



forschen.
vernetzen.
anwenden.

Innovationsreport 2022

Industrielle Gemeinschaftsforschung

IGF-Forschungsvorhaben 20666 N

Entwicklung eines portablen Messgerätes zur Vor-Ort-Prozesskontrolle und Erfassung von Schadstoffen in Wasser auf Basis der Nano-Flüssigkeitschromatografie und Ionenmobilitätsspektrometrie (MiniLAB)

Laufzeit:

01.05.2019 – 30.04.2022

Beteiligte Forschungsstelle(n):

Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V.
Forschungsabteilung Forschungsanalytik & Miniaturisierung

Leibniz Universität Hannover
Institut für Grundlagen der Elektrotechnik
Fachgebiet Sensorik und Messtechnik

Schlussbericht vom 08.08.2022

zu IGF-Vorhaben Nr. 20666 N

Thema

Entwicklung eines portablen Messgerätes zur Vor-Ort-Prozesskontrolle und Erfassung von Schadstoffen in Wasser auf Basis der Nano-Flüssigkeitschromatografie und Ionenmobilitätsspektrometrie

Berichtszeitraum

01.05.2019 bis 30.04.2022

Forschungsvereinigung

Umwelttechnik

Forschungseinrichtung(en)

Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. (IUTA)

Leibniz Universität Hannover, Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Fachgebiet Sensorik und Messtechnik (LUH)

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Klimaschutz

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	7
Formelzeichen.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1 Einleitung und Ziel des Projektes	10
2 Wissenschaftlich technische Ergebnisse.....	12
2.1 Experimentelle Ermittlung und Optimierung der Ionisierungs-effizienz.....	12
2.1.1 Zielstellung	12
2.1.2 Auswahl geeigneter Modellanalyten.....	12
2.1.3 Einfluss der Emitterspitzen auf die chromatografische Effizienz.....	12
2.1.4 Vergleich der Ionisierungseffizienz	13
2.2 Ermittlung der Spezifikationen des ESI-IMS.....	15
2.3 Entwicklung und Optimierung eines Verfahrens zum Packen und Befüllen von Anreicherungs- und Trennkartuschen	17
2.3.1 Prinzip der Kartuschenherstellung	17
2.3.2 Beschreibung des Packprozesses	17
2.3.3 Optimierung des Packprozesses	18
2.3.4 Anpassung der Kartuschenhardware	21
2.4 Aufbau des ESI-IMS	24
2.4.1 Zielstellung	24
2.4.2 Aufbau der elektronischen Datenerfassung	24
2.4.3 Entwicklung einer ESI-Emitter Kühlung.....	25
2.4.4 Aufbau der Steuerung für das Ionentor	26
2.5 Untersuchungen der Spray-Stabilität	35
2.6 Entwicklung eines totvolumenarmen Kartuschenwechslers	40
2.6.1 Zielsetzung	40
2.6.2 Entwicklungsprozess und Anfertigung des Kartuschenwechslers	40
2.6.3 Funktionsweise des Kartuschenwechslers.....	42
2.6.4 Automation des Kartuschenwechslers	43

2.7	Chromatografische Charakterisierung der Trennkartuschen	45
2.7.1	Zielstellung	45
2.7.2	Anpassung des Kartuschenwechslers	45
2.7.3	Chromatografische Untersuchung der Kartuschen.....	46
2.8	Untersuchungen zur Kopplung der ESI-IMS-Einheit mit einem Nano-HPLC-System	47
2.9	Etablierung des Pumpensystems.....	49
2.9.1	Zielstellung	49
2.9.2	Aufbau einer elektroosmotischen Pumpe.....	49
2.9.3	Untersuchungen zum Schwebstoffanteil in der Probe	50
2.10	Optimierung des Laboraufbaus.....	52
2.10.1	Zielstellung	52
2.10.2	Einfluss des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz des Gesamtsystems	52
2.10.3	Untersuchung verschiedener Driftröhren	54
2.11	Aufbau des Nano-HPLC-ESI-IMS-Demonstrators.....	57
2.12	Zielstellung	57
2.12.1	Anreicherungsexperimente auf den Trennkartuschen.....	57
2.12.2	Trennung des Modellgemisches auf dem technischen Demonstrator	58
2.12.3	Bestimmung der 2D Peakkapazität.....	60
3	Darstellung der durch die Förderung erzielten Ergebnisses im Einzelnen mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele	61
3.1	Kopplung und Miniaturisierung von IMS und HPLC	61
3.2	Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Kartuschen und eines Systems zum autonomen Wechsel.....	62
3.3	Bewertung des technischen Demonstrators auf den Grundlagen der Green Analytical Chemistry	62
4	Darstellung des wissenschaftlich-technischen und wirtschaftlichen Nutzens der erzielten Ergebnisse insbesondere für KMU sowie ihres innovativen Beitrags und ihrer industriellen Anwendungsmöglichkeiten.....	65
5	Fortgeschriebener Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft	68

5.1	Information der Unternehmen des Projektbegleitenden Ausschusses.....	68
5.2	Vorstellung der Ergebnisse durch Publikationen, Vorträge und Posterpräsentationen.....	68
5.3	Auflistung aller durchgeführten sowie über die Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen	68
5.4	Einschätzung zur Realisierbarkeit des vorgeschlagenen und aktualisierten Transferkonzepts	70
6	Verwendung der Zuwendung	71
6.1	Forschungsstelle 1 (IUTA e. V.).....	71
6.1.1	Wissenschaftlich-technisches Personal (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)	71
6.1.2	Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans).....	71
6.1.3	Leistungen Dritter (Einzelansatz C des Finanzierungsplans)	71
6.2	Forschungsstelle 2 (LUH GEM)	71
6.2.1	Wissenschaftlich-technisches Personal (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)	71
6.2.2	Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans).....	71
6.2.3	Leistungen Dritter (Einzelansatz C des Finanzierungsplans)	71
7	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss des Innendurchmessers (ID) auf die Bödenhöhe (H) gegen die lineare Fließgeschwindigkeit (u_0). Dargestellt sind die van-Deemter-Plots für die drei untersuchten Emitterspitzen mit einem ID von 25 μm , 50 μm und 65 μm	13
Abbildung 2: Intensität gegen Anteil des organischen Lösemittels bei verschiedenen Quellenparametern für Isoproturon und Carbamazepin.	14
Abbildung 3: Schematischer Aufbau des ESI-IMS mit dem ESI-Emitter (1), den Driftringen (2), dem Desolvationsraum (3), dem Ionentor (4), dem Driftraum (5), dem Aperturgitter (6), dem Detektor (7) und dem Transimpedanzverstärker (8).	16
Abbildung 4: Experimenteller Aufbau für das Slurry-Packverfahren. Links: Pumpeinheit Shimadzu LC-30AD, Flussrate bis 5 mL/min; Druck bis 1.500 bar. Mitte: Slurry-Behälter mit angeschlossener Kapillare. Rechts: Schematische Darstellung des Gesamtaufbaus mit a) Reservoir des Lösemittels für den Transfer des Slurrys; b) Pumpe; c) Slurry-Reservoir; d) Kartusche.	17
Abbildung 5: Schematischer Ablauf der Optimierung des Packprozesses für die Herstellung der Trennkartuschen.	18
Abbildung 6: Lichtmikroskopische Aufnahmen der aufgeschlammten stationären Phase in verschiedenen organischen Lösemitteln.	19
Abbildung 7: Auftragung der Sedimentation (Höhe) in Abhängigkeit der Zeit unter Verwendung verschiedener Lösemittel.	20
Abbildung 8: Sedimentationsversuche für Isopropanol zu Beginn (0 min), nach halber (300 min) und vollständiger Sedimentation (600 min) der Aufschlammung.	20
Abbildung 9: Gepackte Kartusche. Mit rotem Pfeil markiert ist die Fritte zur Rückhaltung der stationären Phase. Der grüne Pfeil zeigt die Länge der Trennstrecke.	21
Abbildung 10: Peakshape-Analyse für Naphthalin bei einem organischen Lösemittelanteil von a) = 40%; b) = 30% und c) = 20%.	21
Abbildung 11: Schematische Darstellung für die Herstellung der Kartuschen. a) leere Kapillare; b) gepackte Kapillare; c) additiv gefertigte Kartuschenhülse und d) die vollständige Kartusche bestehend aus Kartuschenhülse und verklebter gepackter Kapillare.	22
Abbildung 12: Beispielhafte lichtmikroskopische Bilder der Fused-Silica Kapillare in unterschiedlichen Prozessschritten der Kartuschenherstellung. A: Mit Diamantschneider geschnittene Kapillare; B: Nachgeschliffene Kapillare; C: halb mit stationärer Phase gefüllte Kapillare; D: beschädigte Kapillare durch Verschrauben während des Packprozesses.	23
Abbildung 13: Foto der isolierten Datenerfassung.	24
Abbildung 14: Vergleich des Rauschens a) ohne und b) mit hochspannungsisolierter Datenerfassung.	25
Abbildung 15: Foto der realisierten ESI-Emitter-Kühlung.	25

Abbildung 16: Ionenmobilitätsspektrum von 5 Tetraalkylammoniumhalogeniden in Methanol bei einer Systemtemperatur von 150 °C mit einer Flussrate von 10 µL/min.	26
Abbildung 17: Ionenmobilitätsspektrum von 500 µg/L Metalaxyl in Methanol unter Verwendung der hochspannungs isolierten Datenerfassung.	27
Abbildung 18: Elektrische Feldlinien (schwarze Linien) und Ionendichte (Farbverlauf) bei einer Feldstärke von $E_{\text{Desolvation}} = 60 \text{ V/mm}$ im Desolvatationsbereich (1) und $E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ in der Driftregion (3) und dem Ionentor (2) im offenen Zustand mit $E_{\text{I.}} = E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ (links) und $E_{\text{I.}} = 2 \times E_{\text{Drift}} = 120 \text{ V/mm}$ (rechts) für Ionen mit einer Ionenmobilität $K = 0,8 \text{ cm}^2/\text{Vs}$	28
Abbildung 19: Integral (Gesamtladung) des TOAB-Peaks über die Feldstärke in der Ionentorregion für verschiedene Desolvatationsfelder bei einem konstanten Driftfeld von 66 V/mm.	28
Abbildung 20: a) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvatationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken und b) Plot des Integrals des TOAB-Peaks über dem Verhältnis der Feldstärke in der Driftregion zur Feldstärke im Desolvatationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken.	30
Abbildung 21: Elektrische Feldlinien (schwarze Linien) und Ionendichte (Farbverlauf) für eine Feldstärke von $E_{\text{Desolvation}} = 120 \text{ V/mm}$ in der Desolvatationsregion (1) und $E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ in der Driftregion (3) und das Ionentor (2) im offenen Zustand mit $E_{\text{I.}} = E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ (links) und $E_{\text{I.}} = 2 \times E_{\text{Drift}} = 120 \text{ V/mm}$ (rechts) für Ionen mit einer Ionenmobilität $K = 0,8 \text{ cm}^2/\text{Vs}$	31
Abbildung 22: a) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvatationsbereich bei verschiedenen Verhältnissen von $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}}$, b) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvatationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 2$ und c) Integral des TOAB-Peaks über das Verhältnis $E_{\text{Drift}}/E_{\text{Desolvation}}$ bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 2$	33
Abbildung 23: a) Integral des Cefuroxim-Peaks im negativen Modus über die Feldstärke im Desolvatationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 2$ und b) Integral des Cefuroxim-Peaks im negativen Modus über dem Verhältnis $E_{\text{Drift}}/E_{\text{Desolvation}}$ bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 2$	34
Abbildung 24: Ionenmobilitätsspektrum von 500 µg/L Isoproturon unter Verwendung von Methanol (schwarz) und Ethanol (orange) als organische Lösungsmittelkomponente, jeweils zu 80%, mit einer Flussrate von 1.000 nL/min.	35
Abbildung 25: Integral des Metalaxyl-Peaks für verschiedene Lösungsmittelflussraten über a) die Feldstärke im Desolvatationsbereich und b) das Verhältnis der Feldstärke im Driftbereich zur Feldstärke im Desolvatationsbereich.	37
Abbildung 26: Elektrische Feldstärke (Farbgradient) im Desolvatationsbereich bei einer konstanten Potentialdifferenz von 2.500 V zwischen dem Emitter und dem ersten Metallring des Desolvatationsbereichs und einer elektrischen Feldstärke von a) 60 V/mm bzw. b) 120 V/mm innerhalb des Desolvatationsbereichs.	38
Abbildung 27: Spektren von 10 mg/L Isoproturon in 80:20 MeOH:H ₂ O bei verschiedenen Emitterspannungen (2 kV für die unteren Spektren, 2,2 kV für die mittleren Spektren und 2,4 kV für die oberen Spektren) für die Lösungsmittelflussrate von a) 5 µL min ⁻¹ (grün) und b) 1 µL min ⁻¹ (blau).	39

Abbildung 28: Ausschnitt des Kartuschenwechslerkörpers. Rote Markierungen zeigen die Positionen für die Axialkugellager.....	40
Abbildung 29: Bilder des Kartuschenwechslers. a) Ansicht des montierten Wechslers. b) Wechsler ohne Deckel in geöffneter Position. c) Wechsler ohne Deckel in geschlossener Position. d) Seitenansicht des Getriebes. e) Wechsler mit eingesetzten HPLC-Anschlüssen. f) Alternativer Kartuschenträger mit Clips. 1. Magazin und Deckel; 2. Kartuschenträger; 3. Wechslergehäuse 4. Zahnräder 5. Kartuschenauswurf; 6. Klammern.	42
Abbildung 30: Schematische Darstellung des gesamten Kartuschenwechslers im Querschnitt (links). Darstellung des Kartuschenschlittens und Verschlusses (rechts).....	42
Abbildung 31: Schematischer Ablauf des Kartuschenwechselprinzips. In grün dargestellt ist der Verschluss, rot dargestellt sind die Kartuschen. a) Position während der Anreicherung/Messung; b) Position während des Wechselvorgangs; c) Position während des Auswurfs der Kartusche.....	43
Abbildung 32: Foto des 3D-gedruckten Kartuschenwechslers inklusive Motoren, Steuerungseinheit und Akkupack zum autonomen Betrieb.....	44
Abbildung 33: Modifizierter Kartuschenwechsler zur Nutzung kommerziell erhältlicher Kartuschen. a) Detailansicht der modifizierten Fassung zur Aufnahme des Kartuschenverschlusses. b) Seitenansicht der Trennkartusche mit gepresstem Teflonring links und ungepresstem Teflonring rechts. c) Ansicht von oben. d) Wechsler mit eingespannter Kartusche.....	45
Abbildung 34: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung einer YMC-Triart C18-Säule (0,3 x 50 mm) der Modellmischung mit je 5 mg/L Chlortoluron (1), Isoproturon (2), Pyrimethanil (3), Mepanipyrim (4), Cyprodinil (5) und Carbamazepin (6) mit a) A: Wasser und B: Acetonitril und b) A: Wasser und B: Ethanol als mobile Phase bei einer Flussrate von 600 nL/min. Der für jede organische mobile Phase verwendete Gradient lautet wie folgt 0-50% B in 2 s; 50-90% B in 619 s, 236 s halten 90% B, 90-50% B in 26 s und 559 s halten 50% B.....	47
Abbildung 35: CAD Zeichnung des Halters für die weiß dargestellte elektroosmotische Pumpe.....	49
Abbildung 36: a) Versuchsaufbau zur Integration der elektroosmotischen Pumpe. b) Auftragung der Stromstärke.....	50
Abbildung 37: a) Schematischer Aufbau des verwendeten Ansatzes im Rahmen des Projektes. b) Alternativer schematischer Aufbau.	51
Abbildung 38: Versuchsaufbau zur Überprüfung des Einflusses des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz. Oben dargestellt ist der schematische Aufbau der Detektorzellen. Grün markiert ist die Position der Trennsäule. Rot eingekreist ist die Position der Detektorzelle.....	53
Abbildung 39: Resultierende van Deemter-Plots für Naproxen für einen Retentionsfaktor von zwei unter Verwendung einer YMC-Triart C18, 1/32", 12 nm, 1,9 µm, 50 x 0,3 mm Säule. Eluent Wasser / Acetonitril 53 / 47 % v/v.	54
Abbildung 40: Foto der verschiedenen ESI-IMS-Systeme. Von vorne nach hinten: miniaturisiertes PEEK-IMS, miniaturisiertes, kostengünstiges PCB-IMS, kostengünstiges PCB-IMS und „Referenz“-PEEK-IMS.....	55

Abbildung 41: Ionenmobilitätsspektren einer 80:20 Methanol:Wasser-Mischung, gemessen mit dem „Referenz“-PEEK-IMS (ocker), dem kostengünstigen PCB-IMS (dunkelgrün), dem miniaturisierten PEEK-IMS (orange) und dem miniaturisierten, kostengünstigen PCB-IMS (hellgrün).....	55
Abbildung 42 Ionenmobilitätsspektren von 10 mg/L Cyprodinil, Chloridazon und Isoproturon in 80:20 Methanol:Wasser gemessen mit dem PCB-IMS mit einer Flussrate von 1 µL/min.....	56
Abbildung 43: Foto des im Rahmen des Projektes entwickelten technischen Demonstrators.....	57
Abbildung 44: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung der Trennkartusche und einer Konzentration von je 5 mg/L Isoproturon und Cyprodinil mit a) einer Injektion, die 200 nL entspricht, und b) mit Anreicherung durch sechs Injektionen auf der Kartusche, die 1.200 nL entsprechen, mit A: Wasser und B: Ethanol als mobile Phase bei einer Flussrate von 1.800 nL/min. Im IMS bildet das Isoproturon einen Monomer-Peak (1), einen Dimer-Peak (2) sowie einen Trimer-Peak (3), und das Cyprodinil bildet einen Monomer-Peak (4) und einen Dimer-Peak (5). Nach der Injektion wird die Trennung der beiden Herbizide auf derselben Kartusche mit folgendem Gradienten durchgeführt: 0-10% B in 1 s, 60 s halten 10% B, 10-50% B in 60 s, 50-90% B in 199 s, 60 s halten 90% B, 90-10% in 90 s und 60 s halten 10% B.	58
Abbildung 45: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung der Trennkartusche 0,3 x 10 mm einer Modellmischung mit einer Konzentration von 50 µg/L für jede Verbindung von Chlortoluron (1), Isoproturon (2), Pyrimethanil (3), Mepanipyrim (4), Cyprodinil (5) und Carbamazepin (6) mit a) einer einzelnen Injektion, b) fünf Injektionen und c) mit zehn Injektionen auf der Kartusche mit Ethanol als organischer mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1.800 nL/min.	59
Abbildung 46: Ergebnisse der AGREE-Bewertung für a) den aktuellen Demonstrator, b) das mögliche Potenzial nach Weiterentwicklung und c) eine vergleichbare konventionelle Methode (klassische Laboranalyse).	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bestandteile des Modellmixes mit Begründung.....	12
Tabelle 2: Anforderungsprofil ESI-IMS mit Auflistung aller relevanten Parameter.....	15
Tabelle 3: Effektive 2D-Peakkapazitäten und Orthogonalität.....	60
Tabelle 4: Auflistung aller durchgeführten sowie über die Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen.....	68

Formelzeichen

${}^{2D}n_{\text{eff}}$	effektive 2D-Peakkapazität
$R_{S,HPLC}$	Auflösung Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
$R_{S,IMS}$	Auflösung Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie
N_A	Avogadro-Konstante
H	Bodenhöhe
N	Bodenzahl
t_0	Durchflusszeit
t_g	Einlass-Pulsbreite
i_{ES}	Elektrospray-Ionenstrom
F	Faraday-Konstante
E	Feldstärke
u_0	lineare Fließgeschwindigkeit
n'	Gesamtzahl der Analytmoleküle
A_H	Konstante der Hendricks-Gleichung
L	Länge der Säule
σ	Leitfähigkeit
v_f	Lösungsmittelflussrate
n	molares Äquivalent
c	molare Konzentration
O	Orthogonalität
w_h	Peakbreite
t_R	Retentionszeit

Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol
AGREE	Analytical GREENness
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOH	Ethanol
FS	Fused-Silica (Quarzglas)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie)
ID	Innendurchmesser
IMS	Ionen-Mobilitäts-Spektrometer
NWG	Nachweisgrenze
PEEK	Polyetheretherketon
PID	Proportional, Integral und Differenzial
PLA	Polylactic Acid (Polymilchsäure)
PTFE	Polytetrafluorethylen
TOAB	Tetraoktylammoniumbromid
SAK	spektraler Absorptionskoeffizient

1 Einleitung und Ziel des Projektes

Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung eines portablen Messgerätes zur Vor-Ort-Prozesskontrolle und Erfassung von Schadstoffen in Wasser auf Basis der Nano-Flüssigkeitschromatografie (Nano-HPLC) und Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS).

Eine effiziente und leistungsfähige Trinkwasserversorgung für Mensch und Industrie sowie eine umweltschonende Abwasseraufbereitung sind die zentralen Herausforderungen für die weltweite Wasser- und Abwasserindustrie jetzt und in der Zukunft. Aktuelle Forschungsansätze beschäftigen sich deshalb mit der Erprobung und Weiterentwicklung von Technologien zur Reinigung von kommunalen und industriellen Abwasserströmen. Vor diesem Hintergrund existieren zahlreiche und in vielen Fällen maßgeschneiderte Systemlösungen für die Prozesswasser- und Abwasserbehandlung. Als mögliche Verfahrenstechniken zur Schadstoffelimination werden u. a. oxidative und adsorptive Verfahren sowie Filtrationsverfahren in Betracht gezogen. Darüber hinaus sind Kombinationen der verschiedenen Verfahrenstechniken möglich, wie z. B. oxidative Verfahren (Ozonung) sowie die Aktivkohleadsorption mit pulverisierter und granulierter Aktivkohle. Um die Leistungsfähigkeit bzw. Effizienz dieser Verfahren zu demonstrieren, muss in den meisten Fällen ein eindeutiger Beweis bezüglich des Abbaus relevanter Zielverbindungen erbracht werden. Dies kann einerseits über unspezifische Summenparameter, wie z. B. die Messung des spektralen Absorptionskoeffizienten (SAK), oder über die Bestimmung ausgewählter Leitsubstanzen erfolgen. Der SAK ist geeignet, die Summe der gelösten organischen Wasserinhaltsstoffe mit Hilfe von Labor- oder Prozessphotometern vor Ort zu bestimmen. Einschränkend ist zu beachten, dass diese summarische Bestimmung nur sinnvoll angewendet werden kann, wenn sich die qualitative Zusammensetzung der Wasserinhaltsstoffe nicht stark verändert. Um spezifische Informationen zur Leistungsfähigkeit bzw. Effizienz eines Verfahrens zu erhalten, wird i. d. R. auf eine Laboranalytik zurückgegriffen. Dies bedeutet jedoch, dass die Analytik vom Ort der Messung entkoppelt ist. Der klassische analytische Workflow besteht in der Probenahme, dem Transport der Probe in ein Labor, sowie der Vorbereitung und Messung der Probe bis hin zur Datenauswertung und Berichtserstellung. Selbst unter der Voraussetzung, dass für alle genannten Verfahrensschritte ausreichende technische und personelle Ressourcen bereitstehen, können mehrere Tage vergehen, bis ein Analysenergebnis vorliegt. Darüber hinaus ist es nicht möglich, Fehler bei der Konservierung, dem Transport und der Lagerung der Probe zu korrigieren. Änderungen des pH-Wertes oder der Temperatur können einen starken Einfluss auf z. B. Hydrolysegleichgewichte oder die Bildung von Transformationsprodukten haben und somit das Analysenergebnis verfälschen. Eine schnelle Rückkopplung, die für die direkte Änderung

von Prozessparametern bei der Etablierung, Anpassung und Optimierung neuer Behandlungsverfahren wichtig ist, lässt sich mit Hilfe der Laboranalytik nur schwer realisieren. Das Ziel des Projektes war die Entwicklung eines technischen Demonstrators, der die Erfassung von organischen Schadstoffen in Wasser erlaubt. Das System sollte dazu über eine Anreicherungseinheit mit automatischer Probenahme verfügen und auf der Detektionsseite aus einem miniaturisierten Elektrosprayionisation-Ionenmobilitätsspektrometer bestehen. Die Integration der Elektrosprayionisation (ESI) in das diesem Antrag zugrundeliegende technische Konzept stellte eine große technische Herausforderung dar. Angestrebt wurde eine Nachweisgrenze (NWG) in einem Bereich zwischen 10 und 500 ng L⁻¹.

2 Wissenschaftlich technische Ergebnisse

2.1 Experimentelle Ermittlung und Optimierung der Ionisierungseffizienz

2.1.1 Zielstellung

Innerhalb dieses Arbeitspaketes erfolgte die Auswahl der Analyten und Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter auf die Ionisierungseffizienz ausgewählter Zielanalyten in einer ESI-Quelle. Das Ziel dieser Arbeiten bestand in der Ermittlung der optimalen ESI-Betriebsparameter.

2.1.2 Auswahl geeigneter Modellanalyten

Es wurden Modellanalyten auf Basis häufig auftretender Wasserschadstoffe im Rhein ausgewählt. Der Modellmix besteht aus den Komponenten, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Bestandteile des Modellmixes mit Begründung.

Substanz	Begründung
Isoproturon	Auftreten in Schadstoffwellen, meist unterschritten
Chlortoluron	Auftreten in Schadstoffwellen, meist unterschritten
Pyrimethanil	Häufig eingesetztes Fungizid
Mepanipyrim	Fungizid ohne Zulassung in Deutschland
Cyprodinil	Breitband-Fungizid, das standardmäßig überwacht wird
Carbamazepin	Teils stark erhöhte Konzentrationen nachgewiesen
Tetraakylammoniumbromid*	IMS Instrumentenstandard
Metalaxyl*	Zugelassenes Fungizid
Cefuroxim*	Cephalosporin Antibiotikum der zweiten Generation

*Zur Charakterisierung des ESI-IMS

2.1.3 Einfluss der Emitterspitzen auf die chromatografische Effizienz

Zur Untersuchung des Einflusses der Emitterspitzen auf die chromatografische Effizienz des Gesamtsystems wurden in einer klassischen ESI-Quelle die Emitterspitzen durch eine Kapillare mit einem geringeren Innendurchmesser ausgetauscht. Die Ergebnisse der van-Deemter Analyse sind in Abbildung 1 dargestellt.

