

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2013 (05.12.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/178479 A1

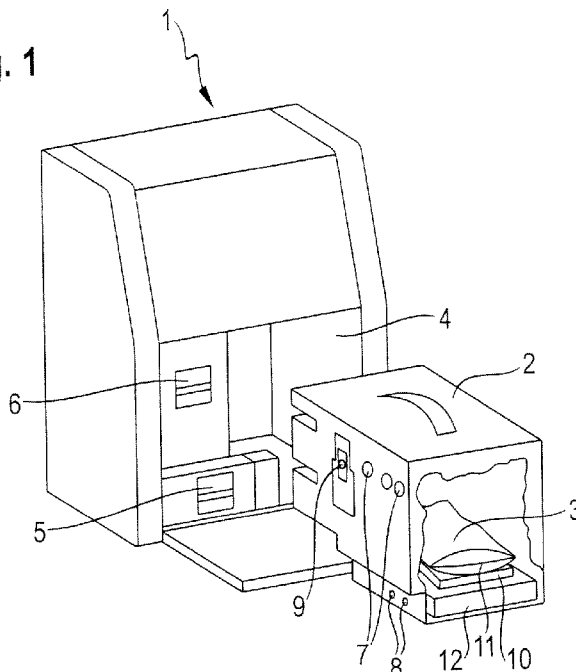
- (51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 33/49 (2006.01) *B01F 11/00* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/060173
- (22) Internationales Anmeldedatum:
16. Mai 2013 (16.05.2013)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
12170284.9 31. Mai 2012 (31.05.2012) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).
- (72) Erfinder: **PFEIFFER, Christoph**; Johann-Strauss-Gasse 7, A-2544 Leobersdorf (AT). **HOFMANN, Wolfgang**; Mitterlingweg 3, A-8055 Graz (AT). **RÜTHER, Horst**; Am Steinergrund 19, A-8047 Hart/Graz (AT).
- (74) Anwalt: **BABELUK, Michael**; Mariahilfer Gürtel 39/17, A-1150 Wien (AT).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR ACCELERATING THE EQUILIBRATION OF A LIQUID

(54) Bezeichnung : VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESCHLEUNIGUNG DER ÄQUILIBRIERUNG EINER FLÜSSIGKEIT

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a method and a device for accelerating the equilibration of a liquid, preferably a reference liquid of an analyzer, the liquid surface of which is in contact with a gas phase, comprising a cassette (2), which can be exchangeably inserted into an analyzer (1) and which holds at least one flexible, gas-tight bag (3), in which the liquid and the gas phase are accommodated. According to the invention, the cassette (2) or the analyzer (1) has at least one transmitting element (10), which can be caused to vibrate and which mechanically contacts the flexible bag (3) in order to input mechanical energy into the liquid in at least one wall region (11).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren und eine Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, vorzugsweise einer Referenzflüssigkeit eines Analysators, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, mit einer in einen Analysator (1) austauschbar einsetzbaren Kassette (2), die zumindest einen flexiblen, gasdichten Beutel (3) aufnimmt, in welchem die Flüssigkeit und die Gasphase aufgenommen sind. Erfindungsgemäß weist die Kassette (2) oder der Analysator (1) zumindest ein in eine Schwingbewegung versetzbares Geberelement (10) auf, das den flexiblen Beutel (3) zur Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit in zumindest einem Wandbereich (11) mechanisch kontaktiert.



Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Verfahren und Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, vorzugsweise einer Referenzflüssigkeit eines Analysators, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, mit einer in einen Analysator austauschbar einsetzbaren Kassette, die zumindest einen flexiblen, gasdichten Beutel aufnimmt, in welchem die Flüssigkeit und die Gasphase aufgenommen sind.

Bei der Referenzflüssigkeit handelt es sich um eine Flüssigkeit, die für die Qualitätskontrolle und zur Kalibrierung von Analysatoren, beispielsweise zur Bestimmung der Parameter pO_2 , pCO_2 , pH und ggf. weiterer Parameter von Blut-Gas-Messgeräten (Blutgasanalysatoren), verwendet werden kann, wobei die Flüssigkeit zusammen mit einer Gasphase in einem flexiblen, gasdichten Behälter eingeschlossen ist.

