  der Startpunkt und  $t_{R2}$  der Endpunkt ist; h) Bestimmung der Fläche unterhalb des Spurenkomponenten-Peaks; i) Konzentrationsbestimmung der Spurenkomponente anhand der Fläche aus Schritt h) mittels einer Kalibrationsgeraden.

**Verfahren zur Quantifizierung eines Spurenkomponenten-Peaks in einem Chromatogramm**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Quantifizierung eines

- 5 Spurenkomponenten-Peaks in einem Chromatogramm, wobei der Spurenkomponenten-Peak von einem Hauptkomponenten-Peak überlagert ist und die Retentionszeit der Spurenkomponente bekannt ist.

- 10 Bei der kontinuierlichen und in der Regel vollautomatischen chromatografischen Analyse von hochreinen Substanzen sind Peaks von Nebenkomponenten (bzw. Verunreinigungen) trotz der Anwendung von beispielsweise gaschromatografischen Schnitttechniken meist vom abfallenden Peak der Hauptkomponente 15 (Tailing) überlagert. Peaks von Nebenkomponenten sind dadurch entweder gar nicht zu erkennen oder nur sehr schwierig analytisch auszuwerten. Hochreine Substanzen haben in der Regel höchstens einen Verunreinigungsanteil im zweistelligen ppm-Bereich. Der Anteil einer Spurenkomponente kann vom 20 einstelligen ppm-Bereich bis in den einstelligen ppb-Bereich liegen.

- Peakerkennungs-Algorithmen im Rahmen von Gradientenverfahren können Peaks von Nebenkomponenten im Tailing von 25 Hauptkomponenten für gewöhnlich nur unzureichend erkennen.

In der US 3,778,975 sind Möglichkeiten beschrieben, das Tailing bei Chromatografie-Peaks zu reduzieren. Insbesondere wird das Tailing mittels Gasmischungen in Injektoren vermindert.

- 30 Üblicherweise wird heute vorwiegend mit Kapillarsäulen und mit einer totvolumenfreien Gasumschaltung gearbeitet, um eine Hauptkomponente von einer Nebenkomponente chromatografisch zu

trennen. Dies ist beispielsweise in der DE 28 06 123 A1 beschrieben. Eine Erhöhung der auf die Säule aufgegebene Probenmenge verstärkt zwar den Nebenkomponenten-Peak, allerdings wird auch das Tailing der Hauptkomponente verstärkt.

5 Die verwendeten Kapillarsäulen zur Trennung der Komponenten sind in der Regel robust, zuverlässig und selektiv. Andere Säulen führen in der Regel zu breiteren Peaks und können darüber hinaus über eine Zeit von einigen Wochen ihr Adsorptionsverhalten ändern.

10

In der On-Line Spurenanalytik ist die Verwendung von Helium-ionisationsdetektoren im ECD (Electron Capture Detection)- oder im PID (Photoionization Detection)-Modus bekannt. Diese Detektoren reagieren empfindlich auf ionisierbare Moleküle und 15 funktionelle Gruppen. Ein weiterer weit verbreiteter Detektor im Spurenbereich ist der Flammenionisationsdetektor (FID, Flame Ionization Detector). Nachteilig bei diesem Detektortyp ist, dass ggf. Nebenprodukte durch den Ionisationsprozess gebildet werden.

20

Eine selektive Ionisation der Nebenkomponente, beispielsweise durch Zugabe von Make-up-Gas (Spülgas, z.B. Argon) scheitert oft an hohen Reinheitsanforderungen an die Zielsubstanz. Eine vollständige chromatografische Trennung der Nebenkomponenten- 25 Peaks von der Hauptkomponente ist oft nicht möglich und die Nachweisgrenze für eine im Tailing des Hauptkomponenten-Peaks befindliche Nebenkomponente ist je nach Detektorempfindlichkeit meist auf den Bereich oberhalb des Tailings der Hauptkomponente begrenzt.

30

Übliche Auswertungsmethoden bei gängigen On-Line Chromatographie-Softwares zur Peakfangs- und Peakenderkennung basieren in der Regel auf Gradientenverfahren und versagen

meist bei einem verrauschten Signal oder bei einem signifikanten Tailing. Generell ist es zwar möglich, ein verrausches Chromatogramm mit einem Tiefpass-Filter zu filtern, um den Peakbeginn und das Peakende mittels Gradienten 5 zu erkennen. Wenn allerdings die Signalamplituden einer Nebenkomponente zu klein werden und stark von dem abfallenden (Desorption) Peak der Hauptkomponente überlagert werden, sind keine auswertbaren Gradienten im Signal vorhanden.

10 Aus den beschriebenen Nachteilen ergab sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung. Diese bestand darin, ein Verfahren bereitzustellen, das eine verbesserte Erkennung und Auswertung von Spurenkomponenten in einem Chromatogramm ermöglicht, obgleich deren Signal überlagert ist.

15 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Quantifizierung eines Spurenkomponenten-Peaks in einem Chromatogramm, wobei der Spurenkomponenten-Peak von einem Hauptkomponenten-Peak überlagert ist und die Retentionszeit der 20 Spurenkomponente bekannt ist. Das Verfahren umfasst die folgenden Schritte a) bis i):

- a) Digitalisieren des Chromatogramms mit einem 24-Bit oder 32-Bit A/D-Wandler, wobei die Abtastfrequenz mindestens 800 Hz beträgt;
- b) Glätten des in Schritt a) digitalisierten Chromatogramms durch Anlegen eines Tiefpassfilters, wobei Frequenzen oberhalb eines Bereichs von 350 bis 500 kHz entfernt werden;
- c) gegebenenfalls Anlegen eines Gauß-Filters an das in Schritt b) erhaltene Chromatogramm, wobei der Gauß-Filter eine Länge von 1,3 bis 1,6 s und ein Sigma von 1,3 bis 1,6 s aufweist.
- d) Auswahl (aus dem in Schritt b) oder c) erhaltenen Chromatogramm) eines den Spurenkomponenten-Peak umfassenden

Retentionsszeitfensters  $t_{R1}-t_{R2}$ , mit dem Startpunkt  $t_{R1}$  und dem Endpunkt  $t_{R2}$ , und Auswahl eines Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  mit dem Startpunkt  $t_{F1}$  und dem Endpunkt  $t_{F2}$ , welches das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$  umfasst (vgl. Fig. 3);