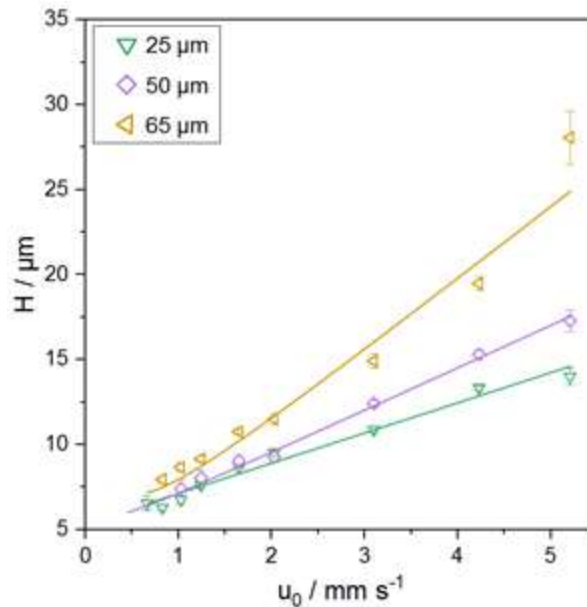


Abbildung 1: Einfluss des Innendurchmessers (ID) auf die Bödenhöhe (H) gegen die lineare Fließgeschwindigkeit (u_0). Dargestellt sind die van-Deemter-Plots für die drei untersuchten Emitterspitzen mit einem ID von 25 μm , 50 μm und 65 μm .

Anhand der Daten in Abbildung 1 ist deutlich zu erkennen, dass mit steigendem Innendurchmesser die Bodenhöhe zunimmt und damit die chromatografische Effizienz reduziert wird. Dies lässt sich maßgeblich auf die Erhöhung des Systemvolumens nach der Säule zurückführen. Bei Flussraten von $< 3 \mu\text{L}$ (ca. $0,8 \text{ mm s}^{-1}$) ist dieser Effekt aber nur noch vermindert zu beobachten. Anhand dieser Beobachtungen können zwei grundlegende Aussagen für das Design des ESI-IMS abgeleitet werden. Idealerweise sollte der ID der Emitterspitze 25 μm betragen, da auf diese Weise die höchste chromatografische Effizienz des Gesamtsystems erzielt wird, und zwar unabhängig von der eingestellten Flussrate. Wenn ein ID $> 25 \mu\text{m}$ verwendet wird, so sollte die lineare Fließgeschwindigkeit $< 1 \text{ mm s}^{-1}$ sein.

2.1.4 Vergleich der Ionisierungseffizienz

Die Elektrosprayionisierung ist ein komplexer Prozess, der von vielen Parametern beeinflusst wird. Vor diesem Hintergrund wurden die wichtigsten Einflussgrößen, wie der Anteil des organischen Lösungsmittels, der Zerstäubungsgasfluss und die Quelltemperatur auf die Ionisierungseffizienz untersucht. Die Daten sind zusammenfassend für Isoproturon und Carbamazepin in Abbildung 2 dargestellt.

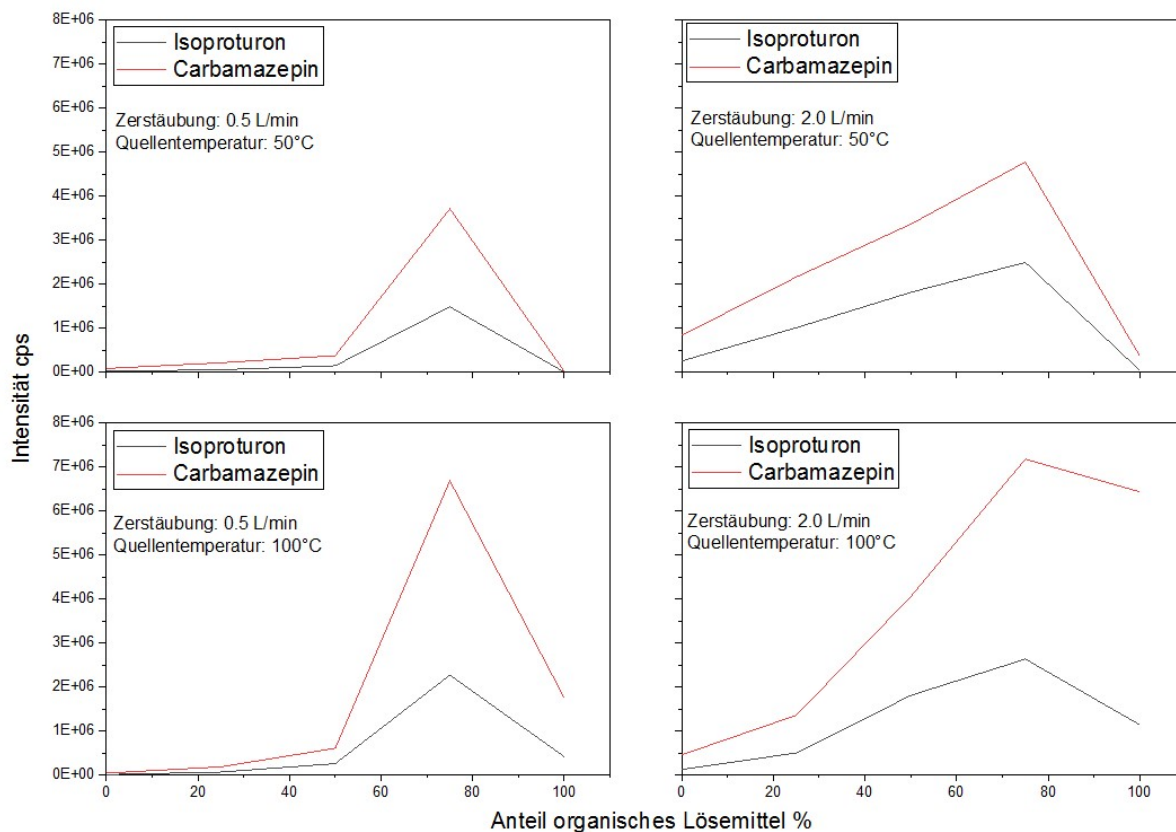


Abbildung 2: Intensität gegen Anteil des organischen Lösemittels bei verschiedenen Quellenparametern für Isoproturon und Carbamazepin.

Ein direkter Einfluss des Lösemittels auf die Ionisierung konnte zumindest im Vergleich von Ethanol (EtOH) und Acetonitril (ACN) nicht beobachtet werden (vergleiche auch Kapitel 2.5). Für alle untersuchten Komponenten wurde eine ideale Ionisierungseffizienz bei einer Zusammensetzung von ca. 75% organischem Lösemittel erreicht. Als einflussreichster Parameter wurde der Zerstäubergasfluss identifiziert. Hier konnte in einigen Fällen die Intensität um den Faktor 10 erhöht werden. Die Erhöhung der Quelltemperatur führte lediglich zu einer Intensitätssteigerung um den Faktor 2. Die Kombination aus hoher Quelltemperatur und hohem Zerstäubergasfluss wirkte sich besonders positiv auf die Ionisierung in Systemen mit hohem organischem Anteil aus. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden am ESI-IMS Modifikationen vorgenommen, um die Zerstäubung der mobilen Phase zu verbessern. Des Weiteren wurde eine Quellenheizung entwickelt.

2.2 Ermittlung der Spezifikationen des ESI-IMS

Im Rahmen des Arbeitspaketes erfolgte die Festlegung des Anforderungsprofils für das ESI-IMS. Die technischen Spezifikationen für die Kopplung eines ESI-IMS an eine Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) wurden entsprechend festgelegt. Hierbei wurden geeignete Materialien wie z. B. Edelstahl oder Glas identifiziert. Des Weiteren wurden der Innendurchmesser des Emitters für die Elektrosprayionisationsquelle unter Berücksichtigung der Flussrate zur Auftrennung und Elution geeigneter Modellanalyten festgelegt. In Tabelle 2 sind die technischen Parameter definiert, um eine ausreichende Verdampfung des Lösungsmittels sicherzustellen und ein Auflösungsvermögen (R) des IMS von $R = 100$ zu erreichen.

Tabelle 2: Anforderungsprofil ESI-IMS mit Auflistung aller relevanten Parameter.

Parameter	Anforderung
Materialien allgemein	Glas Polytetrafluorethylen (PTFE) Polyetheretherketon (PEEK) Edelstahl
Material Emitter	Edelstahl
Länge Emitter	min. 50 mm
Innendurchmesser Emitter	max. 50 μm
ESI-Spannung am Emitter	2-3 kV
Länge Verdampfungsbereich	max. 75 mm
Länge Driftbereich	max. 75 mm
Spannung Verdampfungsbereich	min. 5 kV
Spannung Driftbereich	min. 5 kV
Driftgasfluss	250 mL/min
Flussrate	bis zu 1.000 nL/min
Temperatur	bis zu 120 $^{\circ}\text{C}$

Eine schematische Abbildung des Konzeptes des ESI-IMS mit invertiertem Potentialverlauf und allen Komponenten ist in Abbildung 3 dargestellt. Zur Realisierung der definierten Spezifikationen wurden einige Entwicklungen an der Steuerungselektronik des Ionentores durchgeführt. Zusätzlich erfolgte der Aufbau einer Emitterkühlung, die Entwicklung eines

Heizkonzepts und Verbesserungen an der elektronischen Datenerfassung. Diese Weiterentwicklungen sind im Detail in Kapitel 2.4, Aufbau des ESI-IMS, beschrieben.

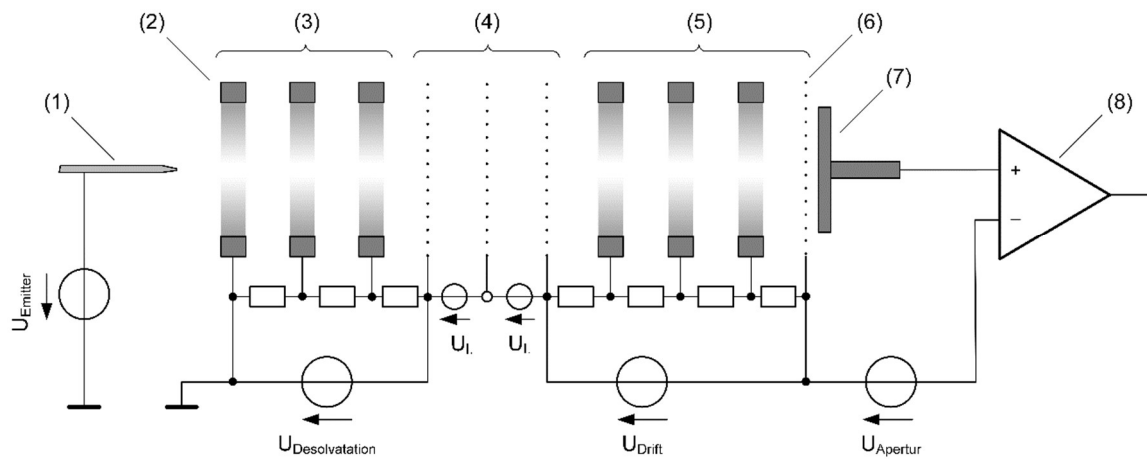


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des ESI-IMS mit dem ESI-Emitter (1), den Driftringen (2), dem Desolvationsraum (3), dem Ionentor (4), dem Driftraum (5), dem Aperturgitter (6), dem Detektor (7) und dem Transimpedanzverstärker (8).

2.3 Entwicklung und Optimierung eines Verfahrens zum Packen und Befüllen von Anreicherungs- und Trennkartuschen

2.3.1 Prinzip der Kartuschenherstellung

Der Packprozess zur Herstellung der Trennkartuschen entspricht im Grundprinzip dem Packen einer chromatografischen Trennsäule und ist eine druckunterstützte Filterung einer Partikelsuspension. Der entstehende Filterkuchen bildet dabei die stationäre Phase, auf der die Trennung der Analyten stattfindet. Ziel des Arbeitspaketes war die Entwicklung eines Verfahrens für die reproduzierbare Herstellung von Einmalkartuschen. Neben dem Packen ist auch die Entwicklung einer passenden Hardware der Kartusche notwendig, um eine fluiddichte Verbindung garantieren zu können.

2.3.2 Beschreibung des Packprozesses

Als Verfahren zur Herstellung der Kartuschen wurde das Slurry-Verfahren angewandt. Hierbei wird das Phasenmaterial mit einem geeigneten Lösemittel aufgeschlämmt und durch Anlegen eines Lösemittelflusses aus einem Reservoir in den Säulenkörper überführt. Der Aufbau der Packstation kann Abbildung 4 entnommen werden.

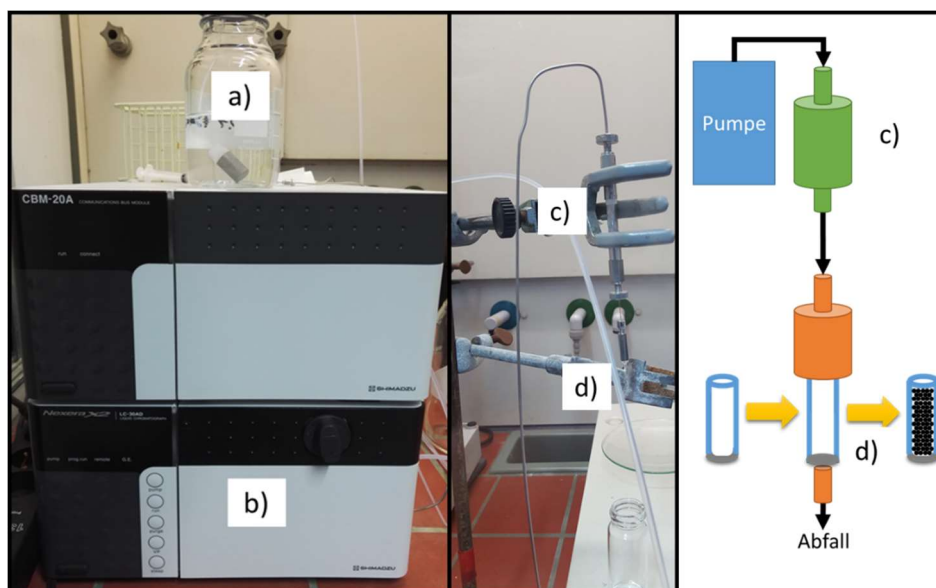


Abbildung 4: Experimenteller Aufbau für das Slurry-Packverfahren. Links: Pumpeinheit Shimadzu LC-30AD, Flussrate bis 5 mL/min; Druck bis 1.500 bar. Mitte: Slurry-Behälter mit angeschlossener Kapillare. Rechts: Schematische Darstellung des Gesamtaufbaus mit a) Reservoir des Lösemittels für den Transfer des Slurrys; b) Pumpe; c) Slurry-Reservoir; d) Kartusche.

Beim Packprozess wird das Slurry in einen Edelstahlbehälter (c) gegeben, hierzu wurde die Hardware einer HPLC-Säule genutzt. Der Packprozess sollte unmittelbar nach Einfüllen des Slurrys beginnen, dadurch kann ein Sedimentieren der aufgeschlämmten Partikel reduziert

und eine ausreichende Homogenität des Slurrys während des gesamten Packprozesses gewährleistet werden. Der Slurry-Behälter wird nach Befüllung über eine Edelstahlkapillare mit dem Pumpensystem (b) verbunden. Die leere Kapillare (d) wurde mittels Fitting und Fritte an einer Seite verschlossen und mit dem Slurry-Behälter verschraubt. Mit Starten der Pumpe wurde im Anschluss der Slurry durch das Lösemittel (a) verdrängt und in die Kapillare überführt, um die Kartusche zu packen. Mit diesem Prozess konnten erfolgreich Kapillaren mit einem Innendurchmesser von 50-200 μm mit stationärer Phase gefüllt werden.

2.3.3 Optimierung des Packprozesses

Auch wenn der Packprozess theoretisch nur eine einfache Kuchenfiltration ist, ergeben sich in der Praxis viele Optimierungsmöglichkeiten sowie technische Hürden, die überwunden werden müssen. Für jeden Partikel und Säulendurchmesser muss ein eigener Optimierungsprozess durchgeführt werden. Der Prozess für das Packen der Kartuschen kann in Anlehnung an konventionelle Packverfahren für HPLC-Säulen erfolgen. Der Vorgang der Optimierung kann Abbildung 5 entnommen werden und wird im Folgenden detailliert beschrieben.

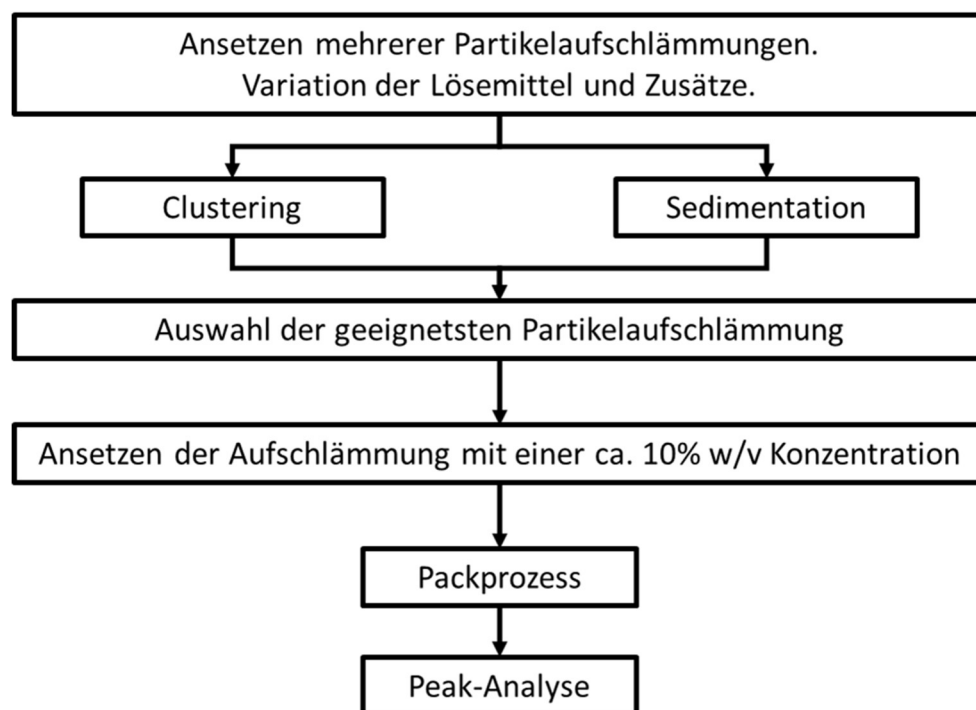


Abbildung 5: Schematischer Ablauf der Optimierung des Packprozesses für die Herstellung der Trennkartuschen.

Die Optimierung des Slurrys bis zur Herstellung der Trennsäule wird hier anhand einer stationären Phase beispielhaft dargestellt. In einem Versuchsaufbau wurde der Partikel in den organischen Lösemitteln Isopropanol, Toluol, Methanol, Aceton und Acetonitril aufgeschlämmt. Von diesen Aufschlämungen wurde eine Probe genommen und nach kurzer Sedimentationsdauer eine Weitere aus dem Überstand. Beide Proben wurden im Anschluss

lichtmikroskopisch untersucht. Wie anhand der Darstellung in Abbildung 6 ersichtlich ist, hat die Wahl des Lösemittels einen signifikanten Einfluss auf die Verteilung der einzelnen Partikel.

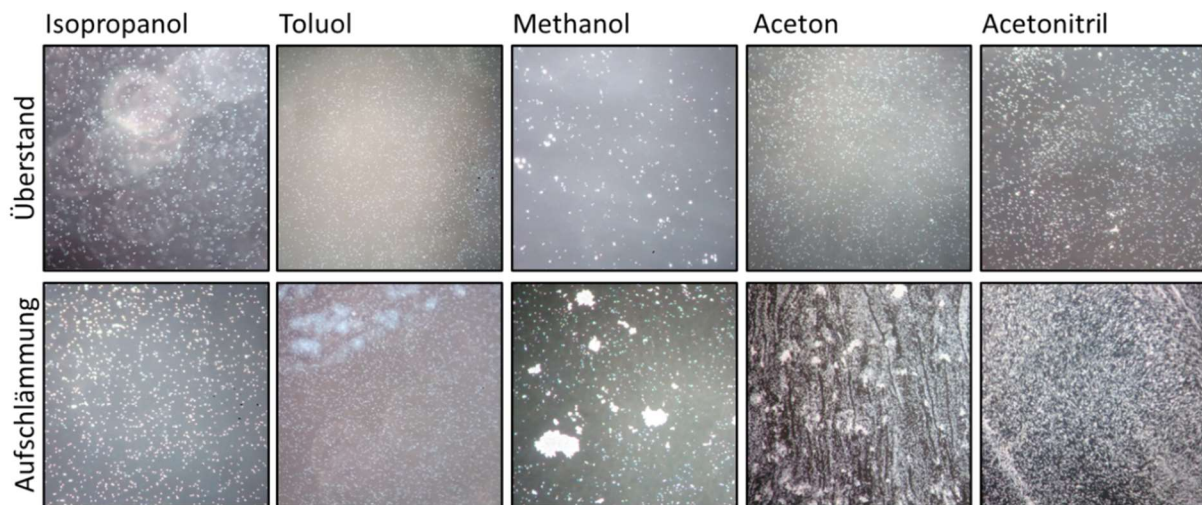


Abbildung 6: Lichtmikroskopische Aufnahmen der aufgeschlammten stationären Phase in verschiedenen organischen Lösemitteln.

Die Aufnahmen des Alkohols Isopropanol und des aromatischen Kohlenwasserstoffs Toluol ähneln sich. Bei beiden Lösemitteln liegt sowohl in der Aufschlämmung wie im Überstand eine sehr homogene Verteilung der Partikel vor. Eine solche Verteilung der Partikel führt im Packprozess mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu einem homogenen Kartuschenbett, da Fehlstellen vermieden werden, und wirkt sich somit positiv auf die Reproduzierbarkeit der Herstellung aus. Beim Einsatz vom Alkohol Methanol lässt sich ein starkes Clusterverhalten der Partikel beobachten. Dieses ist besonders stark in der Aufschlämmung zu sehen. Im Überstand sind nur noch kleinere Cluster zu erkennen, da große Cluster schneller sedimentieren. Ein solches Verhalten kann zu Leerstellen im Bett führen, welche die chromatografische Effizienz stark vermindern. Aceton und Acetonitril bilden in der Aufschlämmung leichte Schlieren, zusätzlich lässt sich eine Neigung zur Clusterbildung erkennen. Ein solches Verhalten kann zur Kanalbildung während des Packprozesses führen, hierdurch kann es zu Schultern oder Doppelpeaks kommen, die eine Fehlinterpretation von Daten begünstigen würden. Dieser einfache Versuch ermöglicht somit eine Vorauswahl geeigneter Lösemittel für die Herstellung des Slurrys. Basierend auf den lichtmikroskopischen Untersuchungen wären Isopropanol und Toluol geeignete Lösungsmittel.

Um die Stabilität der verschiedenen Slurrys zu bestimmen und die Auswahl geeigneter Lösemittel noch weiter einzugrenzen, wurde das Sedimentationsverhalten der Partikel charakterisiert. Hierzu wurde erneut die Suspension aus Partikel und Lösemittel angesetzt, aufgeschlammmt, und das Sedimentationsverhalten anhand von Zeitrafferaufnahmen visuell bestimmt. In Abbildung 7 sind die Ergebnisse der Sedimentationsversuche dargestellt.

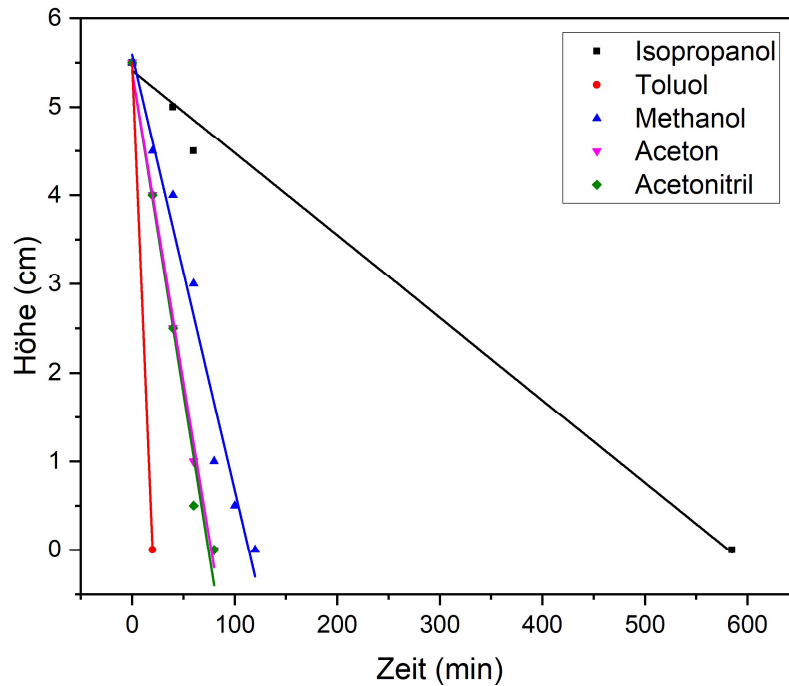


Abbildung 7: Auftragung der Sedimentation (Höhe) in Abhängigkeit der Zeit unter Verwendung verschiedener Lösemittel.

Durch Bestimmung des Sedimentationsprozesses kann die Stabilität der Aufschlämmung beurteilt werden. Ziel ist es, eine Suspension herzustellen, die über den Zeitraum des Packprozesses stabil ist. Basierend auf den lichtmikroskopischen Voruntersuchungen wurden Isopropanol und Toluol als geeignete Aufschlammungsmittel identifiziert. Im Vergleich der Sedimentationsgeschwindigkeiten wird jedoch deutlich, dass unter Verwendung von Isopropanol das stabilste Slurrys erreicht wird und erst nach 600 min die vollständige Sedimentation eintritt. Von den untersuchten Aufschlammungsmitteln führte Toluol zu den instabilsten Slurrys, die vollständige Sedimentation erfolgte in 20 min. Aceton und Acetonitril, die ein vergleichbares Cluster- und Schlierenverhalten aufwiesen, hatten eine identische Sedimentationsdauer von 80 min. Für Methanol betrug die Sedimentationsdauer 120 min. In Abbildung 8 sind exemplarisch ausgewählte Aufnahmen des Sedimentationsversuchs für Isopropanol dargestellt.

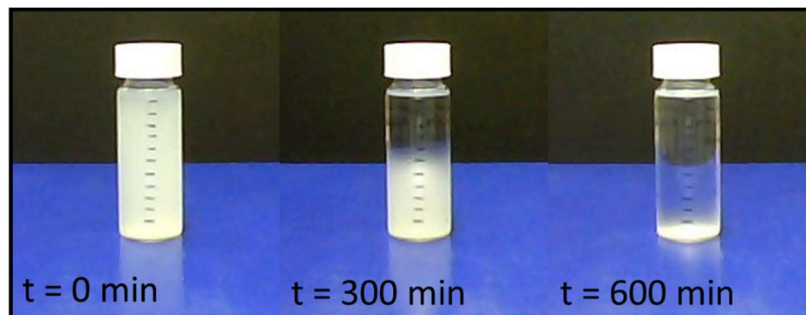


Abbildung 8: Sedimentationsversuche für Isopropanol zu Beginn (0 min), nach halber (300 min) und vollständiger Sedimentation (600 min) der Aufschlämmung.