Unter Äquilibration bzw. Gleichgewichtseinstellung einer Flüssigkeit ist in diesem Zusammenhang die Anpassung der Konzentrationen c_i der in der Flüssigkeit gelösten Gase an die jeweiligen Partialdrücke p_i der Gase der Gasphase, nach dem Henry'schen Gesetz

$$c_i = \alpha_i * p_i$$

zu verstehen, wobei c_i die Konzentration der i^{ten} Gaskomponente in der Flüssigkeit, p_i der Partialdruck der i^{ten} Gaskomponente in der Gasphase und α_i die temperaturabhängige Henry-Konstante der i^{ten} Gaskomponente bedeuten. Im Unterschied zu den gelösten Gasen ergibt sich der temperaturabhängige Partialdruck der Flüssigkeit (z.B. H_2O) in der Gasphase durch die Clausius-Clapeyron-Gleichung. Bei einer Änderung der Partialdrücke p_i und/oder der Temperatur stellt sich ein neues Gleichgewicht ein. Der im Gasraum des verschlossenen flexiblen Behälter vorliegende Gesamtdruck p_{Gesamt} ist gleich dem Außendruck, d.h., dem barometrischen Luftdruck: $p_{Gesamt} = p_{Baro}$. Der Gesamtdruck der Gasphase ist wiederum gleich der Summe der Partialdrücke der einzelnen in der Gasphase befindlichen Gase (z.B. N_2 , O_2 , CO_2 , H_2O):

$$p_{Gesamt} = \sum p_i$$

Somit ist die Lage des Gleichgewichts und damit die Verteilung der einzelnen Gaskomponenten (z.B. O_2 , N_2 , CO_2 , H_2O) zwischen Gasphase und Flüssigkeit abhängig vom barometrischen Druck und der Temperatur. Dies gilt insbesondere für O_2 und N_2 . CO_2 reagiert in der wässrigen Lösung zu H_2CO_3 und weiter zu

HCO_3^- , CO_3^{2-} und H^+ , so dass hier noch weitere chemische Gleichgewichte eine Rolle spielen. Über die thermodynamischen Gleichgewichte des gelösten CO_2 mit HCO_3^- , CO_3^{2-} und H^+ ist indirekt auch der pH-Wert der Flüssigkeit abhängig vom $p\text{CO}_2$ der Gasphase.

Ist der flexible Behälter und die darin enthaltene Flüssigkeit in Ruhe, so ist die Kinetik der Gleichgewichtseinstellung abhängig von der Kinetik des Übertritts der einzelnen Gaskomponenten vom Gasraum in die Flüssigkeit und vice versa, sowie von der Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Gaskomponenten innerhalb der Flüssigkeit. Letzteres gilt vor allem für Gase, die unter Normalbedingungen nicht mit der Flüssigkeit reagieren (z.B. O_2 und N_2). Bei CO_2 sind darüber hinaus Reaktionen mit der wässrigen Flüssigkeit und den darin enthaltenen pH-relevanten Substanzen zu berücksichtigen.

Das thermodynamische Gleichgewicht ist dann erreicht, wenn die Verteilung jeder einzelnen Gaskomponente zwischen Gasphase und Flüssigkeit dem Henry'schen Gesetz entspricht und die Konzentration jeder einzelnen Gaskomponente bzw. deren Reaktionsprodukte im gesamten Flüssigkeitsvolumen gleichmäßig verteilt vorliegt. Eine Änderung des barometrischen Drucks, beispielsweise durch die Wetterlage, führt zu einer Änderung des Gesamtdrucks p_{Gesamt} der Gasphase im flexiblen Behälter und damit der Partialdrücke p_i der einzelnen Gase und infolge dessen zu einer Verschiebung der Gleichgewichtslage. Bedingt durch die Temperaturabhängigkeit der Henry'schen Konstante und des Gaspartialdrucks der Flüssigkeit gilt ähnliches für Temperaturänderungen. Nach jeder Änderung dieser Art findet zur Einstellung des neuen Gleichgewichts ein Massentransport (Stofftransport) statt. Die Zeit, die benötigt wird, bis der neue Gleichgewichtszustand erreicht wird, hängt von den geometrischen Verhältnissen im flexiblen Behälter und dem jeweiligen Verhältnis von Flüssigkeits- und Gasphase ab. Diese ändern sich insbesondere mit zunehmendem Verbrauch der Flüssigkeit.