- 5 e) Anpassen des Chromatogramms im Bereich des Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  an ein  $2N$ -Polynom, wobei  $N$  eine ganze Zahl ist und der Bereich des Retentionszeitfensters  $t_{R1}-t_{R2}$  von der Anpassung ausgeschlossen ist, wobei die so erhaltene Fit-Kurve vom Chromatogramm im Bereich des Fit-Zeitfensters aus  
10 Schritt d) unter Erhalt eines isolierten Spurenkomponenten-Peaks subtrahiert wird;
- f) Erfassen eines Startpunkts und eines Endpunkts des isolierten Spurenkomponenten-Peaks mit einem Gradientenverfahren, wobei die 1. Ableitung gebildet wird und der Startpunkt als ein erster Nullwert in negativer Richtung ausgehend von einem maximalen Wert der 1. Ableitung festgelegt wird, wobei ein nächstes lokales Minimum oder Maxima mindestens 2,5 bis 5 % eines globalen Maximum betragen muss, und der Endpunkt als ein erster Nullwert in  
15 positiver Richtung ausgehend von einem minimalen Wert der 1. Ableitung festgelegt wird, wobei ein nächstes lokales Minimum oder Maximum mindestens 2,5 bis 5 % eines globalen Maximums betragen muss;
- 20 g) Wiederholen von Schritt e) mit dem in Schritt f) bestimmten Start- und Endpunkt des Spurenkomponenten-Peaks, wobei  $t_{R1}$  der Startpunkt und  $t_{R2}$  der Endpunkt ist;
- h) Bestimmung der Fläche unterhalb des Spurenkomponenten-Peaks;
- i) Konzentrationsbestimmung der Spurenkomponente anhand der Fläche aus Schritt f) mittels einer Kalibrationsgeraden.

30

Das Verfahren ermöglicht eine verbesserte Auswertung von Spurenkomponenten, deren Peak sich im Chromatogramm insbesondere als Schulter im Tailing oder als Schulter im

Fronting eines Hauptkomponenten-Peaks befindet. Die verbesserte Auswertung basiert grundsätzlich auf einer Steigerung von lokaler Rechnerleistung, einer Erfassung von schnellen Mikro-Adsorptions- und Mikro-Desorptionsvorgängen, einer Reduzierung des relativen Quantisierungsfehlers bei der Digitalisierung sowie „intelligenten“ numerischen Algorithmen.

Bei dem Chromatogramm handelt es sich vorzugsweise um ein Gaschromatogramm. Allerdings ist das erfindungsgemäße Verfahren generell auf jedes Chromatogramm anwendbar.

Das Chromatogramm wird vorzugsweise mit einem Helium-ionisationsdetektor, insbesondere einem Elektronenanlagerungsdetektor oder Photoionisationsdetektor (ECD; Electron Capture Detection oder PID; Photoionization Detection), aufgezeichnet.

Das Chromatogramm (Detektorsignal) oder ggf. nur ein Ausschnitt, der den Hauptkomponenten-Peak umfasst, wird in Schritt a) mittels eines 24-Bit oder 32-Bit A/D-Wandlers und mit einer Abtastrate von mehr als 800 Hz digitalisiert (im Prozess-GC verbauter A/D Wandler 200 Hz). Die Abtastfrequenz liegt vorzugsweise in einem Bereich von 800 bis 1100 Hz und beträgt besonders bevorzugt 1 kHz. Die Daten können einem Mikrocontroller zugeführt werden.

Bedingt durch die hohe Abtastrate wird ohne signifikanten Informationsverlust in Schritt b) ein Tiefpassfilter zum Glätten der in Schritt a) erhaltenen Kurve eingesetzt. Vorzugsweise wird ein FFT-Tiefpassfilter verwendet. Je nach Wahl des Tiefpassfilters sollen Frequenzen in Bereich von 350 bis 500 kHz entfernt werden. Vorzugsweise werden Frequenzen oberhalb von 400 kHz entfernt.

Gegebenenfalls kann im Schritt c) noch ein Gauß-Filters an die in Schritt b) erhaltene Kurve angelegt werden. Einfach ausgedrückt werden durch den Gauß-Filter Bereiche, die nicht Gauß-ähnlich sind, entfernt, insbesondere das Rauschen. Der 5 Peak wird dadurch sichtbarer (schärfer). Der Gauß-Filter kann eine Länge von 1,3 bis 1,6 s und ein Sigma von 1,3 bis 1,6 s aufweisen. Sigma definiert dabei die Form der Gaußkurve für den Filter gemäß der allgemein gültigen Formel: Gauß-Filter =  $\exp(-x^2/(2 * \text{Sigma}^2))$ .

10

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die a priori Information ausgenutzt, dass die Retentionszeit des Spurenkomponenten-Peaks bekannt ist. Bei einer relativ hohen Konzentration der Spurenkomponente (z.B. 1000 ppm) ist in der 15 Regel die Amplitude des Spurenkomponenten-Peaks höher als das Tailing der Hauptkomponente. Dadurch kann der Spurenkomponenten-Peak relativ zum Tailing des nach einem Schnitt verbliebenen Hauptkomponenten-Peaks lokalisiert werden. Unter Schneiden ist zu verstehen, dass der Hauptkomponenten-Peak 20 durch apparative Eingriffe (z.B. totvolumenfreie Gasumschaltung) beispielsweise nicht direkt auf einen sensitiven Heliumionisationsdetektor gelangt, sondern auf einen weniger sensitiven Detektor, beispielsweise einen Wärmeleitfähigkeitsdetektor. Vorzugsweise ist das Chromatogramm 25 mit einer totvolumenfreien Gasumschaltung erzeugt worden.

Durch Auswahl eines ausreichend großen Retentionszeitfensters kann sichergestellt werden, dass sich der Nebenkomponenten-Peak in seiner vollen Breite im Zeitintervall des Retentionszeit- 30 fensters befindet. Die Auswahl des Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$  im Verfahrensschritt d) erfolgt auf Basis der bekannten Retentionszeit der Spurenkomponente.