Basierend auf den Ergebnissen der Sedimentationsversuche und der Bewertung der Agglomeration wurde demnach Isopropanol als geeignetes Lösemittel identifiziert. Die Konzentration an stationärer Phase im Slurry wurde für das Packen der Kartusche auf eine Konzentration von 10% (v/v) eingestellt und das in Kapitel 2.3.2 beschriebene Verfahren angewendet. In Abbildung 9 ist exemplarisch eine gepackte Kartusche gezeigt.

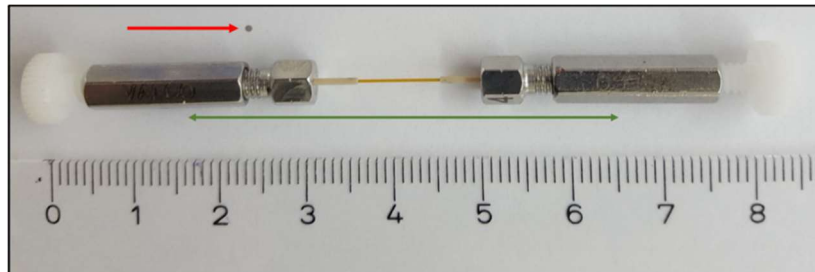


Abbildung 9: Gepackte Kartusche. Mit rotem Pfeil markiert ist die Fritte zur Rückhaltung der stationären Phase. Der grüne Pfeil zeigt die Länge der Trennstrecke.

Im Anschluss muss die gepackte Kartusche auf die Qualität des Säulenbetts überprüft werden. Hierzu können die Symmetrie des Peaks und die Anzahl der Böden für unterschiedlich stark retardierte Substanzen als Parameter für die Qualität der Säule genutzt werden. Eine solche Peakanalyse ist in Abbildung 10 dargestellt. So konnte für Naphthalin bei einer Retentionszeit von 2,09 min ein Tailingfaktor von 1,45 und eine Bodenzahl von 2344 bestimmt werden.

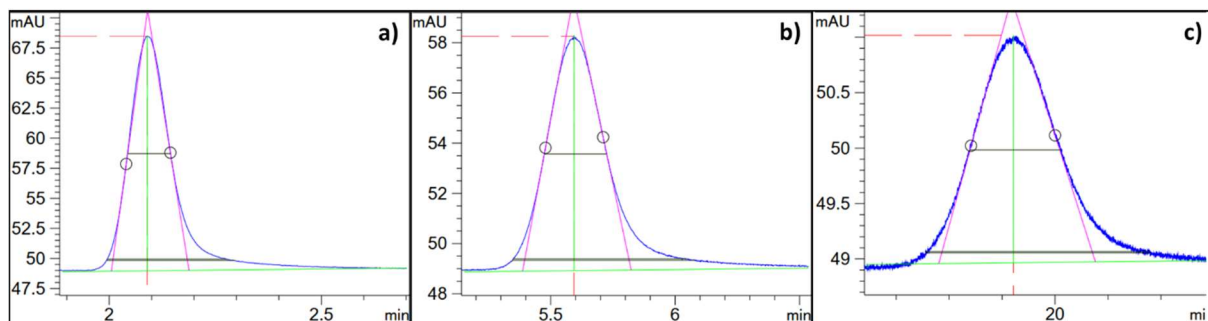


Abbildung 10: Peakshape-Analyse für Naphthalin bei einem organischen Lösemittelanteil von a) = 40%; b) = 30% und c) = 20%.

2.3.4 Anpassung der Kartuschenhardware

Die übliche Herangehensweise, Unions mit Gewinden für die Herstellung der Kartuschen zu nutzen, ist für den Online-Wechsel ungeeignet. Durch die Gewinde wird ein Verschrauben der Kartusche notwendig. Auf diese Weise wird eine fluiddichte Verbindung erhalten, die druckbeständig bis ca. 1.000 bar ist, aber in der Handhabung sehr aufwendig ist. Um einen Online-Wechsel realisieren zu können, wurde nach einer technischen Lösung gesucht, die auf dem Verspannen der Kartuschen beruht. Hierzu wurden zwei Strategien für die Realisierung der Trenn- und Anreicherungskartuschen erarbeitet. Bei der ersten Strategie wird eine Fused-Silica (FS) Kapillare mit dem Trennmittel gefüllt und anschließend in einer Kartusche

verklebt. Das Prinzip dieses Verfahrens ist in Abbildung 11 gezeigt. Die zweite Strategie zielt auf direktes Packen additiv gefertigter Kartuschen ab.

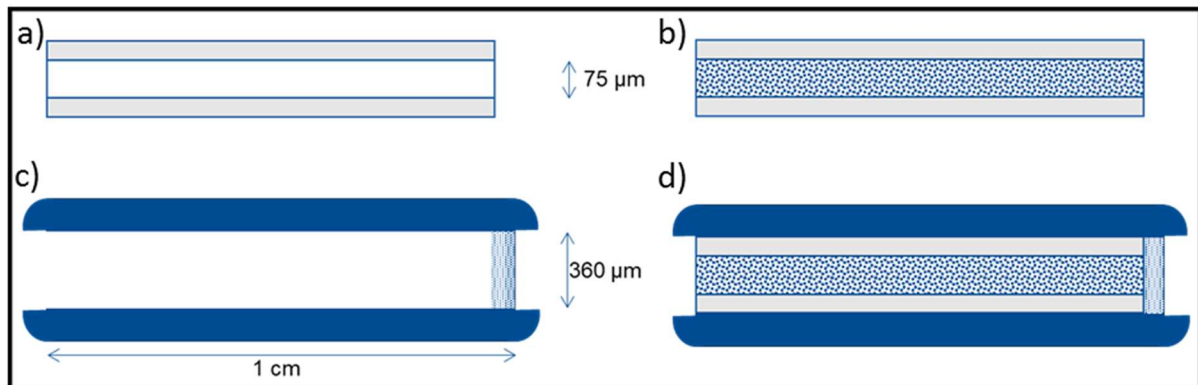


Abbildung 11: Schematische Darstellung für die Herstellung der Kartuschen. a) leere Kapillare; b) gepackte Kapillare; c) additiv gefertigte Kartuschenhülle und d) die vollständige Kartusche bestehend aus Kartuschenhülle und verklebter gepackter Kapillare.

Zum Anfertigen der Kartuschen wurden 20 cm lange leere FS Kapillaren mit 3 µm Umkehrphasenpartikeln gepackt (a). Im Anschluss wurden diese mithilfe eines Diamantschneiders in 1 cm lange Teilstücke zerschnitten (b). Die Kartuschenhülsen wurden mittels 3D-Druck gefertigt und die Fritte durch Temperatur eingeschmolzen (c). Im Anschluss sollte die FS Kapillare in die Hülle eingeklebt werden (d). Das Verkleben der gepackten FS Kapillaren ist jedoch nicht reproduzierbar gelungen.

Bei Experimenten zur Herstellung der Trennkartuschen nach der ersten Methode konnten dennoch wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, welche aus den lichtmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 12 abgeleitet werden können. Ein Schneiden der Kapillare mittels Diamantschneider führt zu einer unregelmäßigen Schnittkante (A). Durch eine Nachbearbeitung der FS Kapillare durch Schleifen mittels 1 µm Körnung kann eine spiegelglatte Oberfläche erzeugt werden (B). Dies wäre ein alternativer Ansatz, um die Reproduzierbarkeit zu erhöhen, dieser Schritt müsste jedoch vor dem Packprozess erfolgen. Eine Zerteilung einer langen gepackten Kapillare in einzelne Teilstücke wäre damit nicht mehr möglich. Durch Starten der Pumpen kann das Phasenmaterial in der Kapillare verschoben werden, um Schleifrückstände zu entfernen. In Abbildung 12 C ist dieser Vorgang ersichtlich: rechts ist das Säulenbett zu erkennen, links ein durch erneutes Starten der Pumpe erzeugter evakuierter Bereich. Besonders bei einem Innendurchmesser > 100 µm nimmt die Stabilität der FS Kapillaren deutlich ab, so dass durch den Vorgang der Verschraubung während des Packprozesses bereits eine Zerstörung der Silikamantels erfolgen kann (D).

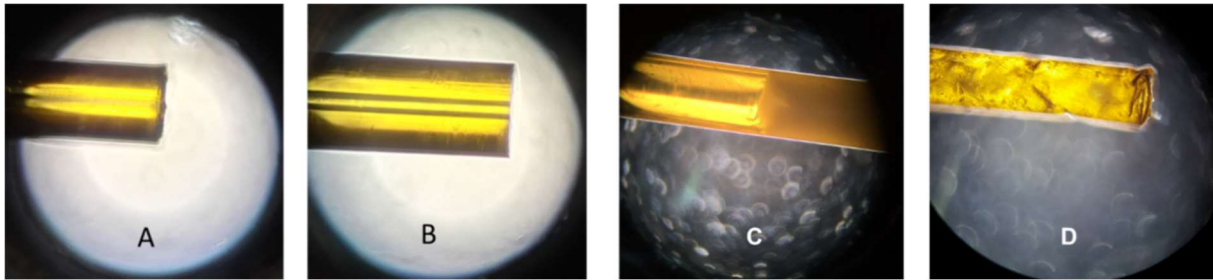


Abbildung 12: Beispielhafte lichtmikroskopische Bilder der Fused-Silica Kapillare in unterschiedlichen Prozessschritten der Kartuschenherstellung. A: Mit Diamantschneider geschnittene Kapillare; B: Nachgeschliffene Kapillare; C: halb mit stationärer Phase gefüllte Kapillare; D: beschädigte Kapillare durch Verschrauben während des Packprozesses.

Parallel wurden Versuche durchgeführt, additiv gefertigte Kartuschenkörper zu entwickeln, in denen die direkte Füllung mit Phasenmaterial stattfinden kann, um so den Zwischenschritt über die FS Kapillaren zu umgehen. Aufgrund unzureichender Auflösung des verwendeten 3D-Druckers und mangelnder chemischer Stabilität der verfügbaren Filamente führte auch dieser Ansatz im Rahmen der Projektlaufzeit zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis. Vor diesem Hintergrund wurde der Kartuschenwechsler so angepasst, dass dieser auch mit verschiedenen bereits kommerziell erhältlichen Anreicherungskartuschen genutzt werden kann. Dieser Prozess wird im Detail in Kapitel 2.7 beschrieben.

2.4 Aufbau des ESI-IMS

2.4.1 Zielstellung

Ziel des Arbeitspaketes war die Entwicklung eines baukleinen, hochauflösenden ESI-IMS mit invertiertem Potentialverlauf und dem Einlass des IMS auf Massepotential. Dadurch ist das Potential am Emitter um 10 kV niedriger als in einem üblichen Aufbau, wodurch Probleme mit Überschlägen beim Ankoppeln der Nano-HPLC vermieden werden sollten. Weitere zu entwickelnde elektronische Komponenten für das Projekt sind insbesondere eine schnelle Steuerungselektronik für das Ionentor und eine von der Datenverarbeitung isolierte Datenerfassung.

2.4.2 Aufbau der elektronischen Datenerfassung

In einem ersten Schritt wurde eine elektronische Datenverarbeitung aufgebaut, siehe Abbildung 13, und so der gewünschte invertierte Potentialverlauf am ESI-IMS realisiert. Hieraus ergab sich die Forderung nach einer rauscharmen, hochspannungsisolierten Datenerfassung, bei der Verstärker und Analog-Digital-Wandler auf hohem Potential liegen, d. h. das Messsignal direkt auf hohem Potential digitalisiert wird. Die Datenübertragung erfolgt anschließend galvanisch getrennt über Optokoppler und optische Glasfaserkabel. Auf diese Weise wird dem Messsignal durch die elektrische Isolation kein zusätzliches Rauschen hinzugefügt und die volle Bandbreite des Digital-Analog-Wandlers ist verfügbar.

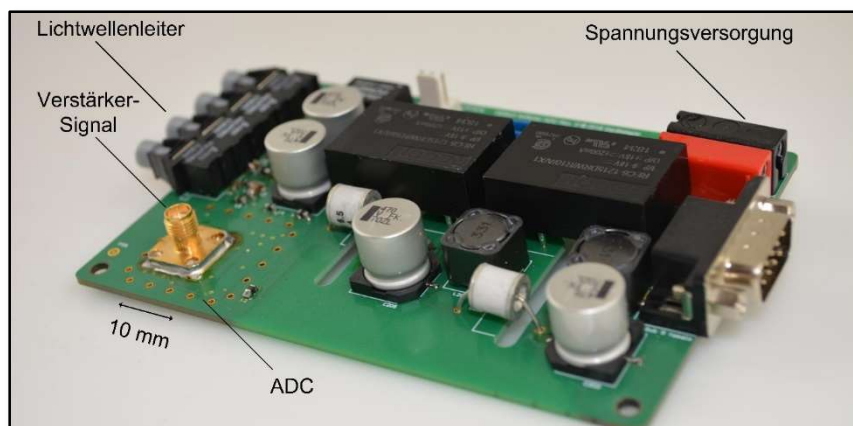


Abbildung 13: Foto der isolierten Datenerfassung.

Ein Vergleich des Rauschens eines Nullspektrums mit und ohne hochspannungsisolierter Datenerfassung ist in Abbildung 14 zu sehen. Ohne die isolierte Datenerfassung beträgt die Standardabweichung des Rauschens 3,40 pA, mit der neu entwickelten isolierten Datenerfassung 3,49 pA, somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Datenerfassungsarten.

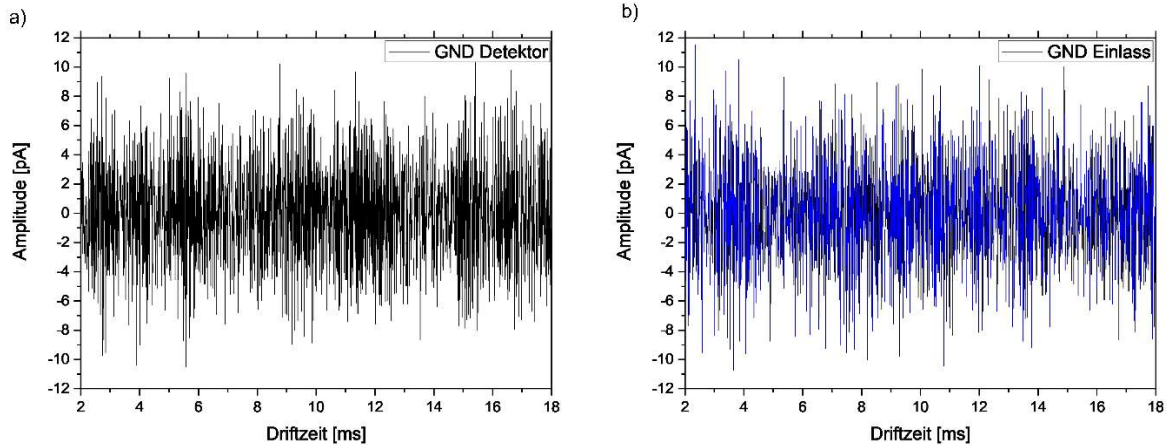


Abbildung 14: Vergleich des Rauschens a) ohne und b) mit hochspannungsisolierter Datenerfassung.

2.4.3 Entwicklung einer ESI-Emitter Kühlung

Weiterhin erfolgten der Entwurf und die Realisierung einer Kühlung für den ESI-Emitter. Diese ermöglicht den Betrieb bei geheizter Verdampfungszone. Durch Kühlung des ESI-Emitters wird eine Verdampfung des Lösungsmittels bzw. der mobilen Phase im Emitter vermieden. Das entwickelte Bauteil ist in Abbildung 15 dargestellt.

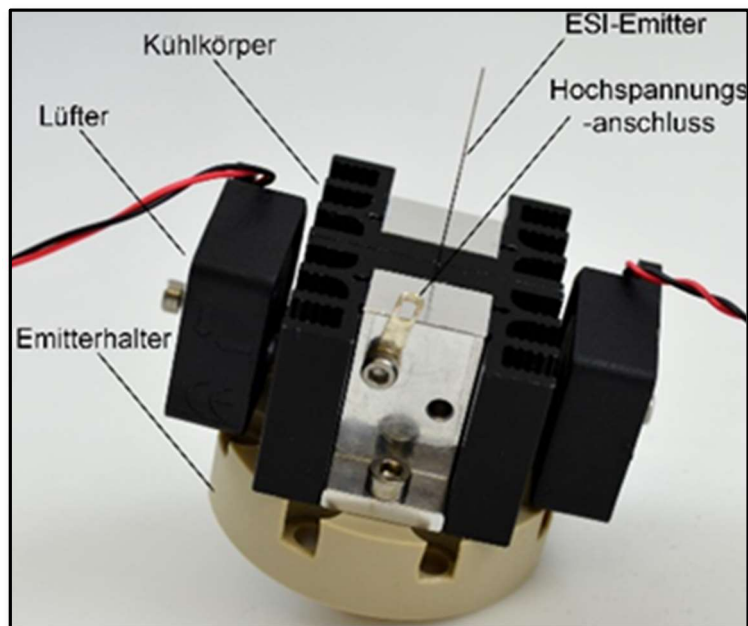


Abbildung 15: Foto der realisierten ESI-Emitter-Kühlung.

Weiterhin wurde ein Heizkonzept für das ESI-IMS entwickelt, das aus auch mehreren Heizflächen und entsprechenden Proportional-, Integral- und Differenzialreglern (PID-Reglern) besteht. Die Heizflächen werden dabei um das ESI-IMS platziert und nach außen mit Dämmmaterial thermisch isoliert. Somit kann die Zieltemperatur von 25 °C bis 150 °C variiert werden.

Eine erste Testmessung mit einem ESI-IMS-System bei einer Temperatur von 150 °C ist in Abbildung 16 zu sehen. Als Testsubstanzen dienten verschiedene Tetraalkylammoniumhalogenide.

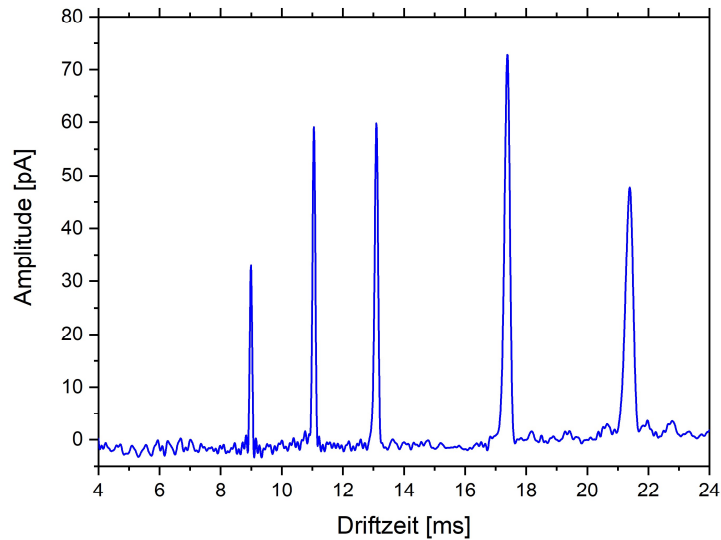


Abbildung 16: Ionenmobilitätsspektrum von 5 Tetraalkylammoniumhalogeniden in Methanol bei einer Systemtemperatur von 150 °C mit einer Flussrate von 10 µL/min.

2.4.4 Aufbau der Steuerung für das Ionentor

Die Steuerungselektronik für das Ionentor ermöglicht einen einfachen Wechsel der Polarität für den Nachweis positiver und negativer Ionen. Hiermit ist es nun möglich, Spektren in beiden Polaritäten aber weiterhin invertiertem Potentialverlauf am ESI-IMS zu generieren. Die Spannungsdifferenz gegen das Massepotential am ESI-Emitter kann so von ca. 13 kV auf jetzt 3 kV reduziert werden. Dies ermöglicht eine direkte Kopplung an eine HPLC. Beispielhaft ist ein Ionenmobilitätsspektrum in dieser Konfiguration vom Fungizid Metalaxyl in Abbildung 17 gezeigt.

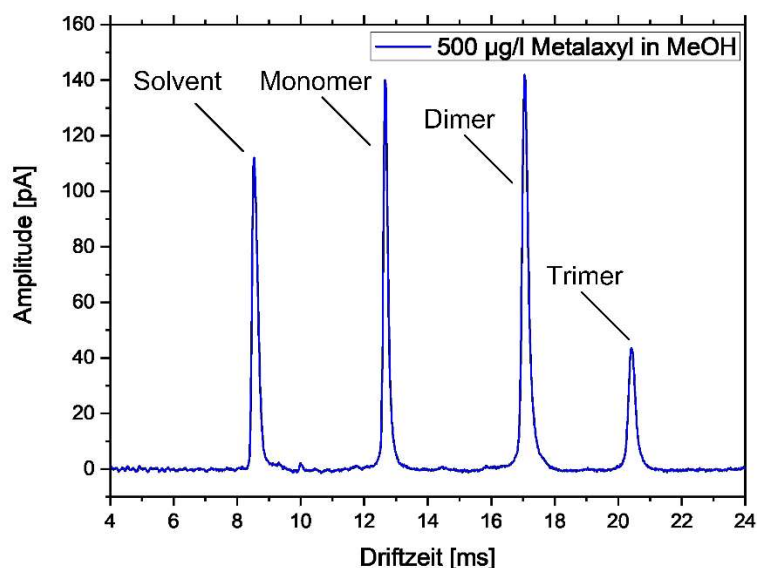


Abbildung 17: Ionenmobilitätsspektrum von 500 µg/L Metalaxyl in Methanol unter Verwendung der hochspannungsisolierten Datenerfassung.

Weiterhin wurde die Ansteuerung des Ionentores verbessert. Wird das elektrische Feld im geöffneten Zustand im Bereich des Ionentors bezüglich des Driftfeldes erhöht, so kommt es zu einem Fokussierungseffekt der elektrischen Feldlinien. Dieser Verlauf der elektrischen Feldlinien führt zu einer Verbesserung des Ionentransfers durch das offene Ionentor. Eine Simulation ist in Abbildung 19 dargestellt, wobei der Farbverlauf die Ionenstromdichte und die Feldlinien das elektrische Feld darstellen. Auf der jeweils linken Seite liegt der Desolvationsbereich (1) gefolgt vom Ionentor (2) und anschließend auf der rechten Seite der Driftbereich (3). Da sich die Feldlinien nicht kreuzen können, müssen die aus dem Desolvationsbereich kommenden Feldlinien zu den Mittelpunkten der Gitteröffnungen hin zusammenlaufen, somit werden die Ionen fokussiert, da sie bei Umgebungsdruck immer den Feldlinien folgen.

Der erwartete Anstieg des Ionentransfers kann auch experimentell durch schrittweise Erhöhung der elektrischen Feldstärke zwischen den Ionentorgittern nachgewiesen werden. Die Messergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt, wobei Tetraäthylammoniumbromid (TOAB) als Instrumentenstandard verwendet wurde. Eine Erhöhung der Feldstärke zwischen den Ionentorgittern führt zu einer deutlichen Erhöhung des Integrals (Gesamtladung). Abhängig vom elektrischen Feld im Desolvationsbereich führt eine bestimmte elektrische Feldstärke innerhalb des Ionentores zu einem Sättigungsverhalten. Eine weitere Erhöhung führt zu keiner weiteren Verbesserung.

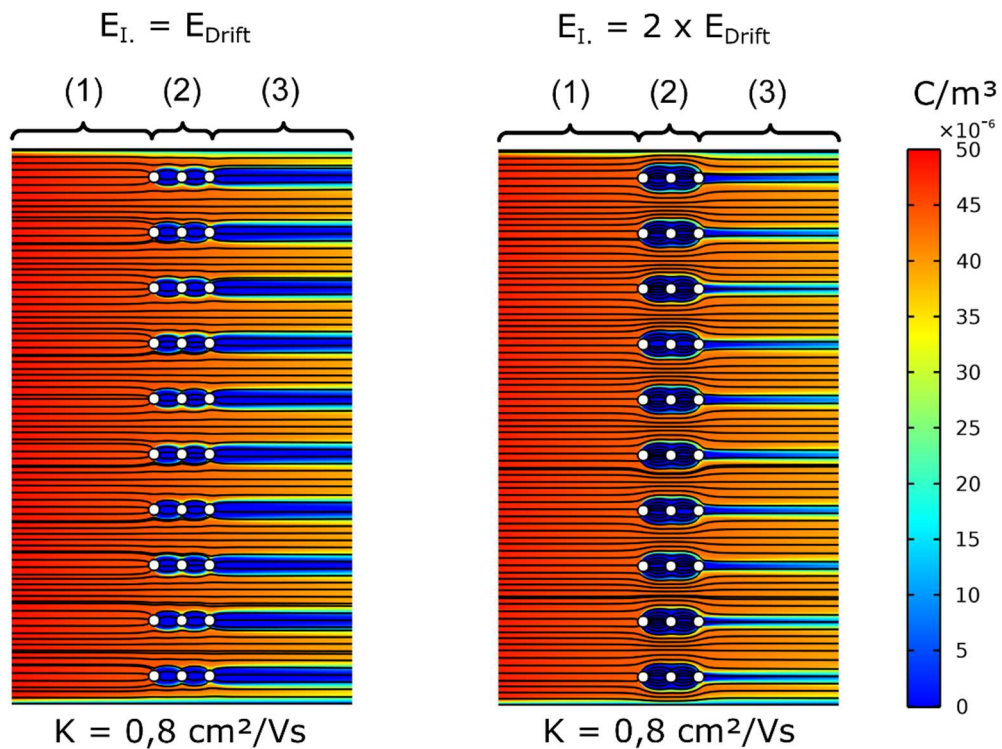


Abbildung 18: Elektrische Feldlinien (schwarze Linien) und Ionendichte (Farbverlauf) bei einer Feldstärke von $E_{\text{Desolvation}} = 60 \text{ V/mm}$ im Desolvationsbereich (1) und $E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ in der Driftregion (3) und dem Ionentor (2) im offenen Zustand mit $E_{I.} = E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ (links) und $E_{I.} = 2 \times E_{\text{Drift}} = 120 \text{ V/mm}$ (rechts) für Ionen mit einer Ionenmobilität $K = 0,8 \text{ cm}^2/\text{Vs}$.

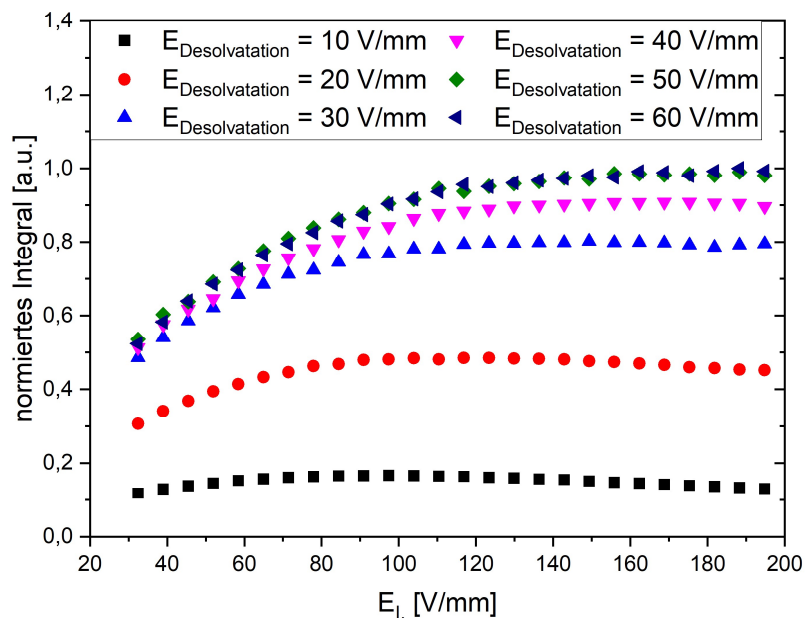


Abbildung 19: Integral (Gesamtladung) des TOAB-Peaks über die Feldstärke in der Ionentorregion für verschiedene Desolvationsfelder bei einem konstanten Driffeld von 66 V/mm .