Wesentliche Einflussgrößen auf die Kinetik der Gleichgewichtseinstellung sind die Fläche der Flüssigkeitsoberfläche zur Gasphase und die Länge der Diffusionsstrecken der Gaskomponenten bzw. deren Reaktionsprodukte im Flüssigkeitsvolumen.

DEFINITIONEN:

Analyt

Der Analyt oder die Analyte sind die im Probenmedium - beispielsweise Blut, Blutplasma, Blutserum oder eine sonstige Körperflüssigkeit - enthaltenen Stoffe, über deren Vorhandensein und/oder Konzentration bei der Analyse

(Messung) des Probenmediums mit einem Analysator eine Aussage getroffen werden soll. Analyte sind beispielsweise O_2 , CO_2 und der pH-Wert.

Analysator bzw. pH/Blutgasanalysator

In einer einfachen Ausführung misst ein (automatischer) pH/Blutgas-Analysator den Sauerstoffpartialdruck (pO_2), den Partialdruck des Kohlendioxids (pCO_2), den pH-Wert und gegebenenfalls den barometrischen Druck mit Hilfe von Sensoren. Die komplette Messung dauert bei einem Probevolumen von 50-100 μ l Vollblut in der Regel ca. 30-60 Sekunden. Manche pH/Blutgasanalysatoren messen als zusätzliche Analyten auch die Blutelektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-), gewisse Metabolite (Glucose, Lactat, Harnstoff und Kreatinin) und die Hämoglobinwerte und berechnen weitere, davon abgeleitete Parameter.

Sensoren

Die Messungen erfolgen allgemein in austauschbaren Messkammern, die mit elektrochemischen (Elektroden) und/oder optischen (Optoden) sensorischen Elementen ausgestattet sind. Weiters werden hier auch photometrische/spektroskopische Methoden eingesetzt, wobei die optischen Eigenschaften der zu bestimmenden Probe oder Farbreaktionen zum Nachweis verwendet werden.

Äquilibrierung (Gleichgewichtseinstellung)

Synonyme/engl.: equilibration

Unter Äquilibrierung wird hier die Einstellung des Gleichgewichts zwischen einer Flüssigkeit und einer damit in direktem Kontakt stehenden Gasphase verstanden, wobei die Gasphase mehrere Gase enthalten kann. Im Gleichgewicht ist der Nettomassentransport zwischen Gasphase und Flüssigkeit Null, und die einzelnen Gaskomponenten sowie deren allfällige Reaktionsprodukte sind in der Flüssigkeitsphase im Wesentlichen gleichmäßig verteilt.

Kalibrierflüssigkeit

Synonyme/engl.: Kalibrierflüssigkeit, Kalibriermedium, calibration liquid, reference liquid/solution, reference material

Es handelt sich hierbei um wässrige Flüssigkeiten mit bekannten, unterschiedlichen, im Erwartungsbereich der Messgröße verteilten Konzentrationen eines oder mehrerer Analyte. Kalibrierflüssigkeiten werden zur Kalibration der einzelnen Sensoren verwendet. Kalibrierflüssigkeiten sind beispielsweise aus der US 4,116,336 (Radiometer) bekannt.