Das in Schritt d) auszuwählende Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  aus dem in Schritt b) oder c) erhaltenen Chromatogramm ist größer als das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ , da es dieses jedenfalls enthalten muss (vgl. Fig. 3).

5

Der Bereich zwischen dem Startpunkt des Fit-Zeitfensters  $t_{F1}$  und dem Startpunkt des Retentionszeitfensters  $t_{R1}$  ist vorzugsweise um mindestens 150 %, besonders bevorzugt um mindestens 200 %, größer als das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ .

10

Der Bereich zwischen dem Endpunkt des Retentionszeitfensters  $t_{R2}$  und dem Endpunkt des Fit-Zeitfensters  $t_{F2}$  ist vorzugsweise um mindestens 200 %, besonders bevorzugt um mindestens 350 %, insbesondere um mindestens 400 %, größer als das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ .

15

Die Anpassung des Chromatogramms im Schritt e) erfolgt im ausgewählten Fit-Zeitfenster  $t_{F1}-t_{F2}$  unter Ausschluss des Chromatogramm-Bereichs im Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ . Das heißt, dass die Anpassung (der Fit) nur im Bereich zwischen  $t_{F1}$  und  $t_{R1}$  sowie zwischen  $t_{R2}$  und  $t_{F2}$  erfolgt. Die Anpassung erfolgt an ein  $2N$ -Polynom.

20

Dazu werden die Koeffizienten von ausgewählten Polynomen höherer Ordnung ( $2N$ ) geschätzt (z.B. Polynom 4. ( $N=2$ ) oder 6. ( $N=3$ ) Ordnung). Die Schätzung der Parameter kann mit klassischen numerischen Verfahren über die Minimierung der Fehlerquadrate erfolgen. Durch die Subtraktion der so erhaltenen Fit-Kurve vom Chromatogramm im Bereich des Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  aus Schritt d) (inklusive des Retentionszeitfensters) wird ein freigestellter Peak der Spurenkomponente erhalten.

Vorzugsweise handelt es sich in Schritt e) um ein Polynom 6. Ordnung, wobei N einen Wert von 3 hat.

In Schritt f) erfolgt die Ermittlung des exakten Start- und  
5 Endpunktes des Spurenkomponenten-Peaks. Zunächst wird die 1. Ableitung des in Schritt e) erhaltenen Spurenkomponenten-Peaks erzeugt. Es wird der Wert auf der y-Achse ermittelt, der die höchste Steigung aufweist. Von diesem Wert wird solange in negativer Richtung (nach links) auf der y-Achse gesucht bis der  
10 erste Nulldurchgang (1. Ableitung = 0) erreicht wird.

Allerdings muss gelten, dass ausgehend von diesem Nulldurchgang ein nächstes lokales Minimum oder Maximum mindestens 2,5 bis 5 % eines globalen Maximums betragen muss. Ist diese Bedingung erfüllt, kann der Nulldurchgang als Startpunkt des Spuren-  
15 komponenten-Peaks festgelegt werden. Diese Bedingung ist vorgesehen, um ggf. auftretende kleine Schwankungen (Rauschen) bei kleinen Peaks nicht als Peak-Start oder -Ende zu erkennen. Die Ermittlung des Endpunktes erfolgt entsprechend in positiver Richtung der y-Achse (nach rechts) ausgehend von einem  
20 minimalen Wert der 1. Ableitung.

Im Schritt g) erfolgt nochmals, analog zu Schritt f) die Anpassung des Chromatogramms im ausgewählten Fit-Zeitfenster  $t_{F1}$ - $t_{F2}$  unter Ausschluss des Chromatogramm-Bereichs im  
25 Retentionszeitfenster  $t_{R1}$ - $t_{R2}$ . Dabei ist  $t_{R1}$  der Startpunkt des Peaks, welcher im Schritt e) ermittelt wurde, und  $t_{R2}$  der Endpunkt des Peaks, welcher im Schritt e) ermittelt wurde. Das heißt, dass die Anpassung (der Fit) nur im Bereich zwischen  $t_{F1}$  und  $t_{R1}$  sowie zwischen  $t_{R2}$  und  $t_{F2}$  erfolgt. Die Anpassung erfolgt  
30 mit demselben N für das 2N-Polynom, welches im Schritt e) verwendet wird. Dazu werden die Koeffizienten von ausgewählten Polynomen höherer Ordnung (2N) geschätzt (z.B. Polynom 4. (N=2) oder 6. (N=3) Ordnung). Die Schätzung der Parameter kann mit

klassischen numerischen Verfahren über die Minimierung der Fehlerquadrate erfolgen. Durch die Subtraktion der so erhaltenen Fit-Kurve vom Chromatogramm im Bereich des Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  aus Schritt d) (inklusive des 5 Retentionszeitfensters) wird ein freigestellter Peak der Spurenkomponente erhalten.

Die Bestimmung der Fläche in Schritt h) unterhalb des in Schritt g) ermittelten Spurenkomponenten-Peaks erfolgt 10 vorzugsweise mittels einer numerischen Trapez-Integration. Die Trapez-Integration erfolgt derart, dass innerhalb der in Schritt g) bestimmten Peakgrenzen für jedes Zeitfenster ( $t$  bis  $t+1$ , wobei  $t$  ein Messpunkt ist) eine Fläche gebildet wird. Dazu wird ein Trapez zwischen den beiden Zeitpunkten gemäß der 15 allgemein gültigen Formel  $((y(t)+y(t+1))/2)*(x(t+1)-x(t))$  gebildet und dann die Summe aller Zeitfenster ( $t$  bis  $t+1$ ) vom Startpunkt bis Endpunkt gebildet.

Aus der so bestimmten Fläche wird in Schritt i) über eine 20 Kalibrationsgerade die Konzentration der Spurenkomponente ermittelt.

Die Kalibrationsgerade ist eine lineare Abbildung der Integrationsfläche auf die Konzentration und gilt für 25 gewöhnlich nur für kleine Änderungen der Fläche. Bei großen Nebenkomponenten-Peaks kann diese Näherung nicht mehr gültig sein.