Weiterhin hat auch das Feld in der Desolvatationsregion erheblichen Einfluss auf das Messsignal. Um dies zu zeigen, wurde die elektrische Feldstärke in der Desolvatationsregion unabhängig vom Feld in der Driftregion variiert. Die Spannung in der Desolvatationsregion wurde in 100-V-Schritten von 500 V auf 6000 V erhöht. Dies entspricht einer elektrischen Feldstärke von 10 V/mm bis 120 V/mm. Zusätzlich erfolgte die Variation der Spannung bzw. der elektrischen Feldstärke in der Driftregion. Für die Messungen wurde wieder TOAB als Instrumentenstandard verwendet. Um die Wirkung der Desolvatationsspannung allein zu berücksichtigen, wird die elektrische Feldstärke zwischen den Gittern des Ionentores auf die Driftfeldstärke für den offenen Zustand des Ionentores eingestellt.

Wie in Abbildung 20 a) zu sehen ist, gibt es einen deutlichen Einfluss der Desolvatationsfeldstärke. Zunächst steigt das Integral des TOAB-Signals linear mit der elektrischen Feldstärke. Hier wirken sich die Ionenverluste in der Desolvatationsregion aus, die hauptsächlich die Signalintensität beeinflussen. Abhängig von der angelegten Driftfeldstärke erreicht die Größe des Integrals ein Maximum. Bei höheren Driftfeldstärken steigt auch der Wert des optimalen Verhältnisses zwischen Driftfeld und Desolvatationsfeld an. Dies ist auch in Abbildung 20 b) zu sehen.

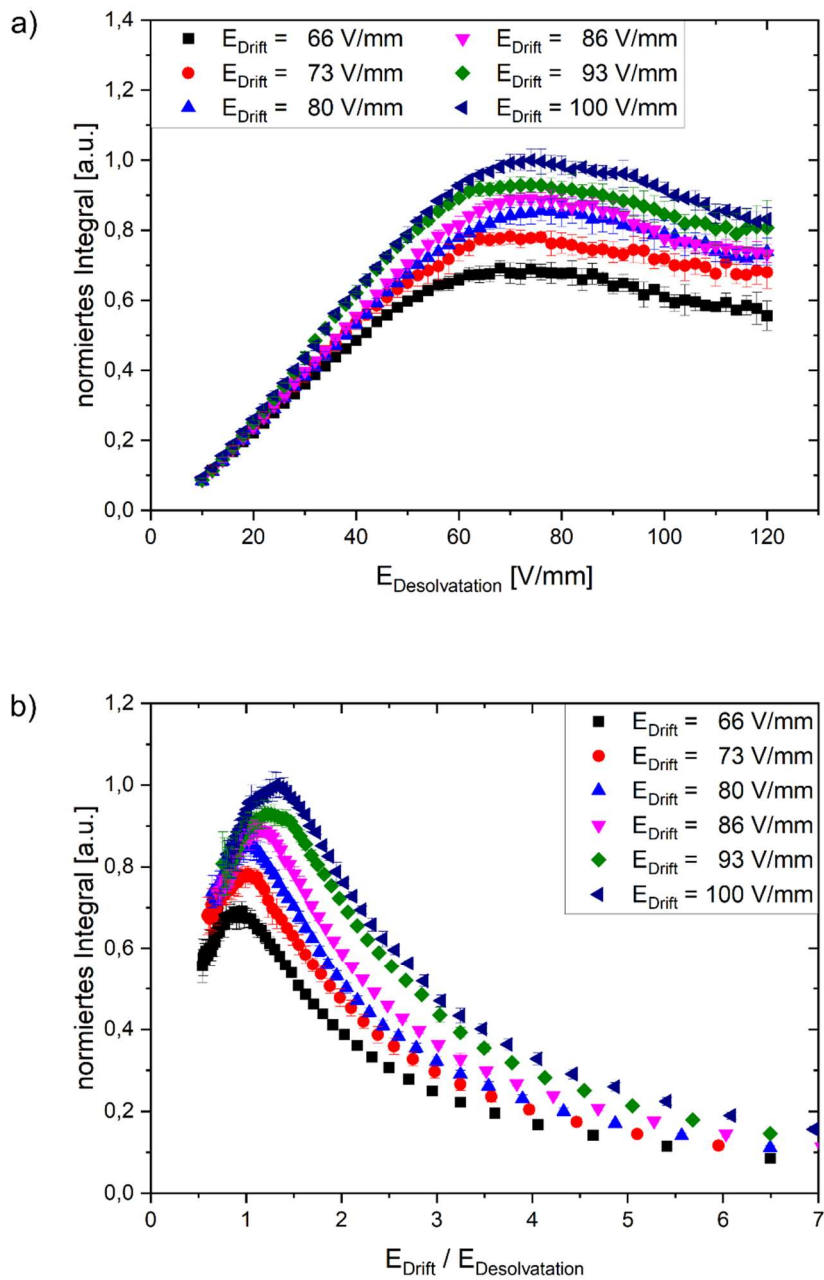


Abbildung 20: a) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvationsbereich bei verschiedenen Driffeldstärken und b) Plot des Integrals des TOAB-Peaks über dem Verhältnis der Feldstärke in der Driftregion zur Feldstärke im Desolvationsbereich bei verschiedenen Driffeldstärken.

Nach Erreichen des Maximums nimmt der Integralwert wieder ab, da die Feldstärke in der Desolvationsregion höher ist als die Feldstärke in der Driftregion, so dass die Feldlinien an dem an die Driftregion angrenzenden Ionentorgitter enden. Ob die Feldlinien an dem Gitter enden, das an die Desolvations- oder an die Driftregion angrenzt, hängt von der Feldstärke zwischen den Gittern ab. Dies führt jedoch in beiden Fällen zu Ionenverlusten an den Ionentorgittern, da die Ionen bei Umgebungsdruck immer den Feldlinien folgen und diese auf

die Ionentorgitter treffen. Dadurch lässt sich die Abnahme des TOAB-Signalintegrals für Desolvatationsfeldstärken über 66 V/mm erklären. Abbildung 21 zeigt dies auch anhand numerischer Simulationen. Hier ist zu erkennen, dass die Feldlinien aus dem linken Desolvatationsgebiet an den Ionentorgittern enden. Die Feldlinien enden am linken Gitter, wenn die Feldstärke in der Driftregion gleich der Feldstärke in der Ionentorregion ist. Bei doppelter Feldstärke in der Ionentorregion im Vergleich zur Driftfeldstärke enden die Feldlinien am rechten Gitter. Beides führt zu einer reduzierten Ionendichte in der Driftregion.

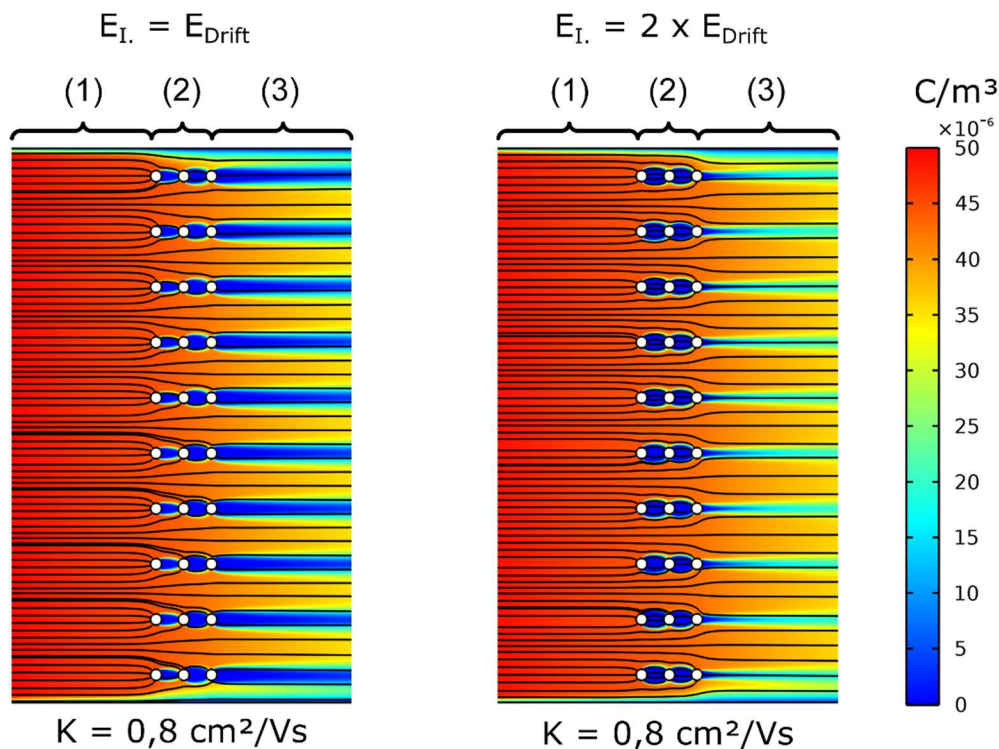


Abbildung 21: Elektrische Feldlinien (schwarze Linien) und Ionendichte (Farbverlauf) für eine Feldstärke von $E_{\text{Desolvation}} = 120 \text{ V/mm}$ in der Desolvatationsregion (1) und $E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ in der Driftregion (3) und das Ionentor (2) im offenen Zustand mit $E_{\text{I.}} = E_{\text{Drift}} = 60 \text{ V/mm}$ (links) und $E_{\text{I.}} = 2 \times E_{\text{Drift}} = 120 \text{ V/mm}$ (rechts) für Ionen mit einer Ionenmobilität $K = 0,8 \text{ cm}^2/\text{Vs}$.

Um einen optimalen Parametersatz zu finden, wurde die Desolvatationsfeldstärke bei verschiedenen elektrischen Feldstärken im Ionentor variiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 a) dargestellt. Durch Erhöhung des elektrischen Feldes im Ionentorbereich auf das optimale Verhältnis $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 2$ kann der Integralwert des TOAB-Peaks immerhin um 32% gegenüber dem bisher verwendeten Verhältnis $E_{\text{I.}}/E_{\text{Drift}} = 1$ erhöht werden. Eine weitere Erhöhung der Feldstärke zwischen den Ionentorgittern um den Faktor 2 der Driftfeldstärke führt jedoch zu keiner weiteren Verbesserung. Außerdem ist zu erkennen, dass bei niedrigeren Feldstärken der Einfluss der Ionentorfeldstärke auf das Integral vernachlässigbar ist. Dies ist wahrscheinlich auf die Ionenverluste in der Desolvatationsregion zurückzuführen. Erfolgt nun die Variation der Desolvatationsfeldstärke für mehrere Driftfeldstärken mit einer Feldstärke

zwischen den Ionentorgittern, die doppelt so hoch ist wie in der Driftregion, werden ähnliche Ergebnisse wie zuvor erhalten, siehe Abbildung 22 b). Im Gegensatz zu den vorherigen Messungen können sogar höhere Integralwerte des TOAB-Peaks erreicht werden. Es ist auffällig, wie in Abbildung 22 c) gezeigt, dass nun das optimale Feldstärkeverhältnis von Driftfeld zu Desolvatationsfeld für alle Driftfeldstärken nahe bei eins liegt. Die Tatsache, dass das Drift- und das Desolvatationsfeld unter den optimalen Betriebsparametern gleich groß gewählt werden können, erleichtert eine identische Gestaltung des Drift- und Desolvatationsbereiches.

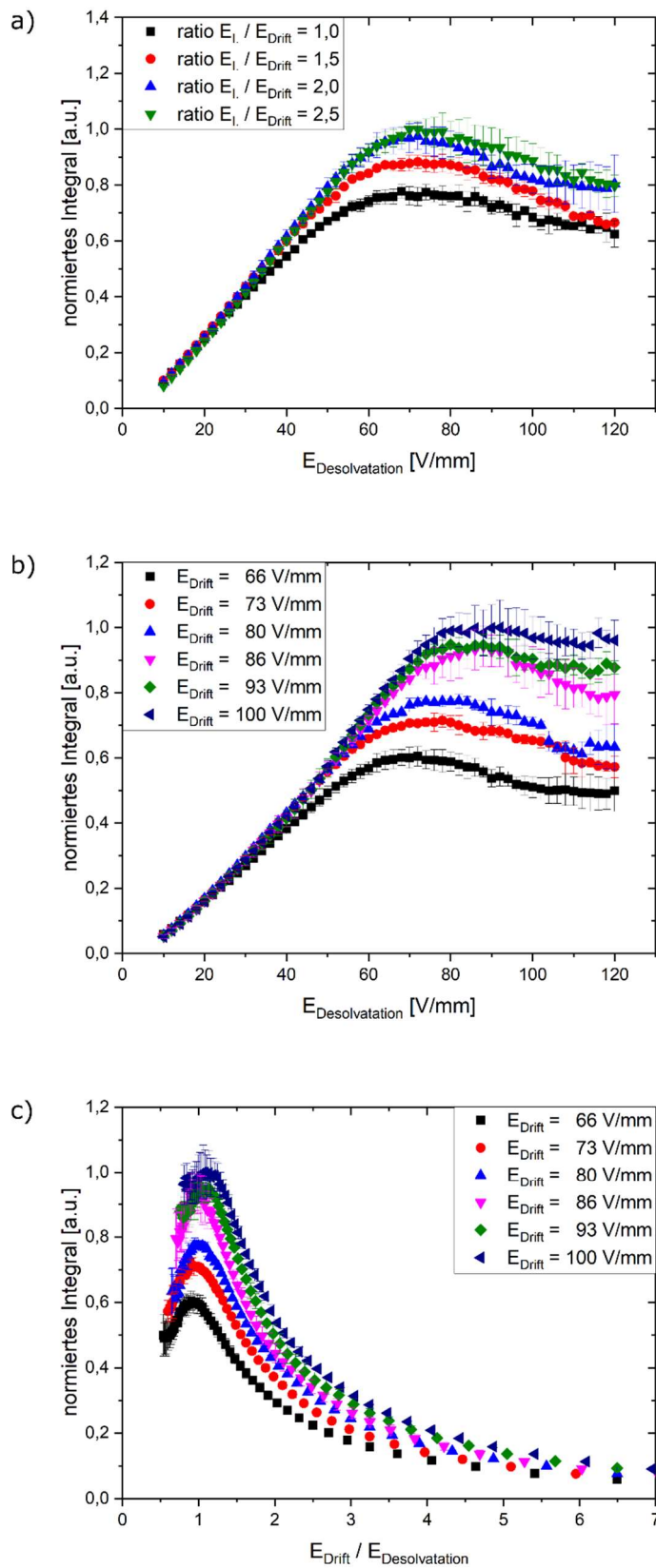


Abbildung 22: a) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvationsbereich bei verschiedenen Verhältnissen von E_i/E_{Drift} , b) Integral des TOAB-Peaks über die Feldstärke im Desolvationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_i/E_{\text{Drift}} = 2$ und c) Integral des TOAB-Peaks über das Verhältnis $E_{\text{Drift}}/E_{\text{Desolvation}}$ bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_i/E_{\text{Drift}} = 2$.

Ähnliche Ergebnisse werden auch für das Antibiotikum Cefuroxim erzielt. Der Integralwert des Cefuroxim-Peaks bei Variation der Desolvationsfeldstärke bei verschiedenen Driftfeldstärken mit einer Feldstärke zwischen den Ionentorgittern, die doppelt so groß ist wie die im Driftbereich, ist in Abbildung 23 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass das optimale Verhältnis zwischen Drift- und Desolvationsfeldstärke bei niedrigeren Driftfeldstärken zu kleineren Werten tendiert. Mit anderen Worten: Eine höhere Feldstärke im Desolvationsbereich ist günstiger. Dies lässt sich durch die entsprechenden elektrischen Felder am Emitter und die damit verbundene Ionisierungseffizienz erklären. Eine genauere Betrachtung des Einflusses des Feldes am Emitter folgt im anschließenden Kapitel 2.5.

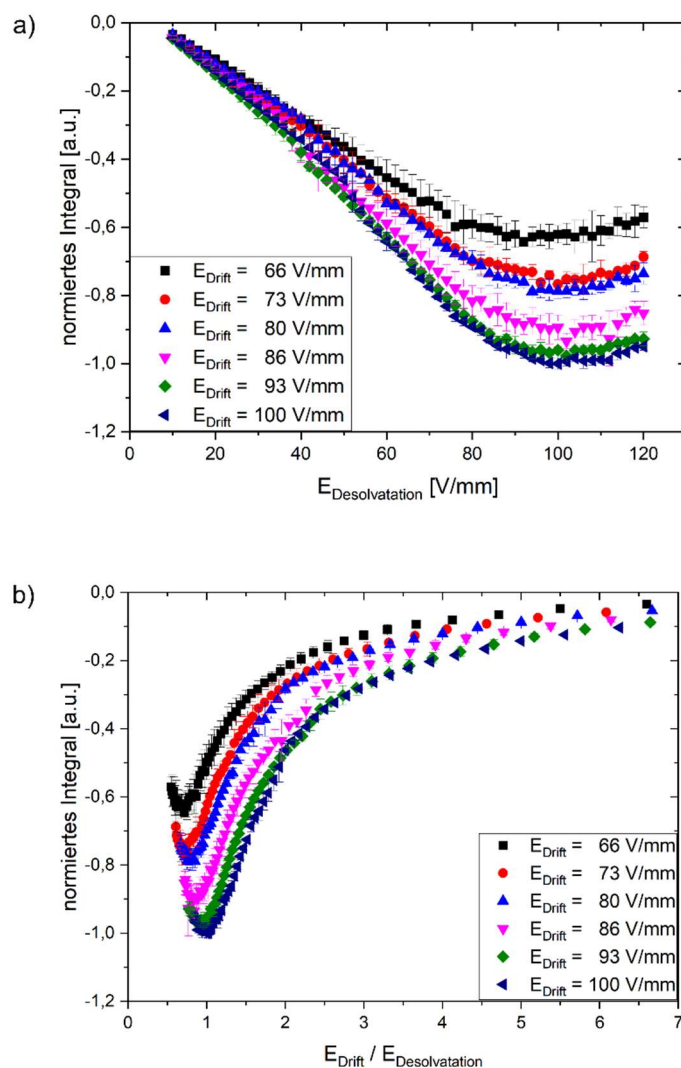


Abbildung 23: a) Integral des Cefuroxim-Peaks im negativen Modus über die Feldstärke im Desolvationsbereich bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I}}/E_{\text{Drift}} = 2$ und b) Integral des Cefuroxim-Peaks im negativen Modus über dem Verhältnis $E_{\text{Drift}}/E_{\text{Desolvation}}$ bei verschiedenen Driftfeldstärken und konstantem $E_{\text{I}}/E_{\text{Drift}} = 2$.

2.5 Untersuchungen der Spray-Stabilität

Es erfolgte ein Vergleich der Messdaten mit dem ESI-IMS bei der Nutzung von Methanol und Wasser beziehungsweise Ethanol und Wasser als Lösungsmittel.

Erste Untersuchungen zeigten, dass die Wahl des organischen Lösungsmittels, hier Methanol und Ethanol, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der reduzierten Ionenmobilität K_0 , der Signalamplitude und des Auflösungsvermögens aufweist, siehe Abbildung 24. Als Analyt diente in beiden Fällen Isoproturon mit einer Konzentration von 500 $\mu\text{g/L}$.

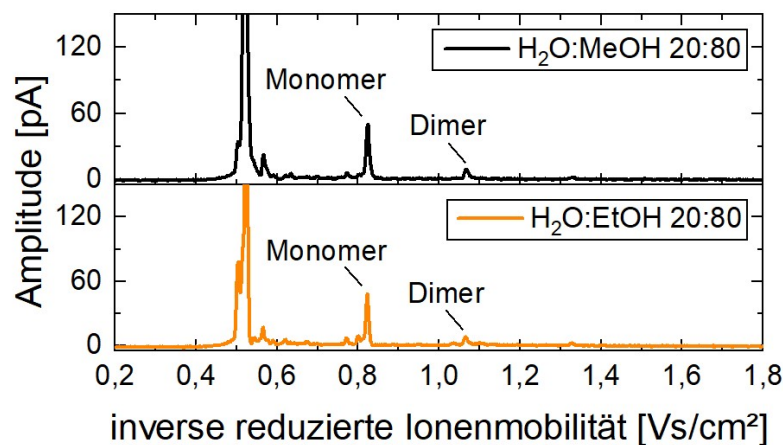


Abbildung 24: Ionenmobilitätsspektrum von 500 $\mu\text{g/L}$ Isoproturon unter Verwendung von Methanol (schwarz) und Ethanol (orange) als organische Lösungsmittelkomponente, jeweils zu 80%, mit einer Flussrate von 1.000 nL/min.

Insbesondere die Flussrate des Lösungsmittels beeinflusst die Ionisierungseffizienz von undissoziierten Substanzen im ESI-IMS. Die in Gleichung 1 dargestellte Hendricks-Gleichung liefert eine Näherung zur Beschreibung des Elektrosprayionenstroms i_{ES} , der mit der Lösungsmittelflussrate v_f und der Leitfähigkeit der Lösung σ sowie der elektrischen Feldstärke am Emitter E korreliert:

$$i_{\text{ES}} = A_H \cdot v_f^{0,57} \cdot E^{0,43} \cdot \sigma^{0,43} \quad \text{Gleichung 1}$$

wobei A_H eine auswertbare Konstante ist, die von der Dielektrizitätskonstante und der Oberflächenspannung des Lösungsmittels abhängt. Eine Erhöhung der Lösungsmittelflussrate oder der elektrischen Feldstärke an der Emitterspitze führt somit zu einem höheren Elektrosprayionenstrom.

Die durch den Elektrosprayionisationsprozess erzeugte Protonenkonzentration kann aus der Beziehung zwischen Strom und Flussrate berechnet werden, die durch das Faraday'sche Gesetz ausgedrückt wird, das durch die Formel

$$[H^+]_{\text{elek}} = \frac{i_{\text{ES}}}{n \cdot F \cdot v_f} \quad \text{Gleichung 2}$$

gegeben ist, wobei i_{ES} der Elektrosprayionenstrom, n das molare Äquivalent der an der Produktion von 1 mol H^+ beteiligten Elektronen (in diesem Fall $n = 1$), F die Faraday-Konstante und v_f die Durchflussrate der Lösung durch den Emitter ist. Bei konstantem Emitterstrom werden bei höheren Lösungsmittelflussraten weniger Überschussladungen erzeugt. Dennoch ist bei einem ESI-IMS die Gesamtzahl der Analytmoleküle (n'), die von der Elektrospray-Ionenquelle bei jedem Einlasspuls in die Driftröhre eingebracht werden, gleich der Formel:

$$n' = c \cdot v_f \cdot t_g \cdot N_A \quad \text{Gleichung 3}$$

wobei c die molare Konzentration des Analyten, v_f die Flussrate in Litern pro Sekunde, t_g die Einlasspulsbreite in Sekunden und N_A die Avogadro-Konstante ist. Ähnlich wie bei der Hendricks-Gleichung 1 steigt die Intensität des Ionenpeaks mit zunehmender Fließgeschwindigkeit des Lösungsmittels aufgrund der erhöhten Molekülzahl des Analyten. Allerdings nimmt die Ionisierungseffizienz ab, so dass ein Optimum existieren muss.

Wenn die Ionisationseffizienz nicht dominant ist, führt eine Erhöhung der Flussrate zu einer Erhöhung des Integrals des Analytpeaks bei einer entsprechenden elektrischen Feldstärke im Desolvatationsbereich. In Abbildung 25 ist das Integral des Monomerpeaks des Fungizids Metalaxyl mit einer Konzentration von 750 µg/L in MeOH:H₂O 90:10 gegen die elektrische Feldstärke im Desolvatationsbereich aufgetragen. Bei höheren elektrischen Feldstärken im Desolvatationsbereich nimmt das Analytsignal, wie angenommen, mit der Durchflussrate zu. Bei einer Desolvatationsfeldstärke zwischen 80 V/mm und 90 V/mm ist die größere Steigung der Integralwerte bei einer Flussrate von 5 µL min⁻¹ im Vergleich zu den anderen Flussraten wahrscheinlich auf einen besseren Arbeitspunkt für das Elektrospray zurückzuführen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Elektrosprayspannung für alle Durchflussraten konstant gehalten wurde, scheint es, dass die Desolvatationsfeldstärke den Ionisierungsprozess bei höheren Durchflussraten beeinflusst. Es ist jedoch offensichtlich, dass das Analytsignal bei höheren Durchflussraten über einen größeren Bereich der Desolvatationsfeldstärke zunimmt als bei niedrigeren Durchflussraten. Daher nimmt das optimale Verhältnis zwischen der Driftfeldstärke und der Desolvatationsfeldstärke ab. Eine mögliche Erklärung ist die höhere Feldstärke am Emitter, die für ein stabiles Elektrospray bei höheren Flussraten erforderlich ist. Nach Gleichung 2 muss der Emitterionenstrom erhöht werden, um die gleiche Menge an überschüssigen Ionen zu erhalten, die für die Ionisierung von nicht dissoziierten Analyten durch Elektrosprayionisierung erforderlich sind. Die Formel von Hendricks in Gleichung 1 legt eine Erhöhung der elektrischen Feldstärke an der Emitterspitze nahe. Es lässt sich zeigen,

dass das elektrische Feld in der Desolvationsregion auch das Feld an der Emitterspitze beeinflusst, wie in Abbildung 26 durch einen Farbgradienten dargestellt.