Kontrollflüssigkeit

Synonyme/engl.: Kontrollflüssigkeit, QC-Flüssigkeit, QC-liquid, control liquid/-solution

Es handelt sich hierbei – ebenso wie bei den Kalibrierflüssigkeiten – um wässrige Flüssigkeiten mit bekannten, unterschiedlichen, im Erwartungsbereich der Messgröße verteilten Konzentrationen eines oder mehrerer Analyte. Kontrollflüssigkeiten werden zur Überprüfung des Meßsystems und/oder einzelner Sensoren verwendet. Derartige Flüssigkeiten sind beispielsweise aus der US 4,116,336 (Radiometer) bekannt.

Referenzflüssigkeit

Im Folgenden werden Kalibrier- und Kontrollflüssigkeiten unter dem Begriff Referenzflüssigkeit zusammengefasst, insofern auf beide Prozesse (Kalibration und Kontrolle) Bezug genommen wird. Kalibrier- und Kontrollflüssigkeiten können im Wesentlichen ident zusammengesetzt sein. Ihre Anwendung ist jedoch eine unterschiedliche. Aus technischen und regulatorischen Gründen macht es keinen Sinn, eine Kalibration und anschließend eine Kontrolle des so kalibrierten Sensors mit ein und derselben Flüssigkeit durchzuführen. Bei dieser Vorgangsweise können in der Regel allfällige Fehler (z.B. fehlerhafte Flüssigkeitszusammensetzung, falsche Parameterwerte, Sensorfehler, Systemfehler, etc.) nicht erkannt werden.

Kalibration

Synonyme/engl.: calibration; referencing

Die (anwenderseitige) Kalibration ist das Verfahren zur Ermittlung der Kennlinie der einzelnen Sensoren in Form von Kennlinienparametern. Bei der Kalibration eines Sensors wird dieser mit verschiedenen Kalibriermedien in Kontakt gebracht, welche den Analyten in unterschiedlichen bekannten Konzentrationen enthalten.

Im Wesentlichen wird zur Ermittlung der Kennlinie das Signal des Sensors mit einer Reihe von wässrigen Kalibriermedien bekannter, unterschiedlicher, im Erwartungsbereich der Messgröße verteilten Konzentrationen des zu bestimmenden Analyten gemessen. Mit Hilfe der gewonnenen Kalibrierwerte werden die Parameter der Kennlinie bestimmt (beispielsweise Offset, Steigung, Signalhub, etc.).

Kontrollmessung

Synonyme/engl.: QC, quality control,

Bei der Kontrollmessung, genauer Qualitätskontrolle (QC-Messung) werden die Sensoren des Analysators mit einer oder mehreren Kontrollflüssigkeiten in Kontakt gebracht, welche den/die Analyte mit bekannten Istwerten enthalten. Mit den bei der Kontrollmessung erhobenen Istwerten, wird die Performance der Sensoren und des Systems überwacht. Dabei werden Soll- und Istwerte verglichen, wonach in Abhängigkeit der Differenzwerte bestimmte Folgemaßnahmen (corrective actions) ergriffen werden, beispielsweise Freigabe der Probemessung, Kalibration, Überprüfung des Systems, Ersetzen von Komponenten etc.

Die Kalibration von Blutgasanalysatoren bzw. deren Sensoren erfolgt in vorbestimmten Zeitintervallen mit Kalibrierflüssigkeiten, die in austauschbaren Gebinden im Analysator vorliegen. Im Allgemeinen erlaubt die in diesen Gebinden vorliegende Flüssigkeitsmenge eine Vielzahl an Kalibriermessungen.

Qualitätskontrollen für Blutgasanalysatoren sehen die regelmäßige Messung von Kontrollflüssigkeiten vor. Durch Vergleich der aktuell erfassten Messwerte für die Analyte O₂, CO₂ und pH und ggf. weiterer Analyte mit den Zielwerten der Kontrollflüssigkeiten wird die Qualität der Sensoren und des Messsystems bewertet. Im Allgemeinen wird für jede Qualitätskontrollmessung eine Ampulle mit Kontrollflüssigkeit verbraucht. Qualitätskontrollmessungen sind dementsprechend kostenintensiv. Der Einsatz von Gebinden, aus denen mehrfach Kontrollflüssigkeit angesaugt und vermessen wird, ist daher wünschenswert.