Grundsätzlich werden für die Kalibrationsgerade zwei oder mehr 30 Proben genommen und diese mit bekannten Verfahren (z.B. Gaschromatograph oder Massenspektrometer) untersucht und die Konzentration bestimmt. Diese Konzentrationen können dann der Fläche aus Schritt h) zugeordnet werden. Von den folgenden x-y

Daten wird ein Polynom 1. Ordnung Fit ( $y = mx+b$ ) ermittelt (wobei  $b = 0$ ). Mit Hilfe dieser Steigung kann nun aus der Fläche die jeweilige Konzentration errechnet werden.

5 Gegebenenfalls kann noch eine Überprüfung der Qualität der Messung durch einen Vergleich mit einer idealen Gauß-Kurve erfolgen. Dazu wird der in Schritt g) ermittelte Spurenkomponenten-Peak an eine Gauß-Kurve angepasst und das Bestimmtheitsmaß (Determinationskoeffizient) bestimmt. Dieses  
10 Bestimmtheitsmaß ist vorzugsweise größer als 0,99. Ohne die Ausführung von Schritt f) ist das Bestimmtheitsmaß vorzugsweise größer als 0,98.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass durch das  
15 erfindungsgemäße Verfahren die Nachweisgrenze von Nebenkomponenten im Tailing einer Hauptkomponente deutlich, insbesondere um den Faktor 4 bis 5, reduziert werden kann. Es konnten sogar Empfindlichkeitssteigerungen um den Faktor 10 detektiert werden.

20 Zusätzlich konnten Analysen mit fehlerhaft detektierten Peaks (i.d.R. Nullwerte) vermieden werden. Durch die vorherige Subtraktion des Tailings bei der Peak-Erkennung wird insbesondere bei kleinen Konzentrationen der Peak genauer. Der  
25 Grund dafür ist, dass bei einer üblicherweise durchgeführten normaler Peak-Erkennung (z.B. Algorithmen) die Ableitung immer negativ ist und bei Abzug des Tailings nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Ableitung um die Null auftritt. Dadurch sind Start- und Endpunkt des Peaks besser  
30 ermittelbar.

Die Quantifizierung des Residuums bei der Parameterschätzung für den subtrahierten Nebenkomponenten-Peak kann eine Aussage

zur statistischen Unsicherheit des Wertes resultierend aus der Differenzchromatografie ermöglichen. Überschreitet das Residuum einstellbare Grenzwerte für diese Grenzwertüberschreitung können von übergeordneten Prozessregelstrategien Maßnahmen zur 5 Stabilisierung ergriffen werden.

Zudem konnte der prozentuale Fehler des Messpeaks vor allen bei kleinen Konzentrationen vermindert werden, weil der Fit der Tailingkurve in Schritt e) genauer ist als die übliche 10 Approximation mittels einem Polynom 1. Ordnung vom Peak-Anfang bis Peak-Ende.

Die erhöhte Bitbreite des A/D-Wandlers kann den Quantisierungsfehler reduzieren und erhöht somit scheinbar die 15 Messgenauigkeit, insbesondere für mikroskopische Adsorptions- und Desorptionsvorgänge auf einer Kapillarsäule. Die erhöhte Abtastrate zur Erfassung des Detektorsignals (etwa um einen Faktor 100) erhöht die Anzahl an Experimenten und zeigt überraschenderweise, dass die statistischen Fehler bei der 20 Messung des Adsorptions- und Desorptionsverhaltens einer Gaußverteilung folgen. Messtechnisch gesehen kann sich das Signal-Rauschverhältnis um max. 10 dB reduzieren und kleinste Adsorptions- und Desorptionsvorgänge werden sichtbar.

25 Eine mögliche physikalische Erklärung der Wirkung der Erfindung könnte sein, dass der abfallende Desorptionspeak der Hauptkomponente dynamisch auf dem Weg zu einem neuen Gleichgewichtszustand (Abreicherung) ist, während die Nebenkomponente sich gerade in der Anreicherungsphase befindet 30 und mikroskopisch dynamische Vorgänge der Adsorption und Desorption zwischen Haupt- und Nebenkomponente sich nichtlinear und asymmetrisch überlagern. Ferner könnte möglich sein, dass durch die höhere Abtastrate auch Moleküle gemessen werden,

welche bei einer niedrigen Abtastrate durch Molekùlbewegung nicht sichtbar waren. Diese noch nicht vollständig verstandenen Effekte werden durch einen hohe Abtastrate des Detektorsignals in Kombination mit einem geringeren Quantisierungsfehler besser 5 sichtbar.

Im industriellen Umfeld sind üblicherweise erhebliche elektromagnetische Einstrahlungen (Frequenzumrichter hoher Leistung) vorhanden. Der Einfluss dieser Störungen wird durch 10 die Erfindung ebenfalls stark reduziert, weil zyklische Schwankungen mit 50 bis 100 Hz dank der hohen Abtastfrequenz zuverlässig erkannt werden können.

15 **Figur 1** zeigt das Chromatogramm einer Hauptkomponente, die mit einer Spurenkomponente verunreinigt ist.

**Figur 2** zeigt das ausgewählte Retentionszeitfenster.

**Figur 3** zeigt das Chromatogramm mit der Polynom-Anpassung.

**Figur 4** zeigt das angepasste Spektrum im Ausschnitt des Retentionszeitfensters.

20 **Figur 5** zeigt die Auswertung eines Spurenkomponenten-Peaks gemäß dem Stand der Technik.

### **Beispiel**

25 Unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens konnte die Nachweisgrenze einer exemplarischen Spurenkomponente im Online Betrieb um einen Faktor 4 auf einen zweistelligen ppb Bereich reduziert werden. Im folgenden Beispiel ist eine Spur im niedrigen dreistelligen ppb Bereich dargestellt, welche mit 30 bisherigen Messverfahren nicht auswertbar war.

Fig. 1 zeigt das Spektrum von einer Hauptkomponente, welche mittels einer z.B. totvolumenfreien Gasumschaltung

herausgeschnitten wurde (etwa zwischen 5,8 und 8 a.u.). Durch den Schnitt ist nur die abfallende Flanke der Hauptkomponente sichtbar. Bei dieser Figur wurde Schritt b) und c) durchgeführt. Die Einheit a.u. (arbitrary units) ist willkürlich. Das Spektrum wurde mit einem Heliumionisationsdetektor aufgenommen. Es handelt sich um ein Gaschromatogramm. Die Spurenkomponente ist als kleine Schulter 1 (Pfeil) im Tailing der Hauptkomponente zu erkennen. Die Retentionszeit der Spurenkomponente ist bekannt. Das Spektrum ist mit einer Abtastfrequenz von 825 Hz und einer Genauigkeit von 24 Bit aufgezeichnet.