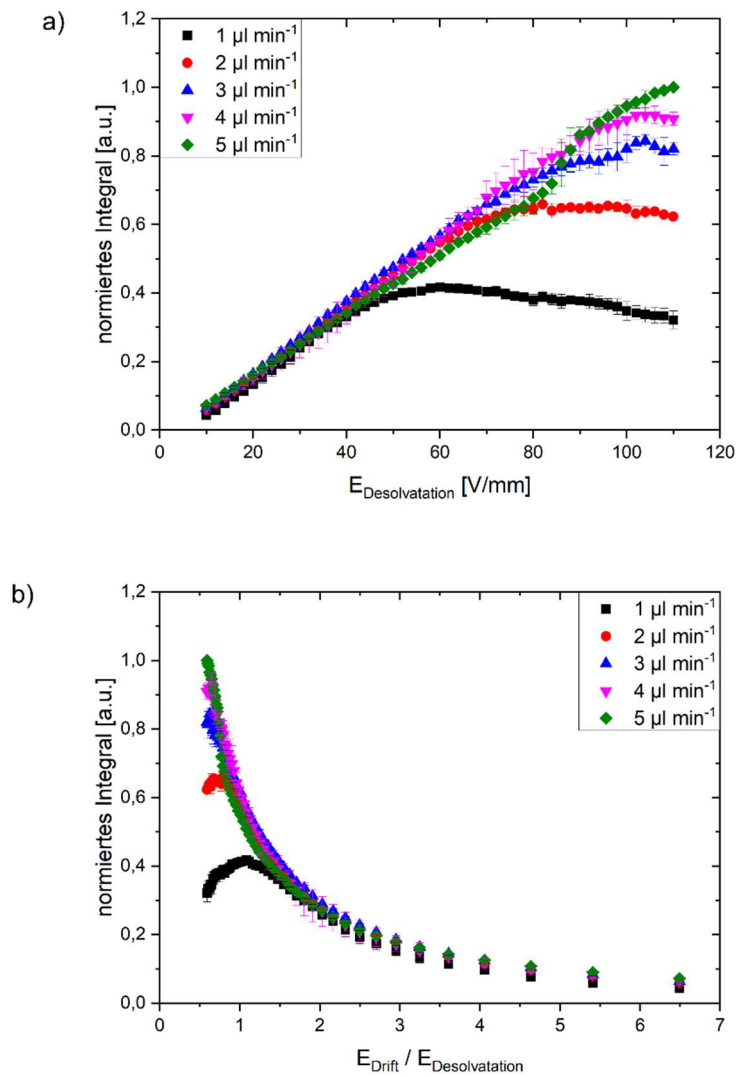


Abbildung 25: Integral des Metalaxyl-Peaks für verschiedene Lösungsmittelflussraten über a) die Feldstärke im Desolvationsbereich und b) das Verhältnis der Feldstärke im Driftbereich zur Feldstärke im Desolvationsbereich.

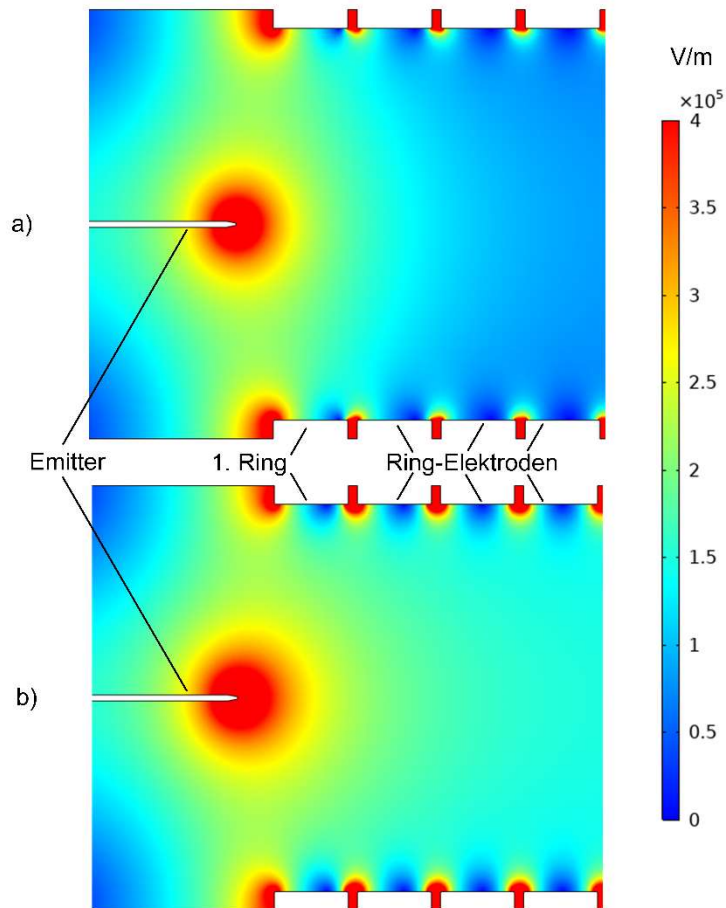


Abbildung 26: Elektrische Feldstärke (Farbgradient) im Desolvationsbereich bei einer konstanten Potentialdifferenz von 2.500 V zwischen dem Emitter und dem ersten Metallring des Desolvationsbereichs und einer elektrischen Feldstärke von a) 60 V/mm bzw. b) 120 V/mm innerhalb des Desolvationsbereichs.

Um den Einfluss der Emitterspannung bei unterschiedlichen Lösungsmittelflüssen auf das resultierende Ionenmobilitätsspektrum zu zeigen, wurde die Spannung zwischen dem Emitter und dem ersten Metallring des Desolvationsbereichs schrittweise verändert. Abbildung 27 zeigt die Ionenmobilitätsspektren von 10 mg/L Isoproturon bei Flussraten von $1 \mu\text{L min}^{-1}$ und $5 \mu\text{L min}^{-1}$ jeweils für drei verschiedene Spannungen. Bei $1 \mu\text{L min}^{-1}$ ist deutlich zu erkennen, dass mit steigender Emitterspannung die Isoproturonpeaks aufgrund der Zündung einer Koronaentladung abnehmen. Bei einer hohen Durchflussrate von $5 \mu\text{L min}^{-1}$ können jedoch vergleichbare Ergebnisse nur mit höheren Elektrosprayspannungen erzielt werden. Bei einer Emitterspannung von 2 kV sind die Amplituden des Lösungsmittelpeaks bei einer Driftzeit von etwa 5,6 ms und des Isoproturon-Monomer-Peaks bei einer Driftzeit von ca. 8,7 ms deutlich kleiner als bei den höheren Emitterspannungen. Verschiedene Ionenspezies werden gebildet und liegen so nahe beieinander, so dass sich diese Peaks überlagern.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Solange der Analyt bei höheren Flussraten ionisiert werden kann, sollte eine hohe Flussrate gewählt werden, um die höchstmögliche

Empfindlichkeit zu erreichen. In diesem Fall ist jedoch eine Anpassung der elektrischen Felder am Emitter oder im Desolvationsbereich notwendig.

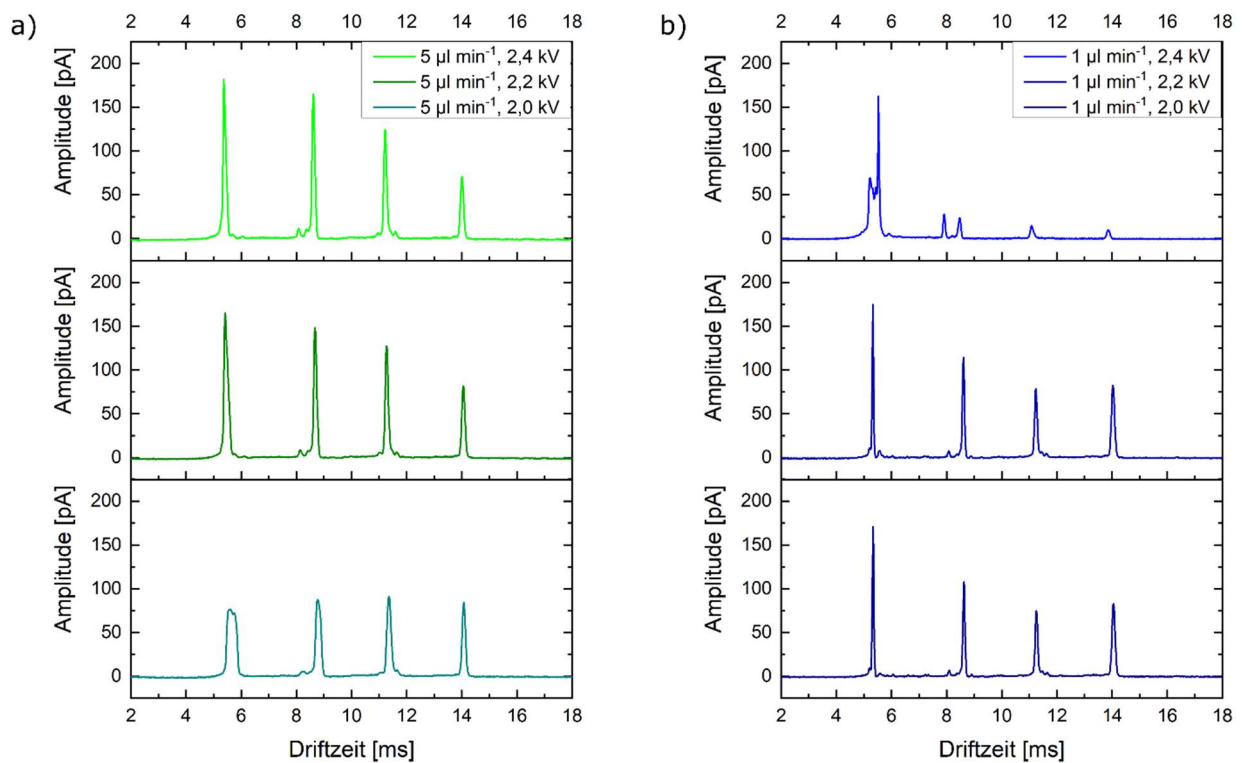


Abbildung 27: Spektren von 10 mg/L Isoproturon in 80:20 MeOH:H₂O bei verschiedenen Emitterspannungen (2 kV für die unteren Spektren, 2,2 kV für die mittleren Spektren und 2,4 kV für die oberen Spektren) für die Lösungsmittelflussrate von a) 5 µL min⁻¹ (grün) und b) 1 µL min⁻¹ (blau).

2.6 Entwicklung eines totvolumenarmen Kartuschenwechslers

2.6.1 Zielsetzung

Ziel des Arbeitspaketes war die Entwicklung eines Kartuschenwechslers zur Online-Anreicherung von Analyten auf einer Festphase aus wässrigen Matrices. Zu den Anforderungen des technischen Demonstrators gehörten die Online-Anreicherung, der autonome Wechsel der Kartuschen und die Vortrennung zur Reduktion der Probenkomplexität während des Ionisierungsprozesses in der IMS-Einheit.

2.6.2 Entwicklungsprozess und Anfertigung des Kartuschenwechslers

Die Entwicklung des Kartuschenwechslers orientierte sich an den Anforderungen ein System zu konzipieren, welches sich durch möglichst wenig bewegliche Bauteile auszeichnet, um so die Fehleranfälligkeit zu reduzieren und eine einfache, aber zuverlässige Handhabung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde in der Konzeptionierungsphase der Wechsler vereinfacht, um lediglich ein bewegliches Bauteil in Form des Kartuschenschlittens zu integrieren, welcher im weiteren Verlauf als Verschluss bezeichnet wird.

Die Anfertigung erfolgte mittels additiver Fertigung und der Materialextrusionstechnik. Die additive Fertigung wurde auf dem Prusa i3 MK3S mit der Marlin Firmware 3.10.1 und einer MMU2S durchgeführt, wobei eine Düsengröße von 0,4 mm verwendet wurde. Die Druckeinstellung wurde auf "0,15 mm Qualität", die Filamenteinstellung auf "generisches PLA" und die Füllung auf 50% eingestellt. Als Filament wurde das Extrudr PLA NX2 schwarz 1,75 mm verwendet. Um Überstände zu vermeiden und eine ausreichende Präzision zu gewährleisten, wurden die Druckteile in einem 45°-Winkel zum Druckbett ausgerichtet. Neben den additiv gefertigten Bauteilen werden zwei M5-Gewindestangen von ca. 15 cm Länge, 6 M5-Muttern, ein Edelstahlkugellager SS 6701 12x18x4 mm und zwei Miniatur-Axialkugellager F5-10M 5x10x4 mm benötigt. Die Axialkugellager wurden in die in Abbildung 28 rot markierten Aussparungen des Wechselkörpers eingesetzt.



Abbildung 28: Ausschnitt des Kartuschenwechslerkörpers. Rote Markierungen zeigen die Positionen für die Axialkugellager.

Um das geeignete Material zu ermitteln, ist es vor der Anfertigung des Kartuschenwechslers wichtig, die Umgebung zu berücksichtigen, in der der Wechsler verwendet werden soll. Im Rahmen des Projektes wurde Polymilchsäure (PLA) verwendet. Diese verfügt beispielsweise über eine ausgezeichnete Steifigkeit und mechanische Festigkeit, wodurch sie sich gut für den Aufbau des Demonstrators für die Labormontage eignet. Für den Einsatz im Feld ist PLA jedoch ungeeignet, da es sich bei Temperaturen über 50 °C verformt und bei Kontakt mit Wasser oder hoher Luftfeuchtigkeit aufquellen und sich zersetzen kann. PEEK wäre für den Einsatz in der Praxis geeignet, da es eine außergewöhnlich gute chemische Beständigkeit und gute mechanische Eigenschaften aufweist. Allerdings ist die Verarbeitung im 3D-Druck aktuell noch eine Herausforderung. Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) ist zwar mechanisch weniger belastbar als PLA, hat aber eine bessere Beständigkeit gegen Feuchtigkeit und kann auch mit Standarddruckern verarbeitet werden.

Abbildung 29 zeigt Bilder des gedruckten Kartuschenwechslers. Das Magazin (1.) dient zur Aufbewahrung der Kartuschen und kann beliebig an die Anzahl der benötigten Kartuschen angepasst werden. Das einzige bewegliche Bauteil ist der Verschluss (2.). In der geschlossenen Position ist die Kartusche fest zwischen dem Wechslerkörper (3.) und dem Verschluss (2.) eingeklemmt. Durch Drehen der Gewindestangen kann der Halter zurückgeschoben werden. Die Zahnräder (4.) sorgen für eine gleichmäßige Kraftverteilung und verhindern ein Verkeilen des Verschlusses. Die Kartusche wird über die Klammern (6.) mitgeführt und über den Auslass (5.) ausgeworfen, entweder zur Entsorgung oder als angereicherte Probe für die Laboranalytik.

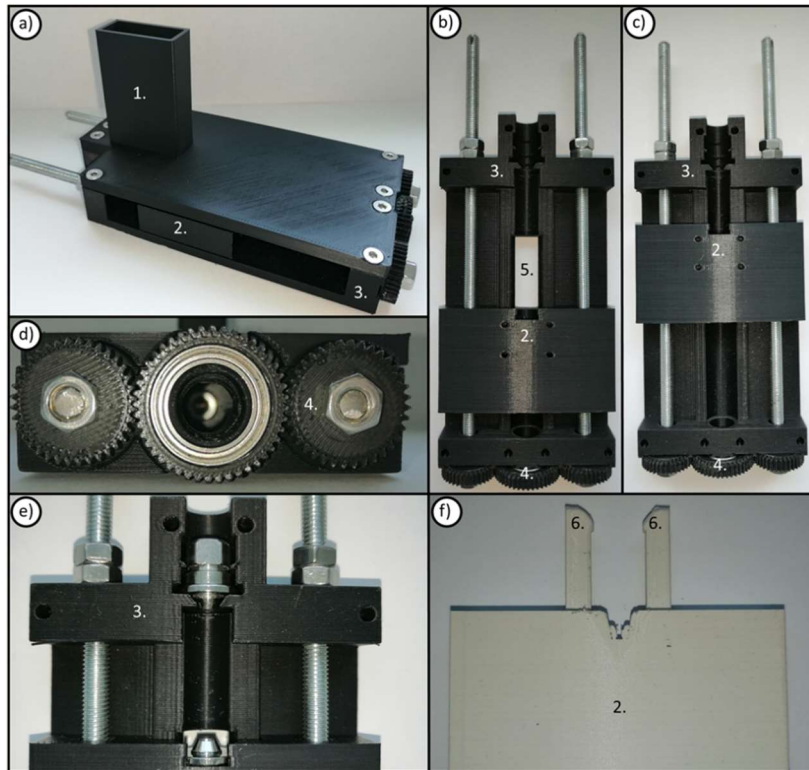


Abbildung 29: Bilder des Kartuschenwechslers. a) Ansicht des montierten Wechslers. b) Wechsler ohne Deckel in geöffneter Position. c) Wechsler ohne Deckel in geschlossener Position. d) Seitenansicht des Getriebes. e) Wechsler mit eingesetzten HPLC-Anschlüssen. f) Alternativer Kartuscenträger mit Clips. 1. Magazin und Deckel; 2. Kartuscenträger; 3. Wechslergehäuse 4. Zahnräder 5. Kartuschenauswurf; 6. Klammern.

2.6.3 Funktionsweise des Kartuschenwechslers

Eine Besonderheit des entwickelten Kartuschenwechslers ist der einfache Ablauf des Kartuschenwechselforgangs. Kartuschen werden über eine Zuführung in das System gegeben. Mithilfe des Verschlusses und der Kartuschenklammern werden die Kartuschen durch das System geführt. Abbildung 30 zeigt den Aufbau des gesamten Kartuschenwechslers im Querschnitt.

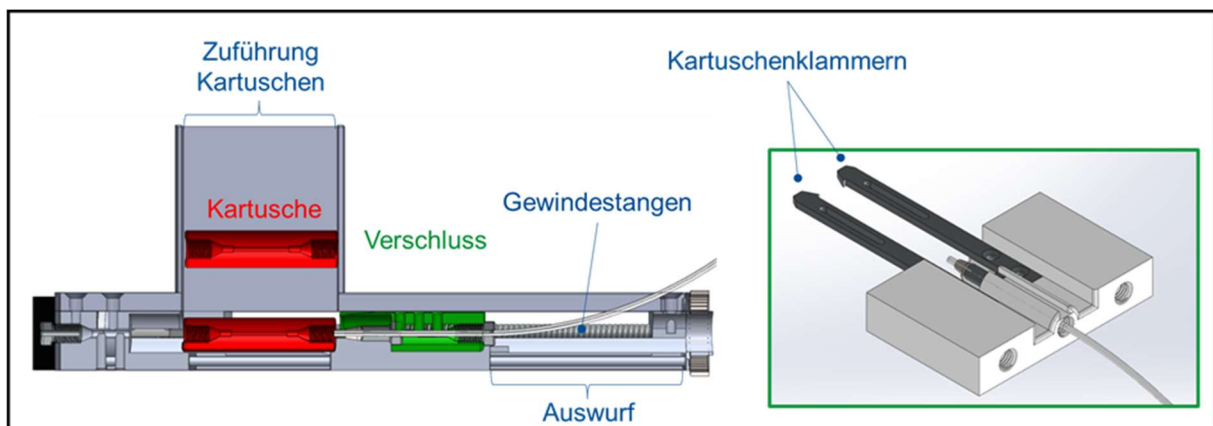


Abbildung 30: Schematische Darstellung des gesamten Kartuschenwechslers im Querschnitt (links). Darstellung des Kartuschenschlittens und Verschlusses (rechts).

Durch Verwendung von Gewindestangen wird eine Drehbewegung in eine konstante Schub- und Zugbewegung übertragen. Diese ermöglicht einen kompletten Wechselvorgang der Kartusche vom Ende des Messvorgangs zur Startbereitschaft in drei Schritten. Der Ablauf ist in Abbildung 31 dargestellt.

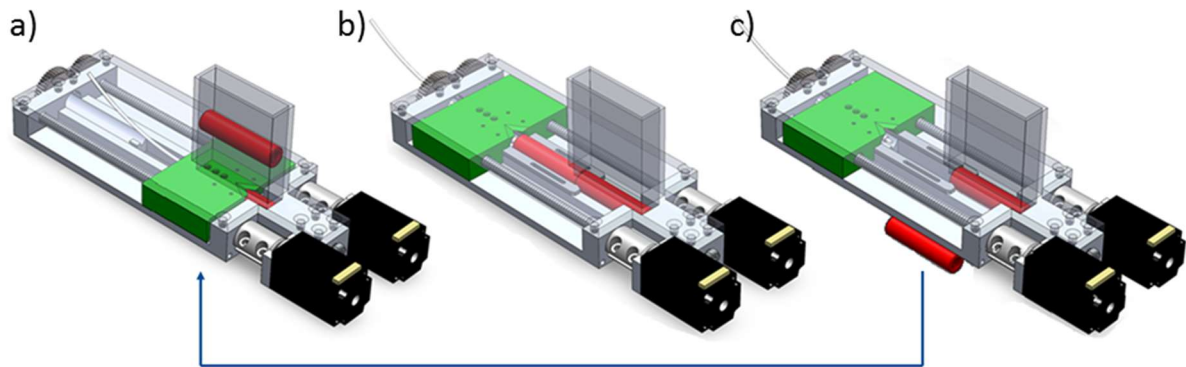


Abbildung 31: Schematischer Ablauf des Kartuschenwechselprinzips. In grün dargestellt ist der Verschluss, rot dargestellt sind die Kartuschen. a) Position während der Anreicherung/Messung; b) Position während des Wechselvorgangs; c) Position während des Auswurfs der Kartusche.

Der Verschluss übernimmt hierbei drei Funktionen, das Verschließen des Magazinschachts, das Verspannen der Kartusche zur Herstellung einer fluiddichten Verbindung und den Transport und Auswurf der Kartusche. Position a) zeigt den Zustand des Wechslers während der Messung, der Verschluss ist vollständig nach vorne gefahren, verschließt das Magazinfach und verhindert dadurch das Nachführen einer Kartusche. Die Kartusche ist fest und fluiddicht im System verspannt. In Position b) wird der Verschluss zurückgefahren. Mithilfe der Widerhaken an den Kartuschenklammern wird die genutzte Kartusche gegriffen und mitgeführt, durch das Zurückfahren wird der Magazinschacht freigegeben und die nächste Kartusche wird nachgeführt. In Position c) wird der Verschluss vollständig zurückgefahren, bis sich die benutzte Kartusche über dem Auswurf befindet und mittels einer Nut ausgeworfen wird. Im Anschluss muss der Verschluss nur noch vollständig nach vorne gefahren werden, wobei die Kartuschenklammern die neue Kartusche umfassen, ausrichten und das System damit für die nächste Messung vorbereiten.

2.6.4 Automation des Kartuschenwechslers

Im aktuellen Demonstrationszustand kann der Kartuschenwechsler bereits durch einfache Integration von zwei Nema 8 Motoren, einem Einplatinencomputer und einem Akkupack semi-autonom betrieben werden. Im Kontext der Integration aller Funktionsbausteine müsste jedoch eine Weiterentwicklung zur vollständigen Softwareintegration erfolgen. Eine solche Integration war nicht Bestandteil der FuE-Tätigkeiten, wir verweisen an dieser Stelle auf die Ausführungen

in Kapitel 4 zur Darstellung weiterer Maßnahmen, um den technischen Demonstrator in ein marktfähiges Produkt weiter zu entwickeln.

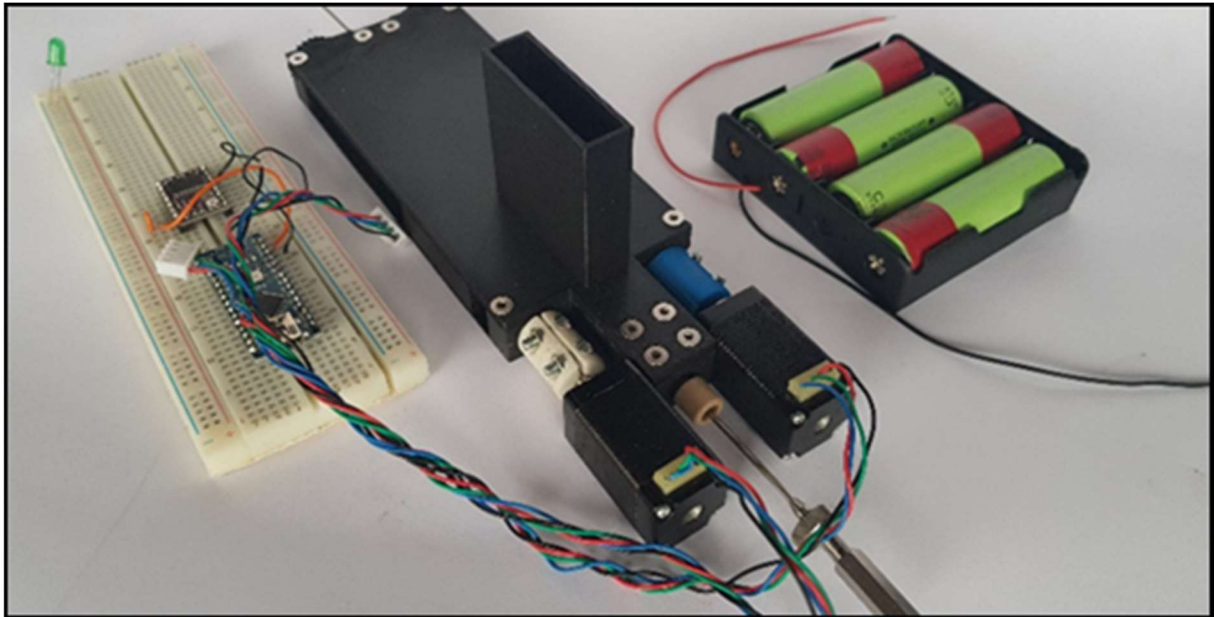


Abbildung 32: Foto des 3D-gedruckten Kartuschenwechslers inklusive Motoren, Steuerungseinheit und Akkupack zum autonomen Betrieb

2.7 Chromatografische Charakterisierung der Trennkartuschen

2.7.1 Zielstellung

Da eine effiziente Herstellung der Kartuschen nicht vollständig erreicht wurde, konnte durch Anpassung des Layouts des Kartuschenwechslers die Nutzung von kommerziell erhältlichen Kartuschen ermöglicht werden. Diese Vorgehensweise hat den entscheidenden Vorteil, dass eine Vielzahl bereits verfügbarer Materialien genutzt werden kann, die bereits von Seiten der Hersteller einer Qualitätskontrolle unterzogen werden, um eine ausreichende Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

2.7.2 Anpassung des Kartuschenwechslers

Durch Anpassung des Grundkörpers (siehe Abbildung 33 a) und des Verschlusses des Kartuschenwechslers konnte die Integration von Kartuschenverschlüssen und damit die Nutzung kommerziell verfügbarer Kartuschen ermöglicht werden (Abbildung 33 d). Durch Verschließen des Systems konnte so eine fluiddichte Verbindung bis ca. 150 bar erreicht werden. Bei kommerziell verfügbaren SPE-Kartuschen werden die Teflonringe zur Abdichtung verpresst. Durch größere Ungenauigkeiten in der Fertigung mittels 3D-Druck führte dies vor allem bei Wiederverwendung von Kartuschen zu Undichtigkeiten. Dieser Umstand konnte umgangen werden, indem der Teflonring erst beim Einspannen in den Wechsler verpresst wurde (vergleiche Abbildung 33 b u. c).