Obwohl bei der Kalibration bzw. Kontrollmessung einzig die Analytwerte der Kalibrier- bzw. Kontrollflüssigkeiten relevant sind, kommt dem Konzept der Bereitstellung dieser Flüssigkeiten entscheidende Bedeutung zu. Dies gilt im besonderen Maße für die Analytwerte in der Blutgasanalyse, da diesen die Konzentrationen von in der Flüssigkeit gelösten Gasen (CO₂, O₂) zugrunde liegen. Wie oben beschrieben, unterliegen die in der Flüssigkeit gelösten Gase einem Austausch mit der in Kontakt stehenden Gasphase gemäß dem Henry'schen Gesetz. Eine in nicht gasdicht verschlossenen und damit mit der Atmosphäre in Kontakt stehenden Gebinden bereitgestellte Referenzflüssigkeit verändert daher die Analytwerte für die Messparameter unausweichlich mit der Zeit.

Zur Überwindung dieser Problematik offenbart die US 3,681,255 (Wilfore) und die US 4,871,439 (Enzer) Konzepte mit "Headspace-freien" Beuteln zur Aufbewahrung von Kalibrier- und Kontrollflüssigkeiten. Dabei werden die Flüssigkeiten in gasdichten, flexiblen Beuteln ohne Gasphase und unter Vermeidung von Gas-

blasen abgefüllt. Ein Austausch von in der Flüssigkeit gelösten Gasen mit einer Gasphase ist damit unterbunden. Auch die mehrfache Entnahme von großen Flüssigkeitsmengen über die Zeit im Betrieb stellt kein Problem dar, da die Beutel über Schläuche mit der Fluidik des Analysators verbunden sind und die sukzessive Flüssigkeitsentnahme lediglich eine Volumenverkleinerung der flexiblen Beutel bewirkt.

Nachteilig wirkt sich bei diesem Konzept insbesondere die ungenügende Stabilisierung von Sauerstoff aus. Da dieser nur in geringer Menge in der wässrigen Flüssigkeit gelöst ist, bewirkt eine geringfügige Abnahme von Sauerstoff in der Flüssigkeit eine starke Änderung des Analytwertes für den Blutgasparameter pO_2 , so dass ein über die Lagerung des Gebindes stabiler bzw. voraussagbarer Zielwert für diesen Parameter nicht gewährleistet werden kann. Der Abbau geringer Sauerstoffmengen in der Lösung erfolgt beispielsweise durch Reaktion von Sauerstoff entweder mit dem Folienmaterial oder aber durch weitere in der Flüssigkeit enthaltene Substanzen, mit denen der Sauerstoff über die Zeit reagiert. Eine weitere Quelle für Änderungen des Sauerstoffgehalts ist die langsame Diffusion durch Nahtstellen des Gebindes.

Konzepte zur Stabilisierung von Sauerstoff in Headspace-freien Beuteln sind in der US 4,116,336 (Radiometer), US 5,780,302 (Chiron), US 7,378,006 (Instrumentation Laboratory) beschrieben.

Die US 5,780,302 beschreibt eine Methode zur Stabilisierung des O_2 durch Verpacken der Lösung in einem Gebinde bestehend aus einem Laminat. Das Laminat besteht aus a) einer inneren Schicht (head sealable polymer consisting polypropylene), b) einer mittleren Schicht (aluminum), c) einer äußeren Schicht (polyester nylon and a lacquer coating) und d) einem access device welches sich komplett innerhalb des Gebindes befindet.

Die US 7,378,006 offenbart zur Stabilisierung der pO_2 -Werte den Zusatz von Cholin zur Flüssigkeit.