Fig. 2 zeigt das ausgewählte Retentionszeitfenster (Schritt d)) um den Peak der Spurenkomponente. Bei dieser Figur bzw. bei dem 825 Hz-Chromatogramm wurden die Schritte b) und c) durchgeführt. Zum Vergleich ist hier in einer gepunkteten Kurve das Spektrum mit einer Abtastfrequenz von nur 25 Hz dargestellt.

Fig. 3 zeigt das gemäß den Schritten b) und c) gefilterte Chromatogramm im Bereich um den Spurenkomponenten-Peak (Schulter bei etwa 9,2 a.u.) zusammen mit dem Fit des Polynoms 6. Ordnung (gestrichelte Linie) im Fit-Zeitfenster  $t_{F1}$ - $t_{F2}$ . Der Fit (gestrichelte Linie) ist über den Bereich des Retentionszeitfensters  $t_{R1}$ - $t_{R2}$  extrapoliert worden, um den Spurenkomponenten-Peak hervor zu heben. Für den Polynomfit wurde allerdings der Bereich des Retentionszeitfensters  $t_{R1}$ - $t_{R2}$  mit einer Breite von etwa 0,35 a.u. ausgespart. Der Fit erfolgte also nur zwischen  $t_{F1}$  und  $t_{R1}$  (0,61 a.u.) sowie zwischen  $t_{R2}$  und  $t_{F2}$  (1,22 a.u.).

Fig. 4 zeigt das Spektrum im Ausschnitt des Retentionszeitfensters nach der Durchführung von Schritt e). Ferner wurde die 1. Ableitung zur Durchführung des Schritts f) gebildet

(gepunktete Linie). Der Startpunkt des Spurenkomponenten-Peaks (Pfeil 2) entspricht dem ersten Nulldurchgang der 1. Ableitung ausgehend von dem maximalen Wert der 1. Ableitung (Pfeil 3) in negativer Richtung (nach links im Spektrum) bei etwa 8,9 a.u.

5 (Pfeil 2). Das nächste lokale Minimum (Pfeil 1) ist größer als der eingestellte Grenzwert von 2,5 bis 5 % des globalen Maximums. Der Endpunkt des Peaks (Pfeil 6) entspricht dem zweiten Nulldurchgang bei etwa 9,6 a.u. (Pfeil 6) der 1. Ableitung in positiver Richtung (nach rechts im Spektrum) nach 10 deren Maximum (Pfeil 3) bzw. dem ersten Nulldurchgang (Pfeil 6) der 1. Ableitung nach deren Minimum (Pfeil 4). Das nächste lokale Maximum (Pfeil 5) ist größer als der eingestellte Grenzwert von 2,5 bis 5 % des globalen Maximums. Mit besonderem Vorteil wird durch das Verfahren verhindert, dass kleine 15 Schwankungen (Pfeil 7) bereits als Teil des Spurenkomponenten-Peaks erkannt werden.

Mit dem Start- (Pfeil 2) und dem Endpunkt (Pfeil 6) aus der Figur 4 wurde im Schritt g) der Polynom-Fit und die 20 darauffolgende Subtraktion nochmals durchgeführt. Mit dem nun erhaltenen Differenzchromatogramm wurden nun die Schritte h) und i) durchgeführt. Nach Durchführung der Schritte h) und i) konnte eine Konzentration im niedrigen dreistelligen ppb Bereich festgestellt werden. Dazu wurde im Bereich des 25 Spurenkomponenten-Peaks (zwischen den Pfeilen 2 und 6) die Fläche mittels einer numerischen Trapez-Integration errechnet. Es wurde dabei eine Fläche von ca. 0,025 V\*a.u. erhalten. Diese Fläche wurde mit der vorher bestimmten Steigung aus einer Kalibration ( $y = mx$ ) verrechnet.

30 Fig. 5 zeigt zum Vergleich eine Auswertung eines Retentionszeitfensters um einen exemplarischen Spurenkomponenten-Peak mit einer anderen Methode, nämlich dem Gradientenverfahren.

Das obere Spektrum zeigt die Gradienten des unteren Chromatogramms mit dem Spurenkomponenten-Peak. Im unteren Chromatogramm ist die gepunktete Linie nur zur Verdeutlichung 5 des Spurenkomponenten-Peaks eingefügt. Die Gradienten wurden mittels  $\Delta y/\Delta x$  aus dem Chromatogramm erzeugt. Es zeigt, dass sich im Bereich der Spurenkomponente (zwischen 9 und 9,7 a.u.) die Gradienten im Vergleich zu den Gradienten vor und nach dem Bereich der Spurenkomponente deutlich verändern. Der Spuren- 10 komponenten-Peak ist für das Auge erkennbar, aber durch die kleine Schwankung (vgl. Pfeil im oberen Spektrum) stoßen übliche Gradientenverfahren an ihre Grenzen. Diese Schwankung, fallende Gradienten, wird als Ende des Spurenkomponenten-Peaks definiert und somit ein viel zu kleiner Peak als Ergebnis 15 ausgegeben. Im Ergebnis wurde der Spurenkomponenten-Peak mittels Gradientenverfahren nicht erkannt. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren dagegen wurde der Spurenkomponenten-Peak komplett erkannt.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Quantifizierung eines Spurenkomponenten-Peaks in einem Chromatogramm, wobei der Spurenkomponenten-Peak von einem Hauptkomponenten-Peak überlagert ist und die Retentionszeit der Spurenkomponente bekannt ist, umfassend die folgenden Schritte

5 a) Digitalisieren des Chromatogramms mit einem 24-Bit oder 32-Bit A/D-Wandler, wobei die Abtastfrequenz mindestens 800 Hz beträgt;

10 b) Glätten des in Schritt a) digitalisierten Chromatogramms durch Anlegen eines Tiefpassfilters, wobei Frequenzen oberhalb eines Bereichs von 350 bis 500 kHz entfernt werden;

c) gegebenenfalls Anlegen eines Gauß-Filters an das in Schritt b) erhaltene Chromatogramm, wobei der Gauß-Filter eine Länge von 1,3 bis 1,6 s und ein Sigma von 1,3 bis 1,6 s aufweist.