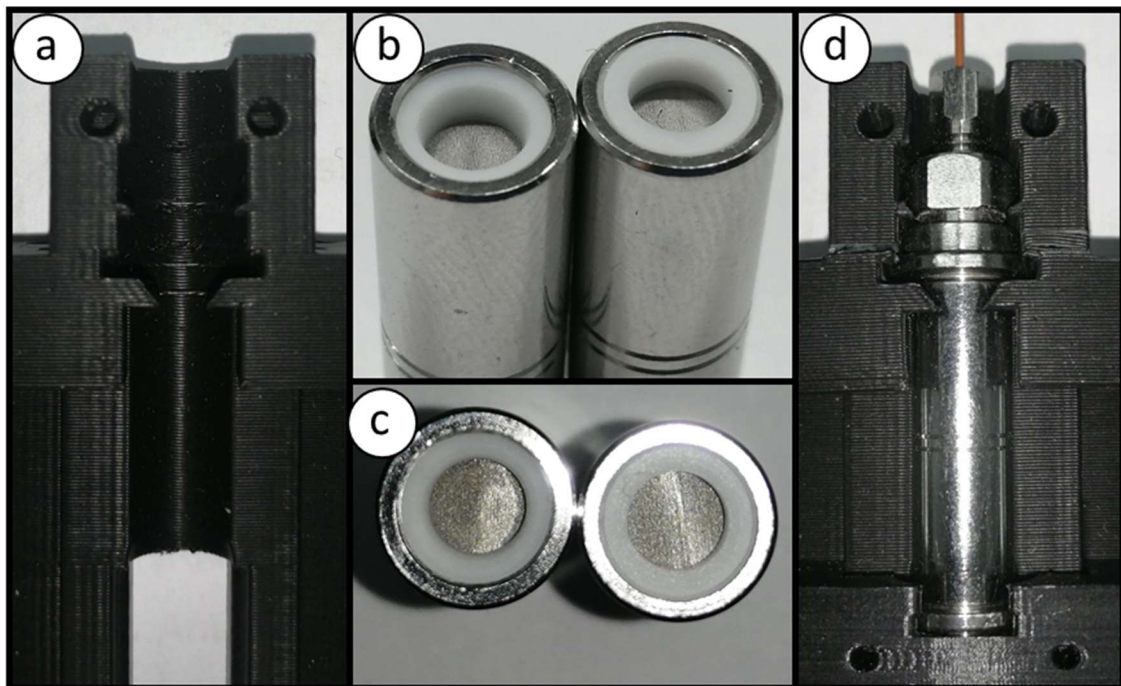


Abbildung 33: Modifizierter Kartuschenwechsler zur Nutzung kommerziell erhältlicher Kartuschen. a) Detailansicht der modifizierten Fassung zur Aufnahme des Kartuschenverschlusses. b) Seitenansicht der Trennkartusche mit gepresstem Teflonring links und ungepresstem Teflonring rechts. c) Ansicht von oben. d) Wechsler mit eingespannter Kartusche.

2.7.3 Chromatografische Untersuchung der Kartuschen

Um die Sensitivität des Analyseverfahrens weiter zu verbessern, ist eine Probenanreicherung notwendig. Da der Ansatz auf eine direkte Anreicherung aus Oberflächengewässern setzt, kann eine herkömmliche Analysensäule nicht verwendet werden. Der Grund dafür ist, dass Schwebeteilchen zu Verstopfungen und damit zum Totalausfall des Systems führen können. Durch Ersetzen der analytischen Trennsäule durch die Kartuschen kann dieses Problem umgangen werden. Außerdem kann durch den Austausch der Kartusche nach jeder Probe der Waschvorgang entfallen und Verschleppungseffekte können vermieden werden.

Dennoch ist es notwendig, genügend Phasenmaterial zur Verfügung zu haben, um größere Volumina anzureichern und damit die Empfindlichkeit des gesamten Systems weiter zu erhöhen. Deshalb wurde zur Erhöhung der Peakkapazität und der Beladung für den Demonstrator eine Kartuschendimension von 10 x 0,3 mm für die abschließenden Untersuchungen definiert. Dies erfolgte basierend auf Voruntersuchungen mit einer klassischen HPLC-Trennsäule mit den Dimensionen von 50 x 0,3 mm. Ausgehend von der Trennsäule wurde der Partikeldurchmesser um den Faktor 1,58 von 5,0 µm auf 1,9 µm reduziert. In Anbetracht der Tatsache, dass der Gegendruck umgekehrt proportional zum Quadrat des Partikeldurchmessers steigt, wurde die Länge (L) der Trennsäule, die proportional zum Gegendruck ist, um den Faktor 5 verringert. Dies bedeutet auch, dass ein Verlust an chromatografischer Auflösung zugunsten einer kürzeren Analysezeit und einer Verringerung des Gegendrucks in Kauf genommen wurde.

Die Trenn- und Anreicherungskartuschen wurden im Anschluss in der direkten Kopplung mit dem IMS mittels eines Testgemisches aus Chlortoluron, Isoproturon, Pyrimethanil, Mepanipyrim, Cyprodinil und Carbamazepin charakterisiert. Die Anreicherungsversuche erfolgten mittels Mehrfachinjektion. Dabei wurde das Volumen zwischen 0,2 und 2,0 µL variiert. Bei einem effektiven Säulenvolumen von 0,5 µL entspricht dies einer Beladung von 50 bis 400%. Trotz dieser deutlichen Volumenüberladung konnten keine signifikanten Abweichungen in Bezug auf die Retentionszeit der Zielverbindungen beobachtet werden. Die Signalintensität der einzelnen Komponenten konnte erwartungsgemäß deutlich erhöht werden.

2.8 Untersuchungen zur Kopplung der ESI-IMS-Einheit mit einem Nano-HPLC-System

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde das entwickelte ESI-IMS an ein Nano-HPLC-System gekoppelt und eine chromatografische Trennung mittels Lösungsmittelgradient durchgeführt. Das Ziel bestand darin, den Einfluss der kontinuierlichen Änderung der Lösemittelzusammensetzung auf die Stabilität des Elektrosprays zu untersuchen. Es sollen hierdurch die prinzipiellen Eigenschaften einer Nano-HPLC-ESI-IMS-Kopplung erforscht werden.

Bei der Verwendung herkömmlicher HPLC-Systeme mit Flussraten von mehr als 300 $\mu\text{L}/\text{min}$ ist für die Kopplung an ein ESI-IMS ein Split über ein T-Stück erforderlich. Diese Maßnahme reduziert den LC-Fluss auf wenige $\mu\text{L}/\text{min}$, greift jedoch wieder in das Flussprofil der Systeme ein und führt damit zu einer Bandenverbreiterung und Reduzierung der Sensitivität. Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Split im Bereich der Ionenquelle zu erzeugen, z. B. über einen T-Zylinder. Auch diese Methode führt zu reduzierter Sensitivität. Im Rahmen des Projektes ist es jedoch gelungen, eine splitlose Kopplung zu realisieren. Mit diesem Aufbau wurden verschiedene Pestizide und Medikamente in wässrigen Matrices untersucht. Für den Vergleich von Acetonitril und Ethanol als organische mobile Phase wurden die 6 Komponenten des Modellgemisches auf dem technischen Demonstrator untersucht. Die 2D-Plots (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) der Gradiententrennungen auf einer Mikro-HPLC Säule (YMC-Triart C18-Säule, 0,3 x 50 mm) sind in Abbildung 34 dargestellt.

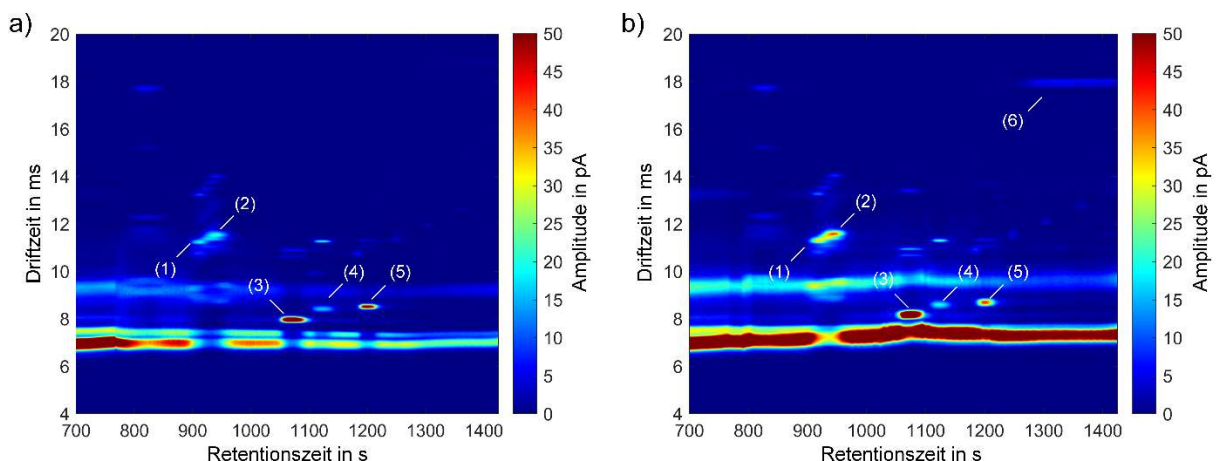


Abbildung 34: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung einer YMC-Triart C18-Säule (0,3 x 50 mm) der Modellmischung mit je 5 mg/L Chlortoluron (1), Isoproturon (2), Pyrimethanil (3), Mepanipyrim (4), Cyprodinil (5) und Carbamazepin (6) mit a) A: Wasser und B: Acetonitril und b) A: Wasser und B: Ethanol als mobile Phase bei einer Flussrate von 600 nL/min. Der für jede organische mobile Phase verwendete Gradient lautet wie folgt 0-50% B in 2 s; 50-90% B in 619 s, 236 s halten 90% B, 90-50% B in 26 s und 559 s halten 50% B.

Dimere wurden für Chlortoluron (1) und Isoproturon (2) nachgewiesen. Die chromatografische Trennung der Modellsubstanzen bleibt identisch, unabhängig davon, ob ACN oder EtOH als

organisches Lösungsmittel verwendet wird. Bei Verwendung von ACN treten weniger Lösungsmittelpeaks auf. Allerdings wird die Ionisierung von Carbamazepin (6) vollständig unterdrückt. Außerdem sind die Peakintensitäten, insbesondere für Chlortoluron (1), Isoproturon (2), Pyrimethanil (3) und Carbamazepin (6), deutlich erhöht, wenn EtOH als organische mobile Phase verwendet wird. Dies ist vermutlich auf den Einfluss des Lösungsmittels auf die Wirksamkeit der Elektrospray-Ionisierung zurückzuführen.

Ein weiterer signifikanter Unterschied im Betrieb des Nano-HPLC-ESI-IMS-Systems ist der höhere Druck über der Säule, wenn EtOH anstelle von ACN als organische Phase genutzt wird. Der maximale Druck beträgt 35 bar für EtOH gegenüber 20 bar für ACN. Nach Optimierung der Kapillarlängen und Verbindungen des Systems konnte so trotz des höheren Gesamtdrucks der Einsatz von EtOH als organische mobile Phase realisiert werden.

2.9 Etablierung des Pumpensystems

2.9.1 Zielstellung

Zur direkten Anreicherung von Wasserproben sollte eine Schlauchpumpe verwendet werden, die eine Förderung des Probenflusses durch eine Injektionsschleife in das chromatografische System ermöglicht. Durch hohe Injektionsvolumina von bis zu 100 μL soll so in Bezug zur Kartuschendimension eine große Stoffmenge auf der Kartusche angereichert werden, um die erforderliche Detektionssensitivität zu erreichen. Die Robustheit des Systems sollte auf den maximal erlaubten partikulären Anteil an Schwebstoffen der Probelösung untersucht werden, ab dem eine Beladung der Kartusche und somit auch die Elution nicht mehr möglich sind.

2.9.2 Aufbau einer elektroosmotischen Pumpe

Zu Beginn wurde eine umfassende Marktrecherche zu verfügbaren Pumpensystemen durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass es zurzeit keine Schlauchpumpen gibt, die die benötigten Spezifikationen für den Einsatz im Feld erfüllen. Als Alternative wurde eine elektroosmotische Pumpe identifiziert, welche pro Modul 10 bar erzeugen und so durch Reihenschaltung deutlich höhere Drücke erreichen kann. Um die Pumpe in den Demonstrator integrieren zu können, wurde eine spezielle Halterung mittels additiver Fertigung entwickelt und angefertigt. Die CAD Zeichnung ist in Abbildung 35 dargestellt,

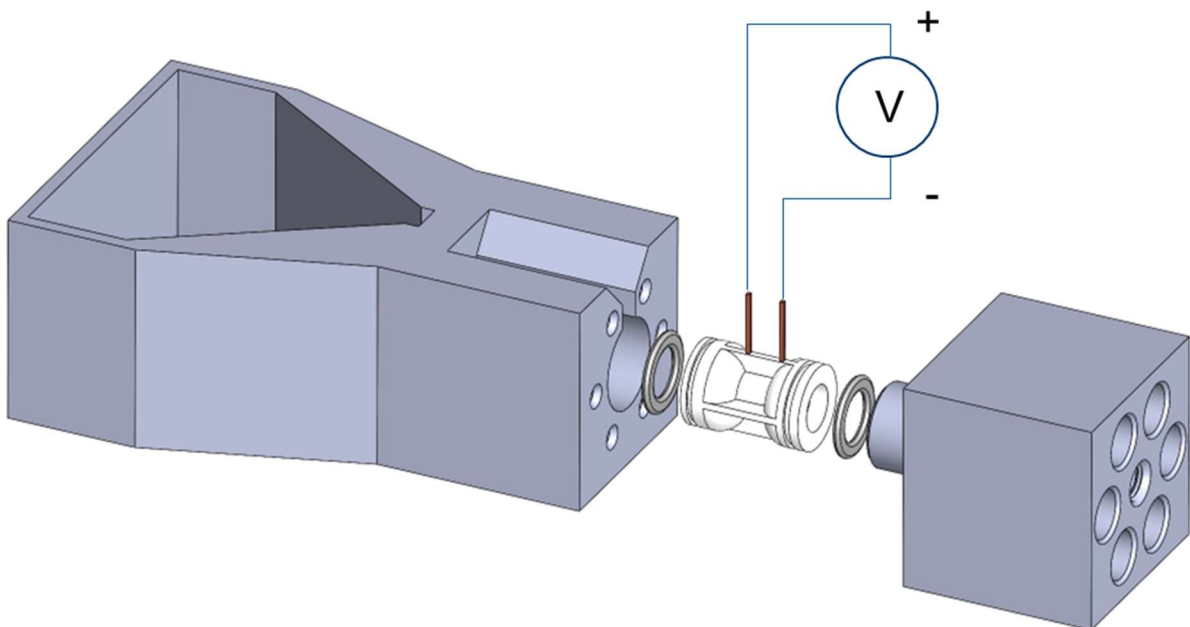


Abbildung 35: CAD Zeichnung des Halters für die weiß dargestellte elektroosmotische Pumpe.

Ziel der Vorrichtung war die feste Verbindung der Pumpe mit einem Lösemittelreservoir. Der erzeugte Fluss sollte genutzt werden, um die Probe aus einem Reservoir in das System zu überführen. Zur Verifizierung der Eignung des Pumpensystems wurde der Halter angefertigt

und die Pumpe integriert. Der experimentelle Versuchsaufbau ist in Abbildung 36 a) dargestellt.

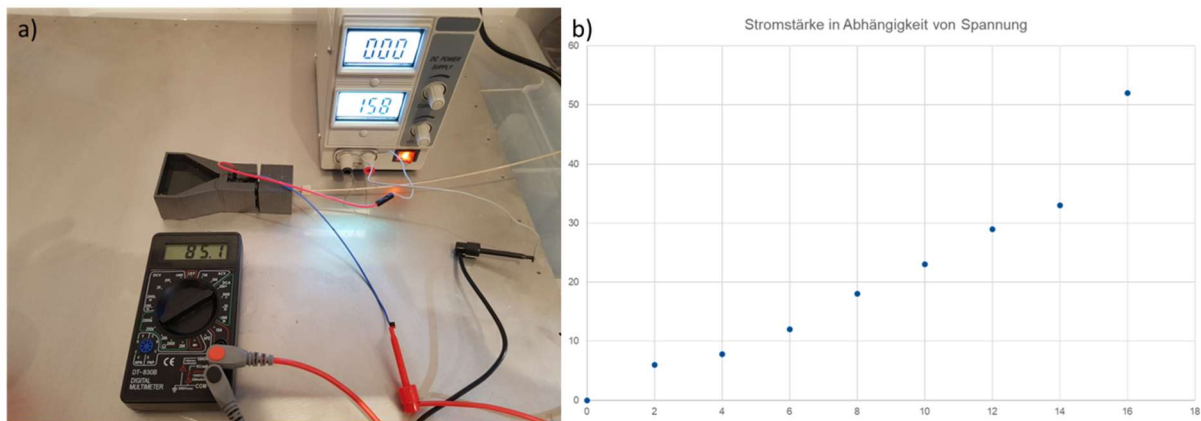


Abbildung 36: a) Versuchsaufbau zur Integration der elektroosmotischen Pumpe. b) Auftragung der Stromstärke.

Wie in Abbildung 36 b) gezeigt konnte ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Stromstärke und Spannung beobachtet werden. Dennoch konnte die Integration einer miniaturisierten elektroosmotischen Pumpe in das Gesamtsystem nicht vollständig realisiert werden. Auch bei maximaler Spannung von 150 VDC konnte kein Fluidfluss erzeugt werden. Im weiteren Projektverlauf wurde die Probeneinführung in den Demonstrator mittels einer Spritzenpumpe realisiert. Diese konnte sowohl ein Ansaugen der Probe sowie ein präzises Überführen der Probe in das System bewerkstelligen.

2.9.3 Untersuchungen zum Schwebstoffanteil in der Probe

Der eigentliche Ansatz, der im Arbeitspaket verfolgt werden sollte, war die Direktinjektion einer unfiltrierten Probe. Der Vorteil bei dieser Vorgehensweise wäre die zusätzliche Analyse der an die partikulären Bestandteile der Wasserprobe gebundenen Verbindungen. Dies ist nur möglich durch die vorgesehene Einmalverwendung der Kartuschen, da hierbei eine durch Schwebstoffe oder Partikel verursachte Anlagerung am Kartuschenkopf keine Schwierigkeiten für nachfolgende Messungen bereitet. Die wasserunlöslichen Verbindungen könnten somit direkt von dem Filterkuchen am Kartuschenkopf durch Anwendung des Lösungsmittelgradienten eluiert und analysiert werden.

Aufgrund des verwendeten Nano-HPLC Systems und des mikrogefräzten 6-Wege-Ventils konnten keine direkten Untersuchungen des Schwebstoffanteils in der Probe durchgeführt werden, da hier bereits kleinste Verunreinigen zur Beschädigung der Hardware führen. Für ungefilterte Proben muss das technische Konzept somit leicht abgewandelt und eine zusätzliche Komponente entwickelt werden. Sollte es in zukünftigen Arbeiten gelingen die Kartuschen in ausreichender Auflösung zu fertigen, kann ein Teil des Interfaces in den Kartuschenkopf integriert werden. Die notwendige Modifikation am technischen Demonstrator ist in Abbildung 37 dargestellt.

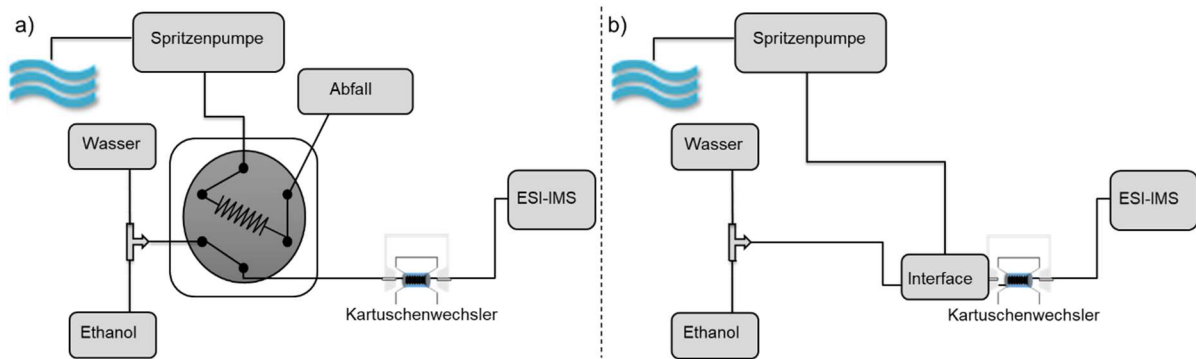


Abbildung 37: a) Schematischer Aufbau des verwendeten Ansatzes im Rahmen des Projektes. b) Alternativer schematischer Aufbau.

Ein großer Vorteil dieser Modifikation ist zudem, dass eine weitere Reduktion der Komplexität erreicht wird, wodurch sich die Anfälligkeit, vor allem für den avisierten Feldeinsatz, weiter reduziert.

2.10 Optimierung des Laboraufbaus

2.10.1 Zielstellung

Zur Optimierung des Auflösungsvermögens und der Nachweisgrenze erfolgte die Variation IMS-spezifischer Parameter, wie Driftgasfluss, Öffnungszeit des Ionentors und Driftspannung. Diese Messungen dienen zur Verifikation der Leistungsfähigkeit des Systems. Außerdem sollte der Einfluss von Störsubstanzen, wie Salzen oder Huminstoffen, mit dem optimierten Aufbau untersucht werden.

2.10.2 Einfluss des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz des Gesamtsystems

Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 2.8 wurden Untersuchungen zum Einfluss des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz des Gesamtsystems durchgeführt. Zum Vergleich des Einflusses des Nachsäulenvolumens wurden zwei UV-Detektoren verwendet. Der AZURA DAD 2.1L (DAD 1) war mit einer Nano-UV-Durchflusszelle mit einem Volumen von 6 nL ausgestattet. Die Zelle besteht aus einer einzigen durchgehenden FS-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 50 µm und einer Zelllänge von 3 mm, was ein Zellvolumen von 6 nL ergibt. Die Zelle kann mit Hilfe von Lichtwellenleitern entkoppelt und direkt hinter der HPLC-Säule platziert werden. Das Nachsäulenvolumen betrug 200 nL.

Der zweite UV-Detektor war ein 1260 Infinity II DAD WR (DAD 2) mit einem Zellvolumen von 80 nL. Der Detektor musste mit einer 400 mm x 0,05 mm dimensionierten, vorgeschrittenen Kapillare ausgestattet werden. Der Anschluss erfolgte über eine PEEKsil™-Kapillare, die durch einen speziellen konischen Schnitt ohne Totvolumen an die Zelle angeschlossen werden kann, was zu einem Gesamtnachsäulenvolumen von 865 nL führt. Der Versuchsaufbau zur Überprüfung des Einflusses des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz ist in Abbildung 38 dargestellt.

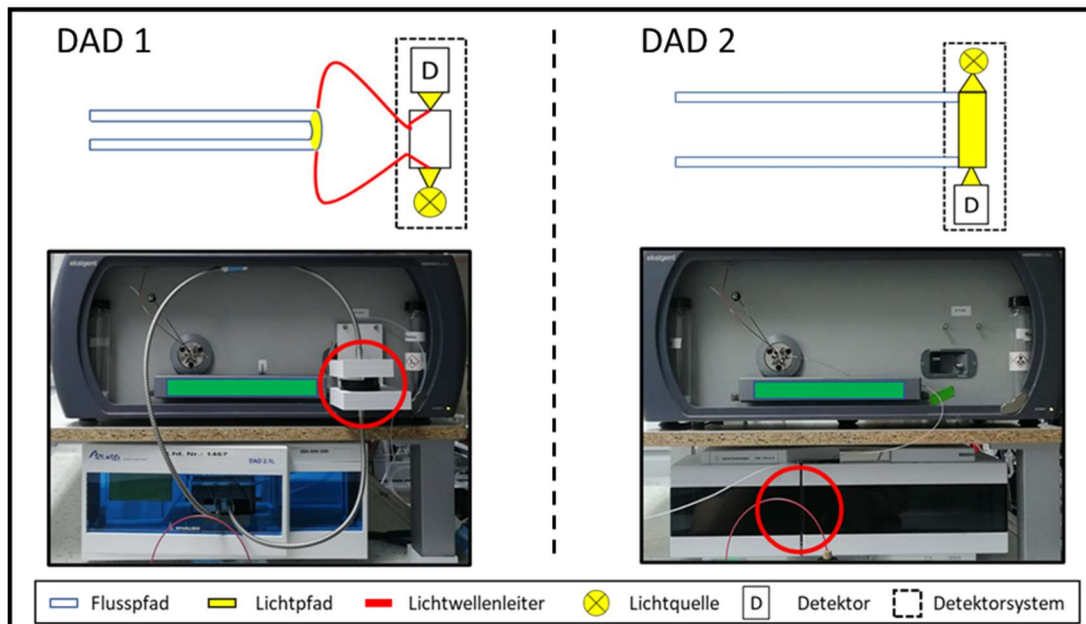


Abbildung 38: Versuchsaufbau zur Überprüfung des Einflusses des Nachsäulenvolumens auf die chromatografische Effizienz. Oben dargestellt ist der schematische Aufbau der Detektorzellen. Grün markiert ist die Position der Trennsäule. Rot eingekreist ist die Position der Detektorzelle.

Um den Einfluss des Nachsäulenvolumens zu bestimmen, wurde für beide Detektorkonzepte eine van Deemter-Analyse durchgeführt. Hierzu wurden Messungen bei verschiedenen Flussraten durchgeführt und anhand der Peakbreite (w_h) und der Retentionszeit (t_R) die Anzahl der theoretischen Böden (N) berechnet (Gleichung 4). Durch die Division der Länge der Säule (L) durch N wird der Effizienzparameter der Bodenhöhe (H) berechnet (Gleichung 5). Über die Durchflusszeit (t_0) kann mit Hilfe von Gleichung 6 die lineare Fließgeschwindigkeit (u_0) berechnet werden.

$$N = 5,54 \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2 \quad \text{Gleichung 4}$$

$$H = \frac{L}{N} \quad \text{Gleichung 5}$$

$$u_0 = \frac{L}{t_0} \quad \text{Gleichung 6}$$

Die resultierenden Plots stellen die Abhängigkeit der Bodenhöhe von der linearen Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase dar und sind in Abbildung 39 wiedergegeben.