Die US 6,405,872 (Roche) schlägt für die Mehrfachentnahme tonometrierter, mit Gas äquilibrierter Flüssigkeiten gasdichte flexible Behälter mit einer Gasphase als Gasreservoir zur Stabilisierung der Gaswerte vor. Dabei ist das Gebinde mit einer Leitung an die Fluidik des Analysators angeschlossen. Nachteilig bei diesem Konzept ist jedoch, dass abhängig von der Größe des Gebindes und bedingt durch die oben beschriebenen physikalischen Gegebenheiten die (erneute) Gleichgewichtseinstellung nach raschen Temperatur- und Druckänderungen nur langsam über mehrere Stunden erfolgt.

Ein Konzept zur Stabilisierung von Sauerstoff in Kontrollflüssigkeiten, die in Glasampullen vorliegen, stellt der Kontakt der Flüssigkeit zu einer Gasphase innerhalb der Glasampulle dar. Die große Menge an Sauerstoff in der Gasphase stabilisiert den im Vergleich zur Gasphase deutlich niedrigeren und damit empfindlichen Sauerstoffgehalt einer rein wässrigen oder salzhaltigen Kontrollflüssigkeit. Ein Nachteil einer solchen Gasphase ist, dass aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Henry-Konstante eine Temperatursensitivität des Sauerstoffgehalts der Lösung in Kauf genommen werden muss. Die Gleichgewichtsverteilung der einzelnen Komponenten zwischen Gasphase und Lösung bei verschiedenen Temperaturen sind bei kleinen Volumina in Glasampullen berechenbar und auch experimentell zugänglich. Aufgrund der Gleichgewichtsverteilung können Zielwerte für die Blutgasparameter vorausgesagt werden. In den bekannten Ampullen liegen etwa gleiche Volumina an Flüssigkeit und Gas vor und es existiert eine, bezogen auf das Volumen der Flüssigkeit relativ große Phasengrenzfläche, die zudem aufgrund der Starrheit der aufrecht stehenden Glasampulle immer konstant ist. Auch bei sich ändernder Temperatur ist damit eine ausreichende Voraussagbarkeit der effektiven Gaswerte gegeben. Der Einsatz von Ampullen hat den wirtschaftlichen Nachteil, dass für jede QC- oder Kontroll-Messung eigens eine Ampulle verbraucht wird, da sich nach dem Öffnen die Gaswerte durch Gasaustausch mit der umgebenden Atmosphäre rasch verstellen.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der oben erwähnten kleineren, starren Ampulle mit ca. 1-2 ml Inhalt, stellt sich das Verteilungsgleichgewicht bei größeren Flüssigkeitsmengen erst nach mehreren Stunden ein. Bei einer Flüssigkeitsmenge von 150 ml bis 300 ml und einer Oberfläche von 15 cm^2 (und somit einer Höhe der Flüssigkeitssäule von 10-20 cm) liegt die Äquilibrierungszeit oder auch Angleichzeit, also die Zeit, die infolge einer relativ schnellen Temperatur- oder Druckveränderung notwendig ist, die Gaskonzentrationen innerhalb der Flüssigkeit mit genügender Genauigkeit homogen (verteilt) einzustellen, bei ca. 36 Stunden. Insbesondere nach dem Einsetzen eines neuen Gebindes mit Referenzflüssigkeiten in den Analysator oder nach längeren Standzeiten des Analysators bei unklaren Temperaturverhältnissen, kommt es daher zu Verzögerungen der Betriebsfähigkeit oder zu Messfehlern.

Für Kalibrier- und Kontrollflüssigkeiten (Referenzflüssigkeiten) bieten sich im Analysator austauschbare Kassetten mit einem oder mehreren gasdichten flexiblen Behältern, z.B. Beutel aus gasundurchlässigem Folienmaterial an.

Hierbei ist es notwendig, den in der Flüssigkeit gelösten Sauerstoff, der als Vorgabewert bzw. Analyt für den in der Kalibrier- bzw. Kontrollflüssigkeit vorhandenen Parameter Sauerstoffpartialdruck (pO_2) dient, zu stabilisieren.