15 d) Auswahl (aus dem in Schritt b) oder c) erhaltenen Chromatogramm) eines den Spurenkomponenten-Peak umfassenden Retentionszeitfensters  $t_{R1}-t_{R2}$ , mit dem Startpunkt  $t_{R1}$  und dem Endpunkt  $t_{R2}$ , und Auswahl eines Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  mit dem Startpunkt  $t_{F1}$  und dem Endpunkt  $t_{F2}$ , welches das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$  umfasst (vgl. Fig. 3);

20 e) Anpassen des Chromatogramms im Bereich des Fit-Zeitfensters  $t_{F1}-t_{F2}$  an ein  $2N$ -Polynom, wobei N eine ganze Zahl ist und der Bereich des Retentionszeitfensters  $t_{R1}-t_{R2}$  von der Anpassung ausgeschlossen ist, wobei die so erhaltene Fit-Kurve vom Chromatogramm im Bereich des Fit-Zeitfensters aus Schritt d) unter Erhalt eines isolierten Spurenkomponenten-Peaks subtrahiert wird;

25 f) Erfassen eines Startpunkts und eines Endpunkts des isolierten Spurenkomponenten-Peaks mit einem Gradientenverfahren, wobei die 1. Ableitung gebildet wird und der

Startpunkt als ein erster Nullwert in negativer Richtung ausgehend von einem maximalen Wert der 1. Ableitung festgelegt wird, wobei ein nächstes lokales Minimum oder Maxima mindestens 2,5 bis 5 % eines globalen Maximum betragen muss, und der Endpunkt als ein erster Nullwert in positiver Richtung ausgehend von einem minimalen Wert der 1. Ableitung festgelegt wird, wobei ein nächstes lokales Minimum oder Maximum mindestens 2,5 bis 5 % eines globalen Maximums betragen muss;

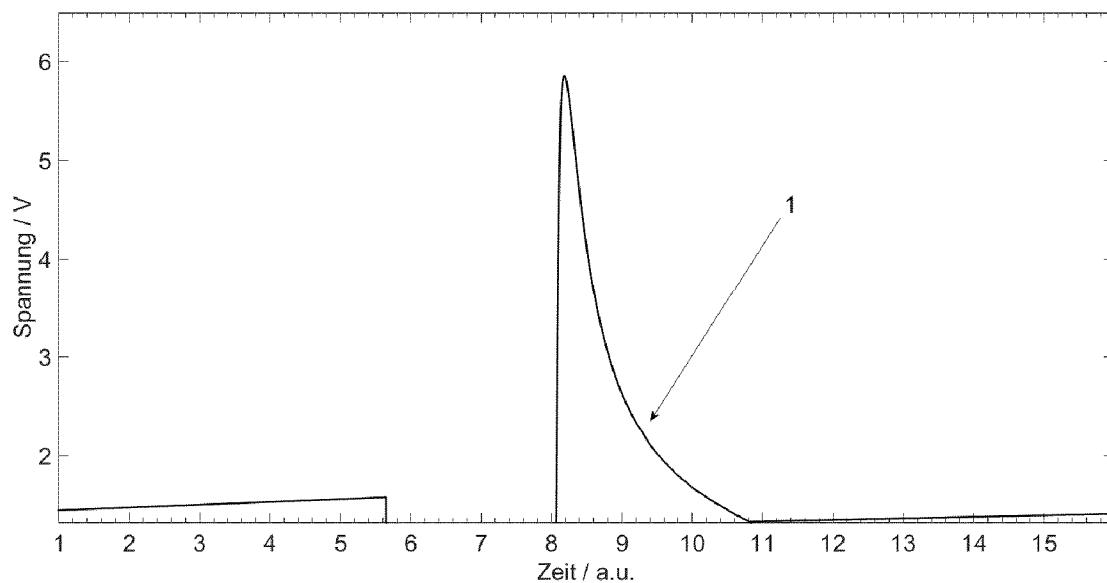
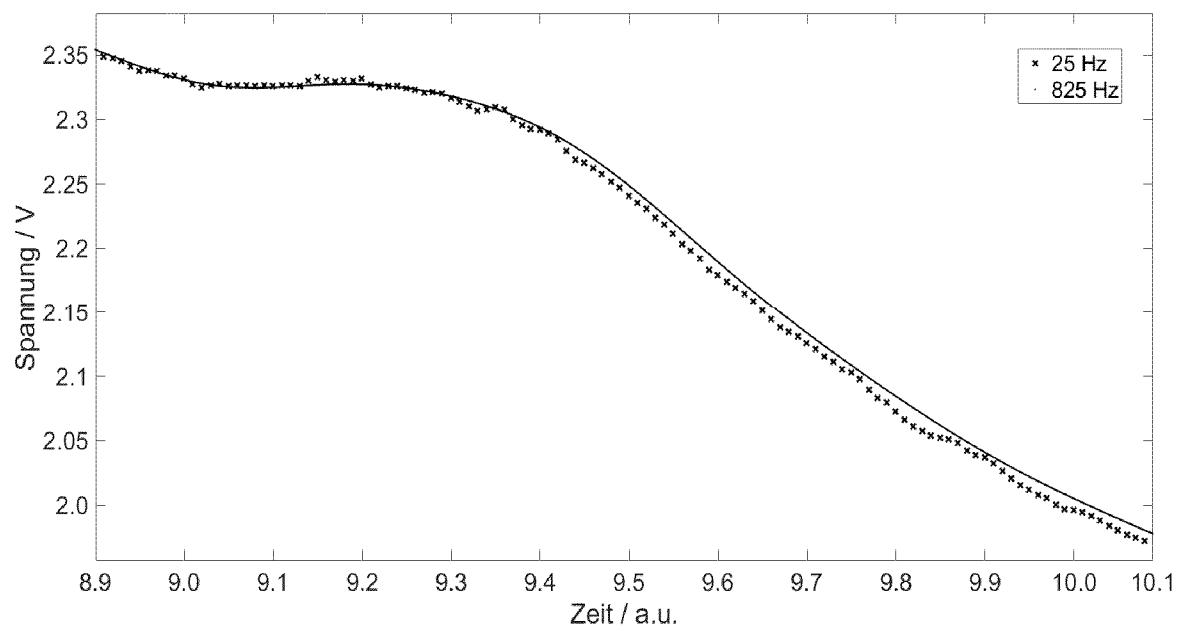
- 5           g) Wiederholen von Schritt e) mit dem in Schritt f) bestimmten Start- und Endpunkt des Spurenkomponenten-Peaks, wobei  $t_{R1}$  der Startpunkt und  $t_{R2}$  der Endpunkt ist;
- 10          h) Bestimmung der Fläche unterhalb des Spurenkomponenten-Peaks;
- 15          i) Konzentrationsbestimmung der Spurenkomponente anhand der Fläche aus Schritt f) mittels einer Kalibrationsgeraden.
- 20          2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Chromatogramm mit einem Heliumionisationsdetektor, insbesondere einem Elektronenanlagerungsdetektor oder Photoionisationsdetektor, aufgezeichnet wird.
- 25          3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Abtastfrequenz in Schritt a) in einem Bereich von 800 bis 1100 Hz liegt.
- 30          4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) die Frequenzen oberhalb von 400 kHz entfernt werden.
- 35          5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gauß-Filter in Schritt c) eine Länge von 1,3 bis 1,6 s und ein Sigma von 1,3 bis 1,6 s aufweist.