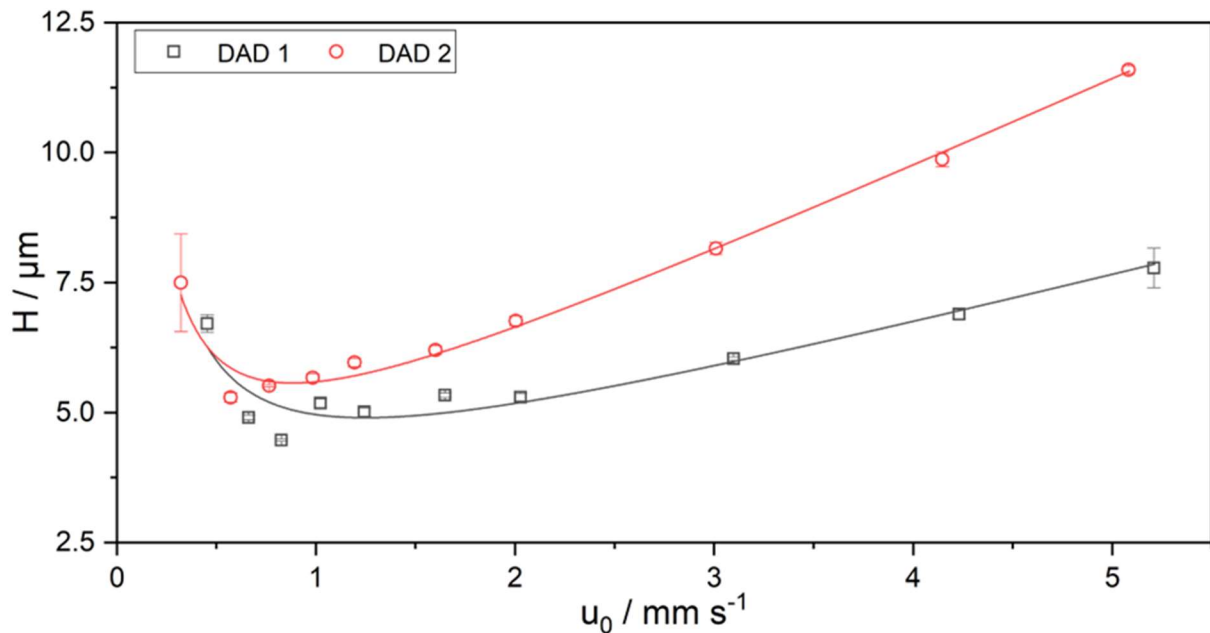


Abbildung 39: Resultierende van Deemter-Plots für Naproxen für einen Retentionsfaktor von zwei unter Verwendung einer YMC-Triart C18, 1/32", 12 nm, 1,9 μm , 50 x 0,3 mm Säule. Eluent Wasser / Acetonitril 53 / 47 % v/v.

Die Daten zeigen, dass eine signifikante Zunahme der Bandverbreiterung mit zunehmender linearer Fließgeschwindigkeit zu beobachten ist, wenn das Nachsäulenvolumen wie bei DAD 2 erhöht ist. Ein direkter Vergleich der beiden van Deemter-Kurven verdeutlicht ebenfalls, dass auch ein signifikanter Einfluss auf H_{min} beobachtet werden kann. Ein $H_{min} = 4,9 \mu\text{m}$ wurde mit dem DAD 1 erreicht. Bei Verwendung von DAD 2 wurde ein $H_{min} = 5,5 \mu\text{m}$ erreicht. Dies entspricht einem Verlust der absoluten Bodenhöhe von 12%. Auf Basis der Daten konnten die Kapillarverbindungen soweit optimiert werden, dass die beschriebenen Tailingprobleme deutlich reduziert werden konnten (vergleiche Kapitel 2.8).

2.10.3 Untersuchung verschiedener Driftröhren

Im Rahmen des Arbeitspaketes wurden IMS-Röhren in verschiedenen Dimensionen miteinander verglichen. Neben dem „Referenz“-PEEK-IMS-System wurde auch ein miniaturisiertes, kostengünstiges PEEK-IMS-System untersucht. Eine weitere Option für kompakte und kostengünstige IMS ist die Verwendung von Leiterplatten (PCB-IMS). Mit dieser Herstellungstechnik ist es auch möglich, das IMS-Design leicht zu skalieren. Ein Größenvergleich aller in diesem Projekt verwendeten Systeme ist in Abbildung 40 zu sehen.

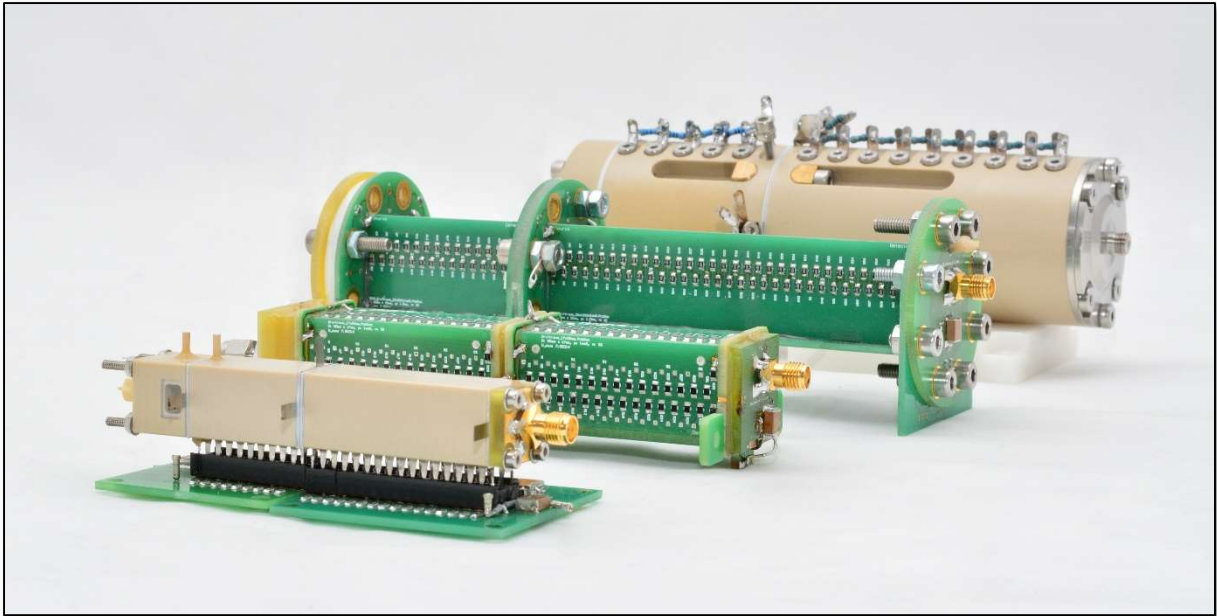


Abbildung 40: Foto der verschiedenen ESI-IMS-Systeme. Von vorne nach hinten: miniaturisiertes PEEK-IMS, miniaturisiertes, kostengünstiges PCB-IMS, kostengünstiges PCB-IMS und „Referenz“-PEEK-IMS.

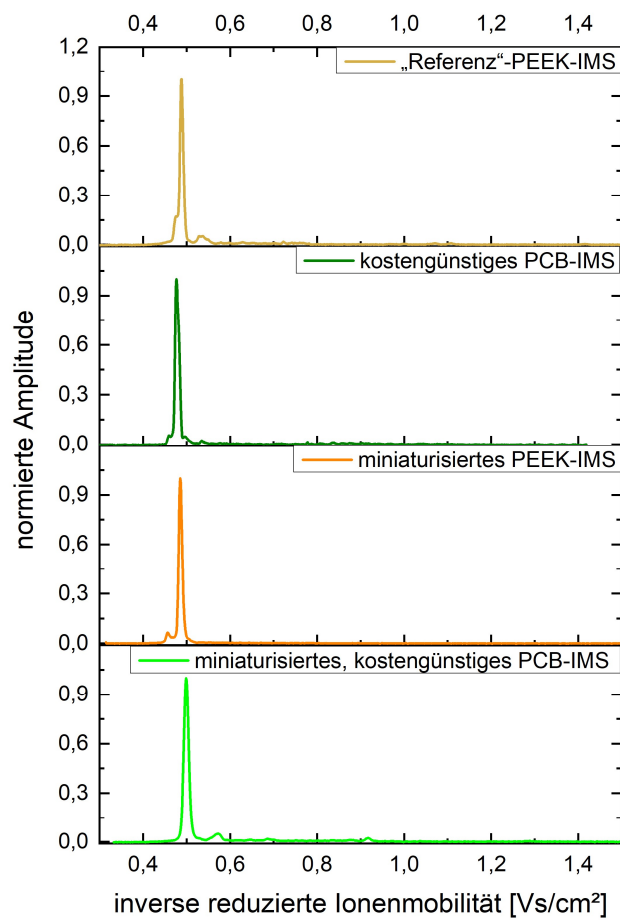


Abbildung 41: Ionenmobilitätsspektren einer 80:20 Methanol:Wasser-Mischung, gemessen mit dem „Referenz“-PEEK-IMS (ocker), dem kostengünstigen PCB-IMS (dunkelgrün), dem miniaturisierten PEEK-IMS (orange) und dem miniaturisierten, kostengünstigen PCB-IMS (hellgrün).

In einem ersten Versuchsaufbau wurde das „Referenz“-PEEK-IMS mit einem kostengünstigen PCB-IMS, einem miniaturisierten PEEK-IMS und einem miniaturisierten, kostengünstigen PCB-IMS verglichen. Wie in Abbildung 41 gezeigt, werden ähnliche Ergebnisse für ein 80:20 Methanol:Wasser-Lösungsmittelgemisch erzielt. Demnach sind alle Systeme für die Elektrosprayionisierung geeignet.

Weiterhin sind in Abbildung 42 die Ionenmobilitätsspektren von Cyprodinil, Chloridazon und Isoproturon dargestellt. Für alle Analyten ergeben sich leicht unterschiedliche Driftzeiten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein weiteres Miniaturisierungspotenzial des Systems besteht, dennoch wurden alle weiteren Untersuchungen mit dem „Referenz“-PEEK-IMS durchgeführt.

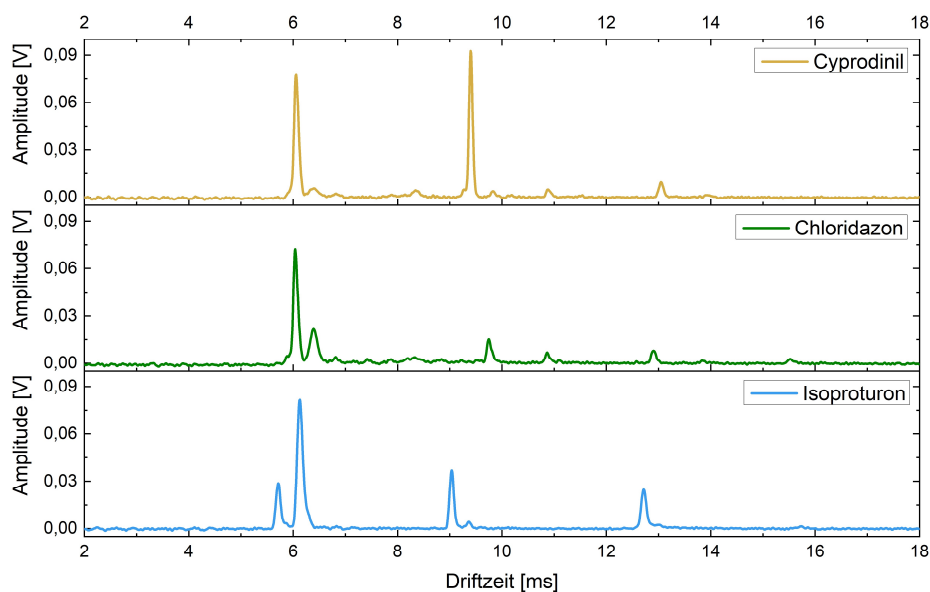


Abbildung 42 Ionenmobilitätsspektren von 10 mg/L Cyprodinil, Chloridazon und Isoproturon in 80:20 Methanol:Wasser gemessen mit dem PCB-IMS mit einer Flussrate von 1 μ L/min.

2.11 Aufbau des Nano-HPLC-ESI-IMS-Demonstrators

2.12 Zielstellung

Ziel des Arbeitspaketes war die Kopplung der im Rahmen des Projektes von beiden Forschungseinrichtungen entwickelten technischen Lösungsansätze. Hierzu wurden der Kartuschenwechsler, die Nano-HPLC und das ESI-IMS zu einem funktionsfähigen Demonstrator gekoppelt.

2.12.1 Anreicherungsexperimente auf den Trennkartuschen

In Laboruntersuchungen wurde die Online-Anreicherung auf der Trennkartusche betrachtet. Hierzu wurde eine Einzelinjektion und eine sechsfach-Injektion einer Mischung aus den Herbiziden Isoproturon und Cyprodinil vergleichend gegenübergestellt. Der verwendete Systemaufbau des technischen Demonstrators ist in Abbildung 43 gezeigt.

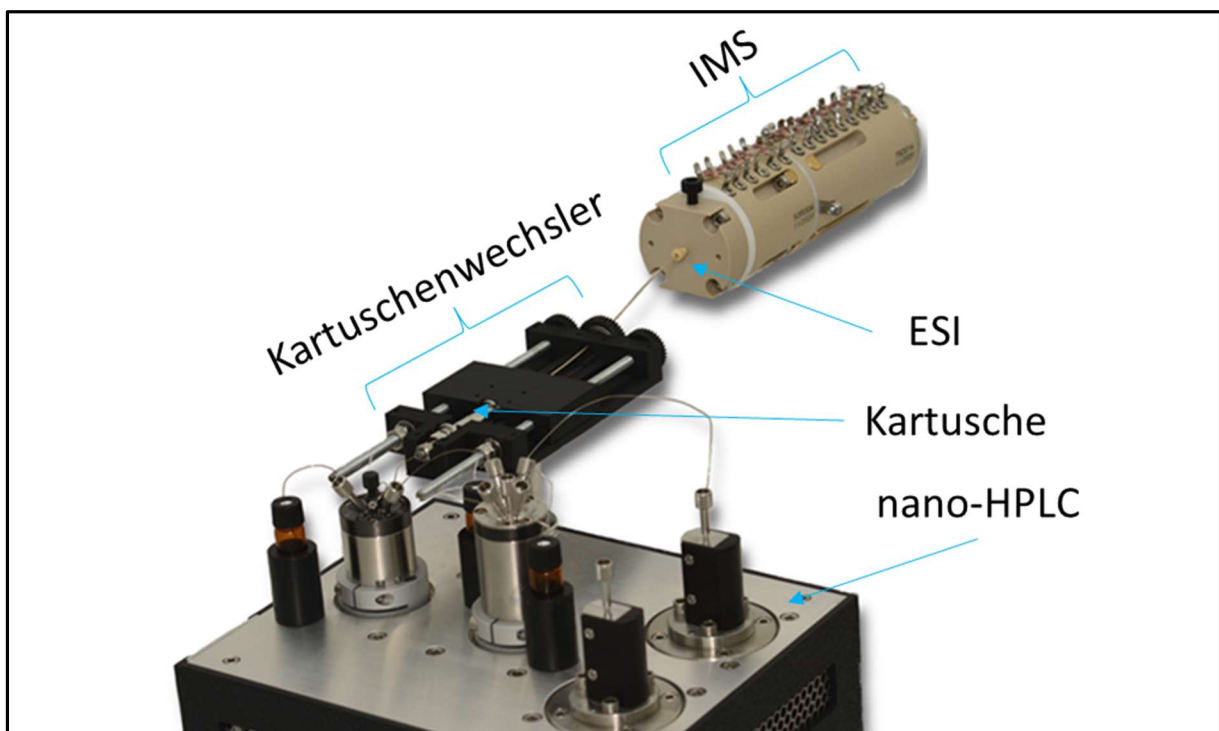


Abbildung 43: Foto des im Rahmen des Projektes entwickelten technischen Demonstrators.

Dabei stieg der Systemdruck bei höherer Flussrate und dem Einsatz der SPE-Kartusche auf den Maximalwert von 38 bar. Der Vergleich der 2D-Plots mit a) Einzelinjektion und b) sechsfacher Injektion ist in Abbildung 44 dargestellt.

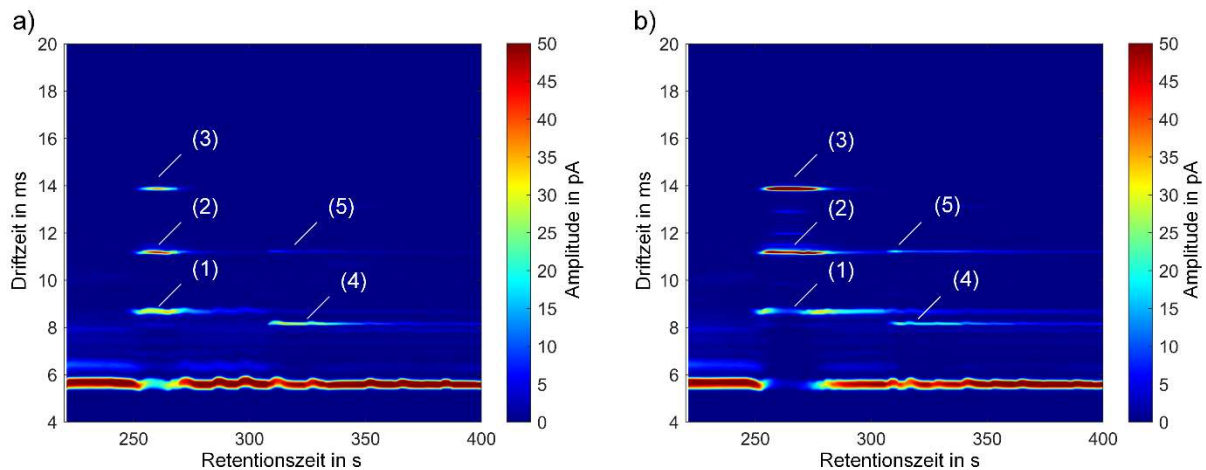


Abbildung 44: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung der Trennkartusche und einer Konzentration von je 5 mg/L Isoproturon und Cyprodinil mit a) einer Injektion, die 200 nL entspricht, und b) mit Anreicherung durch sechs Injektionen auf der Kartusche, die 1.200 nL entsprechen, mit A: Wasser und B: Ethanol als mobile Phase bei einer Flussrate von 1.800 nL/min. Im IMS bildet das Isoproturon einen Monomer-Peak (1), einen Dimer-Peak (2) sowie einen Trimer-Peak (3), und das Cyprodinil bildet einen Monomer-Peak (4) und einen Dimer-Peak (5). Nach der Injektion wird die Trennung der beiden Herbizide auf derselben Kartusche mit folgendem Gradienten durchgeführt: 0-10% B in 1 s, 60 s halten 10% B, 10-50% B in 60 s, 50-90% B in 199 s, 60 s halten 90% B, 90-10% in 90 s und 60 s halten 10% B.

Die chromatografische Auflösung für die Monomere betrug $R_{S,HPLC} = 1,7$ für die Einfachinjektion und $R_{S,HPLC} = 1,3$ für die sechsfache Injektion. Darüber hinaus weisen die Peaks in der Ionenmobilitätsdimension in beiden Fällen eine Auflösung von $R_{S,IMS} = 1,9$ auf. Des Weiteren ist der Einfluss der Online-Anreicherung deutlich sichtbar, da nach der Anreicherung vermehrt Multimere für beide Verbindungen sichtbar werden.

2.12.2 Trennung des Modellgemisches auf dem technischen Demonstrator

Das Modellgemisch der 6 Substanzen wurde mit einer Konzentration von je 50 $\mu\text{g/L}$ analysiert. Dabei wurden eine einzelne Injektion, eine fünffach-Injektion und eine zehnfach-Injektion durchgeführt und verglichen. Wie erwartet, nehmen die einzelnen Peakhöhen der Substanzen mit der Anzahl der Injektionen zu, wie in Abbildung 45 zu sehen ist. Bei der Retentionszeit von 200 s ist ein Artefakt zu erkennen, das entweder durch Säulenbluten oder durch die Bildung von hochgeladenen Lösungsmitteltröpfchen, Clustern oder einer Kombination aus beidem erklärt werden könnte.

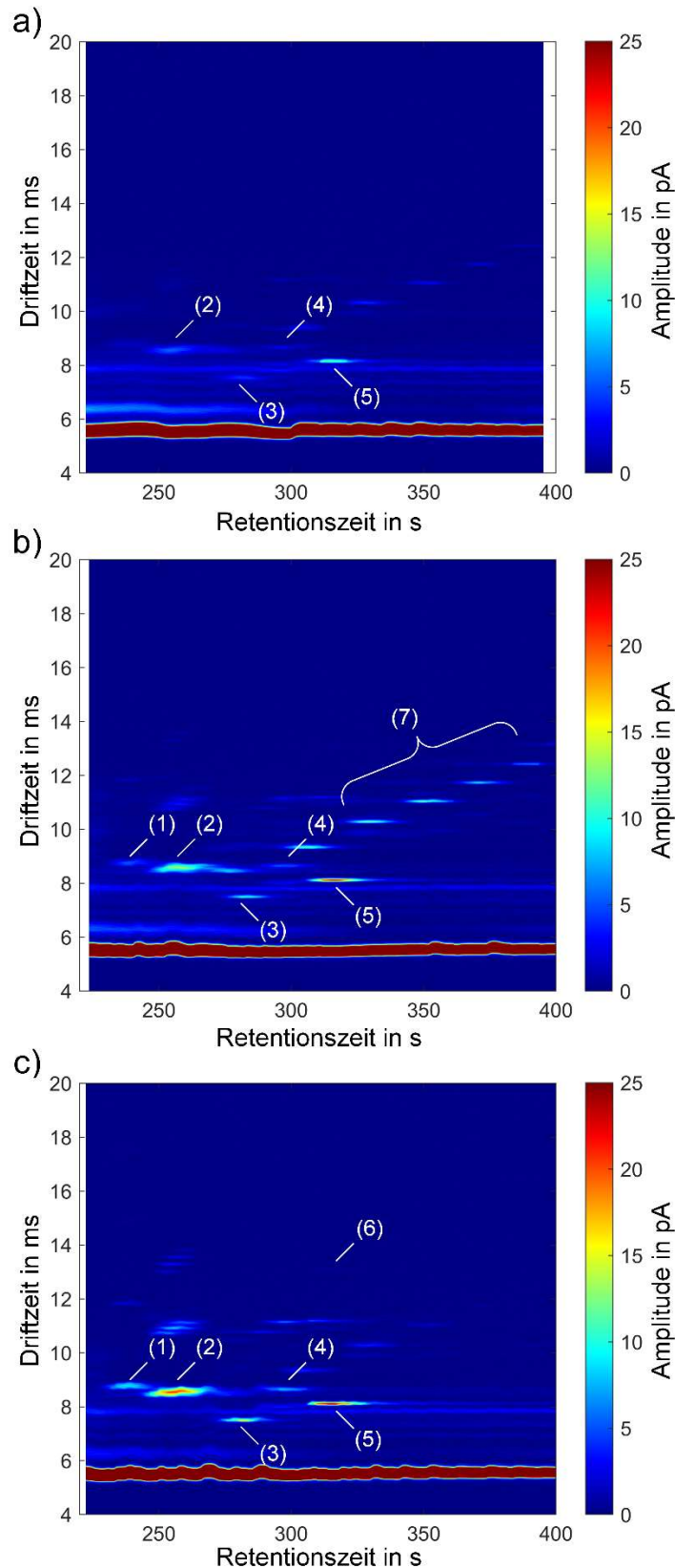


Abbildung 45: 2D-Plot (IMS-Driftzeit gegen HPLC-Retentionszeit) einer Gradiententrennung unter Verwendung der Trennkartusche 0,3 x 10 mm einer Modellmischung mit einer Konzentration von 50 µg/L für jede Verbindung von Chlortoluron (1), Isoproturon (2), Pyrimethanil (3), Mepanipyrim (4), Cyprodinil (5) und Carbamazepin (6) mit a) einer einzelnen Injektion, b) fünf Injektionen und c) mit zehn Injektionen auf der Kartusche mit Ethanol als organischer mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1.800 nL/min.

Die äquidistanten Peaks (7) quer zur Diagonalen, die in Abbildung 45 b für die fünffache Injektion deutlich zu sehen sind, werden höchstwahrscheinlich durch das Oligomer Triton verursacht. Bei den Messungen wurde jedoch nach mehreren Injektionen ein Ausbluten der Kartusche beobachtet. Dies ist auf die Druckspitzen und die daraus resultierenden Scherspannungen auf das Phasenmaterial zurückzuführen, die durch die Mehrfachinjektion verursacht werden.

Ähnlich wie bei der anfänglichen Trennung unter Verwendung der Analysensäule wird auf der Kartusche eine zufriedenstellende Trennung erzielt. Die benachbarten Peaks (1) und (2) haben eine chromatografische Auflösung von $R_{S,HPL} = 0,7$ in der chromatografischen Dimension und von $R_{S,IMS} = 1,0$ in der Ionenmobilitätsdimension bei zehnfacher Injektion. Für die Peaks (4) und (5) konnte eine Auflösung von $R_{S,HPLC} = 0,7$ und $R_{S,IMS} = 2,6$ in der chromatografischen bzw. Ionenmobilitätsdimension ermittelt werden.

2.12.3 Bestimmung der 2D Peakkapazität

Zur Berechnung der effektiven 2D-Peakkapazitäten ($^{2D}n_{eff}$) und der Orthogonalität (O) der Nano-HPLC- und IMS-Trennung wurde ein vektorbasierter Ansatz verwendet. Die Berechnung der effektiven 2D-Peakkapazität wurde unter Berücksichtigung der Monomere durchgeführt. Es ergibt sich eine Orthogonalität von $O = 0,53$ und eine effektive 2D-Peakkapazität von $^{2D}n_{eff} = 174$. Aufgrund der geringeren Ionenmobilität der Trimere und der daraus resultierenden größeren Driftzeit wird eine deutlich größere Orthogonalität von $O = 0,77$ erreicht. Dies führt zu einer höheren effektiven Peakkapazität von $^{2D}n_{eff} = 324$. Allerdings besetzen hier einzelne Substanzen mehrere Peakstellen, was natürlich die theoretische maximale Anzahl der trennbaren Verbindungen reduziert. Da nicht alle Stoffe in gleichem Maße Dimere oder Trimere bilden, ist eine Abschätzung der Reduktion kaum möglich. Wird zugrunde gelegt, dass alle Stoffe Dimere bilden, so reduziert sich die theoretische maximale Anzahl der trennbaren Verbindungen um die Hälfte und kehrt damit in den Bereich der Peakkapazität bei reiner Betrachtung der Monomere zurück. Die erhaltene Orthogonalität und die Verringerung der theoretischen maximalen Anzahl trennbarer Verbindungen durch Multimere gleichen sich also in grober Näherung weitgehend aus.

Tabelle 3: Effektive 2D-Peakkapazitäten und Orthogonalität.

Nano-HPLC-IMS	nur Monomere	inkl. Multimere
Anzahl der Analyten	6	6
2D Separationszeit	199 s	199 s
Grad der Orthogonalität	0,53	0,77
Effektive 2D-Peakkapazität	174	324*

*theoretischer Wert, die Multimere verringern diesen Wert entsprechend der Häufigkeit des Auftretens der Multimere.

3 Darstellung der durch die Förderung erzielten Ergebnisses im Einzelnen mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

3.1 Kopplung und Miniaturisierung von IMS und HPLC

Für die Realisierung eines baukleinen Nano-HPLC-ESI-IMS waren sowohl wissenschaftlich-technische als auch instrumentelle Fragestellungen rund um die Miniaturisierung von Systemkomponenten, der Kopplung der Systeme sowie die Umkehrung der elektrischen Potentiale des ESI-IMS inklusive einer hochspannungsisolierten Datenübertragung zu klären. Im Rahmen des Forschungsprojektes konnten fast alle wissenschaftlichen und technischen Problemstellungen erfolgreich gelöst werden. Für die erfolgreiche Kopplung der HPLC und der ESI-IMS wurde eine Umkehrung der elektrischen Potentiale realisiert. Dazu wurde eine ESI-Spannung von 2,7 - 3,3 kV zwischen dem Emitter und dem geerdeten Eingang der Desolvationsregion angelegt. Dies bedeutet, dass der Detektor und der Verstärker sowie der Analog-Digital-Wandler auf hohem Potential lagen. Zusätzlich wurde ein Tristate-Ionen-Shutter integriert, der größere Ionen mit geringerer Mobilität nicht diskriminiert. Dadurch war es möglich, die erzeugten Ionen aus dem Desolvationsbereich in den Driftbereich zu injizieren und höhere Intensitäten zu erreichen. Auch eine vollständig hochspannungsisolierte Datenübertragung konnte entwickelt und verwendet werden.

Zudem sollte geklärt werden wie eine Elektrosprayionisationsquelle für Wasser-Ethanol-Gemische zu konzipieren ist, um eine möglichst hohe Ionisationseffizienz zu erreichen. Auch in diesem Punkt konnte eine erfolgreiche Umsetzung gezeigt werden, die eine vollständige Eliminierung toxischer Lösemittel ermöglichte.

Anhand der verschiedenen IMS-Driftröhren in Verbindung mit dem additiv gefertigten Kartuschenwechsler konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das bereits baukleine System im Rahmen weiterer Forschungsvorhaben noch weiter miniaturisiert werden kann.

Lediglich die Einhausung der Einzelkomponenten in ein Gesamtsystem für die Feldversuche konnte im Rahmen des Projektes aus zeitlichen Gründen nicht final durchgeführt werden. So erfolgte die Tauglichkeitsprüfung des technischen Demonstrators lediglich im Laboraufbau. Dieser Sachverhalt lässt sich damit begründen, dass die verschiedenen Bauteile aufgrund der aktuell angespannten Lieferkettenproblematik nicht oder nur mit sehr langen Lieferzeiten zu beschaffen waren. Dennoch konnte erfolgreich die Funktionalität des Demonstrators dargestellt werden.

3.2 Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Kartuschen und eines Systems zum autonomen Wechsel

Ein weiteres Ziel war die Entwicklung eines Verfahrens zum Befüllen von Kartuschen. Zudem musste ein Konzept entwickelt und umgesetzt werden, das einen autonomen Wechsel der Kartuschen ermöglicht. Es ist gelungen beide Konzepte, wenn auch anders als zu Beginn des Projektes definiert, umzusetzen.

Ein Verfahren zum Packen der Kartuschen wurde erfolgreich auf Basis des Slurrypackens entwickelt, eine finale Umsetzung des Konzeptes und die Nutzung selbst gepackter Kartuschen wurde jedoch nicht weiterverfolgt, da die Auflösung des zur Verfügung stehenden 3D-Druckers zur Anfertigung der Trennkartuschenhülsen nicht ausgereicht hat. Durch Weiterentwicklung und Anpassung des Kartuschenwechslers ist es jedoch gelungen, kommerziell verfügbare Kartuschensysteme nutzbar zu machen. Dies hat den Vorteil, dass quasi alle auf dem Markt verfügbaren Trennphasen mit dem Kartuschenwechsler kompatibel sind. Dies senkt zudem das wirtschaftliche Risiko potenzieller KMU in die Weiterentwicklung des Demonstrators zu investieren.

Der Kartuschenwechsler wurde so entwickelt, dass durch eine Drehbewegung mittels Motor ein vollständiger Wechsel der Kartusche erfolgen kann. Die Verbindung der Kartusche konnte fluiddicht durchgeführt werden. Die Konzeptionierung und Funktionsweise des Wechslers wurde für den Einsatz als Feldsystem geplant. So verfügt der gesamte Kartuschenwechsler nur über ein bewegliches Bauteil, dadurch ist die Fehleranfälligkeit minimiert. Der Kartuschenwechsel kann zudem innerhalb eines Feldsystems erfolgen, ohne dass ein Öffnen des Gerätes durch den Anwender notwendig wird.

Zusammengefasst wurden damit die zur Antragsstellung definierten Zielstellungen für die Entwicklung eines autonomen Kartuschenwechslers vollständig erreicht.

3.3 Bewertung des technischen Demonstrators auf den Grundlagen der Green Analytical Chemistry

Das portable Messsystem sollte nicht nur eine kompakte Bauweise aufweisen, sondern auch durch einen geringen Ressourcenverbrauch gekennzeichnet sein. Auf toxische Lösungsmittel, die für die chromatografische Elution i. d. R. notwendig sind, sollte nach Möglichkeit komplett verzichtet werden. Vor diesem Hintergrund wurde ein Lösungsansatz verfolgt, Ethanol als Zusatz zur mobilen Phase zu verwenden. Im Rahmen der Gesamtbetrachtung wurde der aktuelle Stand des beschriebenen Systems mit dem geplanten Felddemonstrator unter Verwendung des AGREE-Tools verglichen.

Die Ergebnisse der Fallstudien mit dem Analytical GREENness-Tool (AGREE) sind in Abbildung 46 dargestellt. Für die 12 Prinzipien (p) wurde eine gleiche Gewichtung gewählt. Das Konzept des Systems basiert dabei auf der direkten Anreicherung aus Oberflächengewässern auf einer Kartusche. Darauf folgt eine zweidimensionale Trennung, die aus einer chromatografischen und einer Ionenmobilitätstrennung besteht. Der technische Demonstrator ist ein Laboraufbau und die Probenaufbereitung erfolgt durch Offline-Analyse (p. 1). Maximal können bis zu 100 µL Oberflächenwasser auf der Kartusche angereichert werden (p. 2). Die Analyse erfolgt derzeit Offline (p. 3). Es ist lediglich eine Filtration der Probe erforderlich, um Schwebstoffe zu entfernen (p. 4). Das gesamte System ist miniaturisiert, die einzelnen Komponenten sind noch nicht über eine einheitliche Software verbunden und daher nur teilweise automatisiert (p. 5). Eine Derivatisierung der Analyten ist nicht notwendig (p. 6). Der anfallende Abfall besteht nur aus dem angereicherten Probenvolumen sowie dem Gesamtvolumen an Wasser und EtOH für den Analyselauf. Insgesamt sind dies maximal 112 µL für eine einzige Analyse (p. 7). Bei den Messungen konnten sechs Komponenten in einer Gesamtlaufzeit von 400 s getrennt werden (p. 8). Der Stromverbrauch wurde für alle Komponenten einzeln ermittelt, der Gesamtverbrauch pro Probe betrug 0,04 kWh (p. 9). Alle verwendeten Lösungsmittel wurden aus konventionellen Quellen gewonnen (p. 10). Durch die Verwendung von EtOH enthält die mobile Phase kein toxisches Lösungsmittel (p. 11). EtOH gilt jedoch als leicht entzündlich (p. 12). Auf der Grundlage dieser Bewertung erreicht der Demonstrator einen Wert von 0,73, wobei 1,00 dem idealen grünen System entspricht.

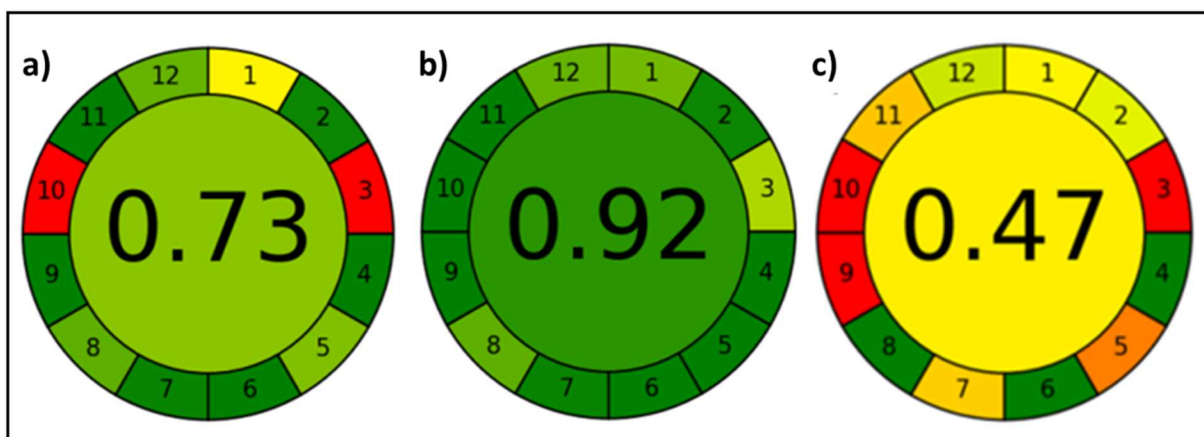


Abbildung 46: Ergebnisse der AGREE-Bewertung für a) den aktuellen Demonstrator, b) das mögliche Potenzial nach Weiterentwicklung und c) eine vergleichbare konventionelle Methode (klassische Laboranalyse).

Die einfache Bewertung des Demonstrators im Entwicklungsprozess ermöglicht eine Identifizierung von gezielten Optimierungen im Rahmen des Green Chemistry-Ansatzes und der potenziellen Weiterentwicklung in einen Prototyp. Insbesondere die Probenaufbereitung, die Gerätepositionierung und die Quelle der Reagenzien können weiter optimiert werden. Durch die Integration der Nano-UHPLC, einer Ladepumpe für die Probenanreicherung, des Kartuschenwechslers und des ESI-IMS in eine Software kann das System vollständig automatisiert werden (S. 5). Die Einhausung der Komponenten und der Betrieb des gesamten

Systems mit wiederaufladbaren Batterien machen das System mobil und ermöglichen die Durchführung der Analytik online (S. 1 und S. 3). Außerdem kann EtOH aus erneuerbaren Ressourcen gewonnen werden (S. 10). Allerdings wird Bio-EtOH derzeit nicht in dem Maße verarbeitet, dass es die gewünschte HPLC-Reinheit erreicht. Auf der Grundlage dieser Änderungen kann der Endwert auf 0,92 verbessert werden.

Um die Ergebnisse besser beurteilen zu können, wurde der entwickelte Demonstrator mit einem klassischen Laborprotokoll zur Bestimmung von 17 Analyten in Oberflächengewässern verglichen. Hier zeigt sich der deutliche Einfluss der Miniaturisierung auf die Bewertung des Gesamtkonzeptes. Es wird deutlich, dass sich vor allem die erhöhte Abfallmenge (Faktor 76), die Verwendung des giftigen ACN und der deutlich höhere Energieverbrauch eines LC-MS-Systems im Labormaßstab negativ auf die Gesamtbewertung auswirken. Für die klassische Laboranalyse wird nur ein Wert von 0,47 erreicht.

Damit lässt sich abschließend sagen, dass es vollumfänglich gelungen ist einen Demonstrator zu entwickeln, der sich durch geringen Ressourcenverbrauch und den Verzicht auf toxische Lösemittel auszeichnet. Die Nachweisgrenzen für eine direkte Injektion ins IMS liegen im Bereich von 1 µg/L bis 500 µg/L, abhängig vom Analyten und der mobilen Phase. Es wurde gezeigt, dass die Anreicherung auf der Trennkartusche funktioniert, hier dargestellt mit einem Volumen von 2 µL. Ein größeres Anreicherungs-volumen von bis zu 100 µL ist aber auch möglich. Durch die Anreicherung kann somit die angestrebte Sensitivität erreicht werden.

4 Darstellung des wissenschaftlich-technischen und wirtschaftlichen Nutzens der erzielten Ergebnisse insbesondere für KMU sowie ihres innovativen Beitrags und ihrer industriellen Anwendungsmöglichkeiten

Der in diesem Vorhaben entwickelte technische Demonstrator aus der Kopplung eines additiv gefertigten Kartuschenwechslers, Nano-HPLC und Ionenmobilitätsspektrometrie bildet die Grundlage für eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten in allen Bereichen der Life Sciences. KMU aus den Bereichen der wissenschaftlichen Gerätehersteller haben einen unmittelbaren Nutzen von den erzielten Forschungsergebnissen. Dieser leitet sich aus der Verfügbarkeit der Forschungsergebnisse ab, die die Grundlage für eine weitere Produktentwicklung bilden. Auf Basis der erzielten Ergebnisse kann abgeleitet werden, dass nicht nur die Entwicklung eines kommerziell verfügbaren Gesamtsystems relevant und von Interesse ist, sondern auch innovative technische Teillösungen zu marktfähigen Produkten geführt werden können.

Dies betrifft u. a. den Kartuschenwechsler, der im Verlauf des Projektes mittels additiver Fertigung gebaut wurde. Die additive Fertigung war zu Beginn des Projektes nicht im unmittelbaren Fokus der Forschungsaktivitäten, erweist sich jedoch für eine Vielzahl instrumentell-analytischer Fragestellungen als herausragende Technologie mit disruptivem Potenzial, das insbesondere von KMU genutzt werden kann. Mittels additiver Fertigung können zeit- und ressourceneffizient viele Entwicklungsiterationen an einem technischen Bauteil durchgeführt werden. Im Rahmen des Projektes war es auf diese Weise möglich zu demonstrieren, dass es aus marktwirtschaftlicher Betrachtungsweise sinnvoller ist, das Design des Kartuschenwechslers an bestehende Formate von kommerziell verfügbaren Festphasen-Kartuschen anzupassen. Dies erlaubt eine wesentlich höhere Entwicklungsgeschwindigkeit, ohne dass bestehende Produktlinien geändert werden müssen. Jeder Hersteller von (Online-)SPE-Kartuschen hat ein eigenes Format und besitzt spezifisches und proprietäres Know-how bez. der reproduzierbaren Befüllung der Kartuschen. Mit Hilfe des in diesem Projekt entwickelten technischen Ansatzes konnte gezeigt werden, dass additive Fertigungsverfahren geeignet sind, das Layout und spezifische Design eines flexibel adaptierbaren Kartuschenwechslers in kurzen Zeitschritten so anzupassen, dass keine Änderungen im Aufbau der Hardware der Online-SPE-Kartuschen notwendig sind. Darüber hinaus ist die hierfür notwendige Technologie ubiquitär verfügbar und aufgrund der Anwendungen im Home-Bereich extrem kostengünstig. Folglich profitieren alle KMU aus dem Bereich der Analysetechnik unmittelbar von der hier abgeleiteten Entwicklung.

Wie bereits im Projektantrag dargelegt, ergibt sich ein potenzielles Anwendungsbeispiel für das portable Messgerät aus der Aufrüstung von Abwasserbehandlungsanlagen. Laut dem

Statistischen Bundesamt sind in Deutschland ca. 9.650 öffentliche Abwasserbehandlungsanlagen in Betrieb. Davon können ca. 2.200 Anlagen zu den Größenklassen 4 und 5 eingeordnet werden. Immer mehr Abwasserbehandlungsanlagen werden in Deutschland mit einer zusätzlichen Reinigungsstufe zur Mikroschadstoffelimination ausgestattet. Derzeit finden an ca. 31 Kläranlagen in Deutschland großtechnische Untersuchungen zur Mikroschadstoffelimination statt. Das portable Messgerät kann zur Prozesskontrolle, -bewertung und -optimierung in diese bestehenden Systeme integriert werden, aber auch in neuen sowie vorhandenen Abwasserbehandlungsanlagen beispielsweise zur schnellen Erkennung von Störfällen weltweit Verwendung finden. Da die Anzahl der Anwendungsmöglichkeiten besonders vielfältig ist, resultiert auch ein entsprechend großer potentieller Nutzerkreis.

In Zeiten zunehmender Bedrohung durch z. B. terroristische Anschläge leistet das Vorhaben auch einen Beitrag, die Sicherheit und den Schutz der Bevölkerung zu gewährleisten, da das zu entwickelnde System auch im Katastrophenfall eingesetzt werden kann (z. B. Technisches Hilfswerk oder Analytische Task Force der Feuerwehren). Mit Hilfe dieses Konzeptes könnte somit eine „Kartierung“ eines Gewässersystems bez. ausgewählter Schadstoffe, die bei einem Unfall oder einer Havarie freigesetzt werden, erfolgen.

Der weitere Nutzen ergibt sich aus einer Vielzahl an innovativen Anwendungsmöglichkeiten. Diese umfassen u. a. miniaturisierte Point-of-Care Systeme, die eine Kopplung mit prozessanalytischen Verfahren erlauben. Für die biopharmazeutische Prozessentwicklung mit tierischen Zellkulturen spielt die Online-Überwachung von Prozessparametern, Substraten und Produkten eine wesentliche Rolle. Insbesondere für das Screening nach neuen Produktionsstämmen und zur Produktivitätssteigerung in Abhängigkeit verschiedener Kultivierungsbedingungen sollen zunehmend miniaturisierte Kultivierungssysteme zum Einsatz kommen. Im Vergleich zu konventionellen Rührkesselreaktoren ermöglichen diese einerseits eine Einsparung teurer Kulturmedien und Substrate, andererseits die Durchführung einer Vielzahl simultaner Kultivierungen bei geringem Platzbedarf und höherer Durchsatzrate. Aufgrund dieser Vorteile wird die Entwicklung von miniaturisierten Bioreaktoren (μ BR) in den letzten Jahren vorangetrieben. Allerdings können die entwickelten μ BR noch immer nicht alle gewünschten Anforderungen erfüllen. Die Miniaturisierung der Prozessbedingungen großtechnischer Anlagen erfolgt bisweilen zulasten der Prozesskontrolle und -steuerung. Bereits existierende μ BR (z. B. Ambr®) verfügen nur über eine eingeschränkte Kontrolle der Prozessparameter und erlauben nur bedingt die Umsetzung von Fütterungsstrategien. Darüber hinaus ist durch die sehr begrenzten Möglichkeiten der Online-Prozessanalytik ein automatisierter und parallelisierter Betrieb bei unabhängiger Variation einzelner Prozessparameter nicht gewährleistet. Ebenso ist eine zuverlässige Generierung reproduzierbarer und belastbarer experimenteller Daten in Echtzeit über einen langen

Zeitraum nicht möglich. Die geringen Systemvolumina (5-15 mL) begrenzen zudem die Möglichkeit der kontinuierlichen Analyse wichtiger Prozessparameter und der Produktqualität. Der hohe Parallelisierungsgrad und die damit einhergehende Verkürzung der Entwicklungszeiten bei der Stammevaluierung und der Upstream-Prozessentwicklung durch Verwendung miniaturisierter Systeme sind von hohem wirtschaftlichem Interesse. Gerade die Entwicklungskosten biopharmazeutischer Therapeutika sind enorm, das technische Risiko für die produzierenden Unternehmen damit sehr hoch. Eine signifikante technische Weiterentwicklung der miniaturisierten Systeme ist damit essentiell, um die Effizienz der Produktentwicklungen weiter zu steigern. Durch die vollständige Miniaturisierung, insbesondere der Detektionstechnik, kann der pharmazeutischen Industrie ein vollautomatisiertes Gesamtsystem zur Verfügung gestellt werden. Nachteile heutiger, halbautomatisierter Verfahren werden dabei überwunden und die Effizienz wird deutlich gesteigert. KMU können mittels dieser Weiterentwicklungen zu großen, etablierten Unternehmen aufschließen und technologische Rückstände mindestens kompensieren. Die additive Fertigung kann ebenfalls von KMU durchgeführt werden. Als Anwender werden mittelständische Biotech- und Pharmaunternehmen adressiert, die durch die deutliche Effizienzsteigerung in der Lage sind, ihre Betriebs- und Entwicklungskosten zu senken, um als Partner (Kontraktlabor) für pharmazeutische Großunternehmen am Standort Deutschland an Attraktivität zu gewinnen und um sich gegen Mitbewerber aus Schwellenländern behaupten zu können. Darüber hinaus profitieren nach vollständiger Umsetzung der Ergebnisse KMU entlang der gesamten Wertschöpfungskette. Hierzu zählen Anbieter für die Auftragsfertigung mittels des 3D-Drucks, kleine und mittlere Laboratorien im Bereich der Biotechnologie, Hersteller von Sensoren, Hersteller von Laborverbrauchsmaterialien und Hersteller von Analysengeräten und Produzenten von Robotiksystemen.

5 Fortgeschriebener Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

5.1 Information der Unternehmen des Projektbegleitenden Ausschusses

Die Mehrheit der im Projektbegleitenden Ausschuss vertretenen Mitglieder entstammen vorwiegend den Branchen der Analysen- und Labortechnik. Während der Projektlaufzeit wurden vier Sitzungen des Projektbegleitenden Ausschusses durchgeführt.

5.2 Vorstellung der Ergebnisse durch Publikationen, Vorträge und Posterpräsentationen

Die Vorstellung der Ergebnisse während der Projektlaufzeit erfolgte in Form von Vorträgen und Posterbeiträgen auf spezifischen deutschsprachigen Fachtagungen, Vorträgen auf internationalen Fachkonferenzen und von Publikationen von Teilergebnissen in englischsprachigen fachlektorierten Zeitschriften.

5.3 Auflistung aller durchgeführten sowie über die Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen

Die Auflistung der durchgeführten sowie über die Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen kann der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Auflistung aller durchgeführten sowie über die Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen.

Datum/Zeitraum	Bereits umgesetzte Maßnahmen	Erläuterung
16.07.2019	Erste Sitzung des PBA	Es erfolgte die Vorstellung des Projektes und erster Ergebnisse.
28.07.2019-01.08.2019	Beitrag für die Konferenz ISIMS in Hannover	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen internationalen Konferenz ISIMS in Hannover
27.02.2020	Zweite Sitzung des PBA	Diskussion aller bislang erzielten Ergebnisse.
26.11.2020	Dritte Sitzung des PBA	Diskussion aller bislang erzielten Ergebnisse.
15.03.2021-17.03.2021	Beitrag für das IMS-Anwendertreffen (online)	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen Konferenz.

14.04.2021	Beitrag für die Konferenz The Chemical Monitoring Station of the Future (online)	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen internationalen Konferenz
12.06.2021	Publikation von Teilergebnissen in der Fachzeitschrift Talanta	Veröffentlichung in fachlektorierte Zeitschrift DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122579
12.07.2021-15.07.2021	Beitrag für die Konferenz 37 th International Symposium on Microscale Separations and Bioanalysis (online)	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen internationalen Konferenz
06.12.2021-08.12.2021	Beitrag für das 15. Dresdner Sensor-Symposium	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen Konferenz. DOI: 10.5162/15dss2021/4.
15.03.2022-17.03.2022	Beitrag für das IMS Anwendertreffen	Präsentation der Ergebnisse auf der wissenschaftlichen Konferenz.
22.04.2022	Publikation von Teilergebnissen in der Fachzeitschrift Green Analytical Chemistry	Veröffentlichung in fachlektorierte Zeitschrift DOI: 10.1016/j.greeac.2022.100011
26.04.2022	Vierte Sitzung des PBA	Es erfolgte die abschließende Präsentation aller erzielten Ergebnisse.
Datum/Zeitraum	Maßnahmen nach Projektende	Erläuterung
15.06.2022	Präsentation der Ergebnisse in der Fachzeitschrift Analytical and Bioanalytical Chemistry	Veröffentlichung in fachlektorierte Zeitschrift DOI: 10.1007/s00216-022-04170-9
August 2022	Abschlussbericht online	Zugang zum Abschlussbericht über IUTA Homepage
Dezember 2022	Publikation über Print- Medien	Publikation von Teilergebnissen über das Print- und Online-Portal der GIT.
Juni 2023	HPLC 2023	Vorstellung der Projektergebnisse im Rahmen des International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques
Kontinuierlich nach Projektende	Beratung von KMU	Information von Unternehmen auch außerhalb des PA. Diese Maßnahme wird auch nach Abschluss des Vorhabens durchgeführt.

5.4 Einschätzung zur Realisierbarkeit des vorgeschlagenen und aktualisierten Transferkonzepts

In den vorangegangenen Unterkapiteln wurden die Transfermaßnahmen benannt. Die beteiligten Forschungseinrichtungen verfügen über ein großes interdisziplinäres wissenschaftliches Netzwerk und arbeiten im Rahmen von Innovationsprogrammen eng mit kleinen und mittleren Unternehmen zusammen. Aufgrund der teils langjährigen Erfahrungen und Arbeiten in Kooperation mit KMU besteht auch hier ein ausgezeichnetes Netzwerk, das einen optimalen Wissenstransfer in die Wirtschaft ermöglicht. Der intensive Gedankenaustausch zu den Projektergebnissen und die Zusammenarbeit mit Unternehmensvertretern zeigten deutlich, dass ein Interesse an der kommerziellen Verwertung besteht. Diese umfasst neben der Weiterentwicklung des Gesamtsystems auch die Weiterentwicklungen der einzelnen Bestandteile wie des Kartuschenwechslers und des ESI-IMS für zusätzliche Anwendungsfelder. Die vollständig erreichten übergeordneten Projektziele geben die Gewähr, dass mit interessierten Partnern direkt oder über eine weitere Fördermaßnahme (z. B. Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand) für einzelne Anwendungen Schritte in Richtung Marktreife gegangen werden können. Vor diesem Hintergrund wird die Realisierbarkeit des Transferkonzeptes als hoch eingestuft.

6 Verwendung der Zuwendung

6.1 Forschungsstelle 1 (IUTA e. V.)

6.1.1 Wissenschaftlich-technisches Personal (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)

Es wurden im Wesentlichen die im Antrag vorgesehenen Einsatzzeiten erbracht. Im Einzelnen erfolgten die Arbeiten der Angestellten mit wiss. Ausbildung (A) über 31,8 Personenmonate (bewilligt: 35,5 Personenmonate).

6.1.2 Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans)

Entfällt

6.1.3 Leistungen Dritter (Einzelansatz C des Finanzierungsplans)

Entfällt

6.2 Forschungsstelle 2 (LUH GEM)

6.2.1 Wissenschaftlich-technisches Personal (Einzelansatz A.1 des Finanzierungsplans)

Es wurden im Wesentlichen die im Antrag vorgesehenen Einsatzzeiten erbracht. Im Einzelnen erfolgten die Arbeiten der Angestellten mit wiss. Ausbildung (A) über 30,9 Personenmonate (bewilligt: 36 Personenmonate). Aufgrund der im Schreiben an die AiF vom 10.12.2020 dargelegten Gründe zur ausgabenneutralen Projektverlängerung konnte bei der Forschungsstelle 2 nicht wie geplant ein zweiter Mitarbeiter eingestellt werden.

6.2.2 Geräte (Einzelansatz B des Finanzierungsplans)

Entfällt

6.2.3 Leistungen Dritter (Einzelansatz C des Finanzierungsplans)

Entfällt

7 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die geleistete Arbeit entspricht in vollem Umfang dem begutachteten und bewilligten Antrag, d. h. die geleisteten Arbeiten waren notwendig und angemessen.