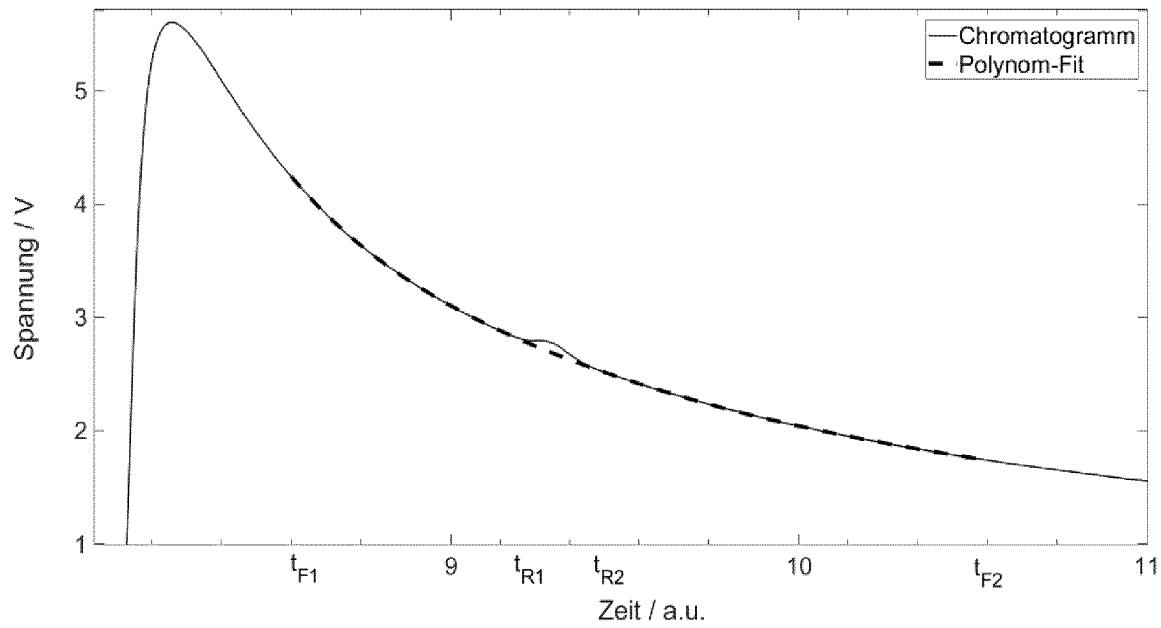
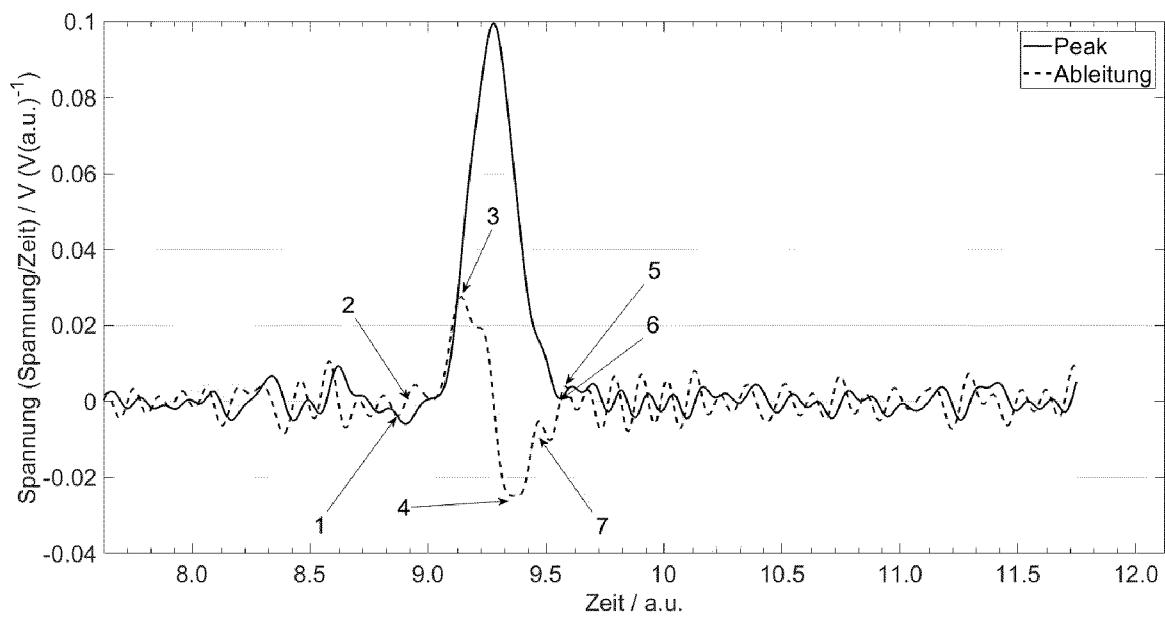
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich zwischen  $t_{F1}$  und  $t_{R1}$  um mindestens 150 %, vorzugsweise um mindestens 200 % größer ist als das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ .
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich zwischen  $t_{R2}$  und  $t_{F2}$  um mindestens 200 %, vorzugsweise um mindestens 350 % größer ist als das Retentionszeitfenster  $t_{R1}-t_{R2}$ .
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich in Schritt e) um ein Polynom 6. Ordnung handelt.

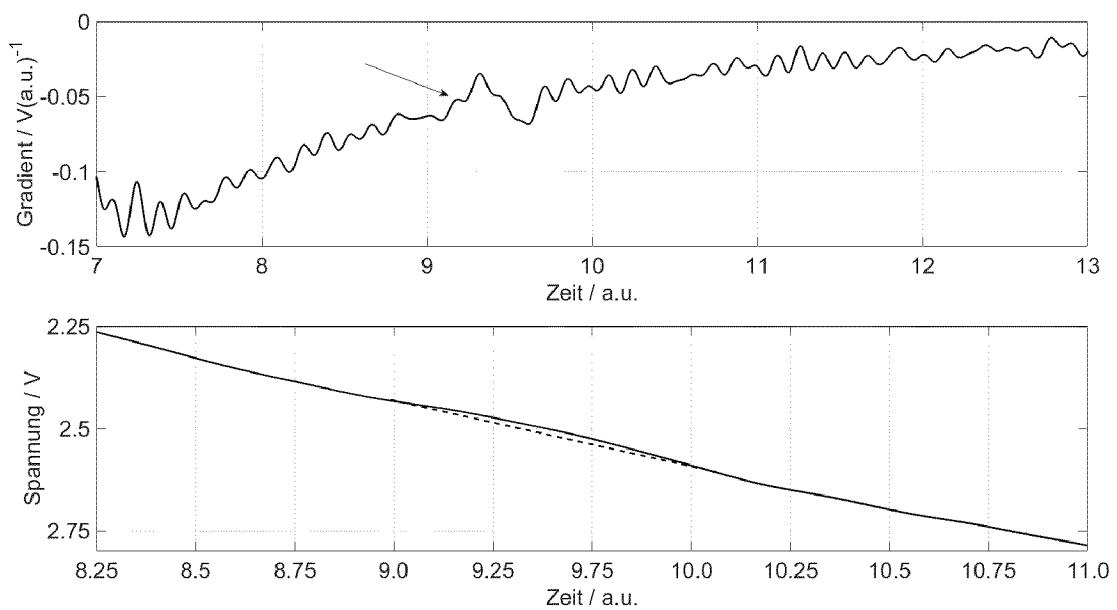
15

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Fläche in Schritt g) mittels numerischer Trapez-Integration bestimmt wird.

20

**Fig. 1****Fig. 2**

**Fig. 3****Fig. 4**

**Fig. 5**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2020/063061

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**G01N 30/86**(2006.01)i

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)

G01N; G06K

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.
A	DE 102009038112 A1 (SIEMENS AG [DE]) 24 February 2011 (2011-02-24) paragraphs [0010], [0012] - [0020]; figures 1-4	1-9
A	WO 2019095053 A1 (MEC ANALYTIQUE INC [CA]) 23 May 2019 (2019-05-23) page 2, line 20 - line 28 page 21, line 16 - page 25, line 9	1-9
A	PAUL G STEVENSON ET AL. "Automated methods for the location of the boundaries of chromatographic peaks" <i>JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL</i> , Vol. 1218, No. 45, 30 August 2011 (2011-08-30), pages 8255-8263, [retrieved on 2011-09-22] DOI: 10.1016/J.CHROMA.2011.08.088 ISSN: 0021-9673, XP028318941 page 8258 - page 8259; table 1	1-9

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

**25 November 2020**

Date of mailing of the international search report

**07 December 2020**

Name and mailing address of the ISA/EP

**European Patent Office  
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk  
Netherlands**

Authorized officer

**Müller, Thomas**

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT****Information on patent family members**

International application No.

**PCT/EP2020/063061**

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)			
DE	102009038112	A1		24	February	2011	DE	102009038112	A1		
							EP	2467712	A1		
							US	2012226445	A1		
							WO	2011020722	A1		
WO	2019095053	A1		23	May	2019	CN	111868519	A		
							EP	3710827	A1		
							US	2020371074	A1		
							WO	2019095053	A1		
									23	May	2019

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2020/063061

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
INV. G01N30/86  
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
G01N G06K

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.
A	DE 10 2009 038112 A1 (SIEMENS AG [DE]) 24. Februar 2011 (2011-02-24) Absätze [0010], [0012] - [0020]; Abbildungen 1-4 ----- A WO 2019/095053 A1 (MEC ANALYTIQUE INC [CA]) 23. Mai 2019 (2019-05-23) Seite 2, Zeile 20 - Zeile 28 Seite 21, Zeile 16 - Seite 25, Zeile 9 ----- -/-	1-9
		1-9



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
25. November 2020	07/12/2020
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  Müller, Thomas

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2020/063061

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A 2	PAUL G STEVENSON ET AL: "Automated methods for the location of the boundaries of chromatographic peaks", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 1218, Nr. 45, 30. August 2011 (2011-08-30), Seiten 8255-8263, XP028318941, ISSN: 0021-9673, DOI: 10.1016/J.CHROMA.2011.08.088 [gefunden am 2011-09-22] Seite 8258 - Seite 8259; Tabelle 1 -----	1-9

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2020/063061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102009038112 A1	24-02-2011	DE 102009038112 A1 EP 2467712 A1 US 2012226445 A1 WO 2011020722 A1	24-02-2011 27-06-2012 06-09-2012 24-02-2011
WO 2019095053 A1	23-05-2019	CN 111868519 A EP 3710827 A1 WO 2019095053 A1	30-10-2020 23-09-2020 23-05-2019