Dafür bietet sich, wie oben erwähnt, der Einschluss eines Gasraumes (head space) im Beutel an. Die große Menge an Sauerstoff in der Gasphase stabilisiert den im Vergleich zur Gasphase deutlich niedrigeren und damit empfindlichen Sauerstoffgehalt einer rein wässrigen oder salzhaltigen Kontrollflüssigkeit, allerdings muss aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Henry-Konstante eine Temperatursensitivität des Sauerstoffgehalts der Lösung in Kauf genommen werden. Dem steht jedoch entgegen, dass der Gasaustausch zwischen wässriger Lösung und Gasphase rein diffusionsvermittelt ist, und sich, im Gegensatz zu den Verhältnissen in der oben erwähnten kleineren Ampulle, die Gleichgewichtszustände erst nach mehreren Stunden einstellen.

Flexible Behälter sind beispielsweise die in der US 6,405,872 beschriebenen Beutel. Diese bestehen aus einem mehrlagigen, gasdichten Folienmaterial, das an den Rändern verschweißt ist. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass beispielsweise mit einem handelsüblichen einfachen Aluminium-Laminat mit Polyethylen-Beschichtung sehr gute Lagerstabilitäten für die abgefüllten Referenzflüssigkeiten erzielt werden können.

Ein erster Volumenanteil im flexiblen Beutel gemäß US 6,405,872 wird von der tonometrierten Flüssigkeit beansprucht, welche zumindest eine gelöste Gaskomponente enthält. Weiters ist im flexiblen Beutel eine einen zweiten Volumenanteil beanspruchende Gasphase vorgesehen, welche zumindest die in der Flüssigkeit gelöste Gaskomponente enthält. Die Gasphase ist von der Flüssigkeit durch deren Flüssigkeitsoberfläche getrennt, die als Austauschfläche wirkt. Da das Volumen der Flüssigkeit und das Volumen der Gasphase in Summe kleiner als das maximale Füllvolumen des flexiblen Behälters ist, entspricht der Innendruck im Behälter dem atmosphärischen Außendruck, selbst dann, wenn (innerhalb vorgegebener Grenzen) Temperatur- und Druckänderungen auftreten.

Zur Entnahme der Flüssigkeit aus dem flexiblen Beutel kann gemäß EP 2 077 452 B1 direkt bei der Einmündung der jeweiligen Anschlussleitung in den Beutel ein vom Analysator ansteuerbares Mehrwegeventil mit zumindest zwei Ventilstellungen angeordnet sein, wobei die erste Ventilstellung eine Fluidverbindung zwischen der Anschlussleitung und dem flexiblen Beutel herstellt und die zweite Ventilstellung den flexiblen Beutel verschließt und eine Fluidverbindung zwischen einer Belüftungsquelle, vorzugsweise der Umgebungsluft, und der Anschlussleitung herstellt.

Aus der US 7,188,993 B1 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zur resonanten Vibrationsmischung von Flüssigkeiten, festen Partikeln und/oder Gasen bekannt. Die Vorrichtung weist in einem festen Gehäuse drei unabhängig voneinander bewegbare, mit Federsystemen verbundene Massen auf, wobei eine dieser Massen, die Oszillatormasse, von einem Elektromotor in Schwingung versetzt wird. Eine

Mischkammer, welche die zu mischenden Substanzen aufnimmt, ist mit einer der beiden anderen Massen fest verbunden. Ein Ausführungsbeispiel beschreibt die Anwendung der Vorrichtung auf eine Mischung aus einer Flüssigkeit und einem Gas zur Herstellung von 'gasified media', in welchem das Gas in Form kleinster Gasblasen (micro sized bubbles) für längere Zeit in die Flüssigkeit eingelagert bleibt. Aufgrund der Blasenbildung in der Flüssigkeit sind derartige Verfahren zur Beschleunigung der Äquilibration von Referenzflüssigkeiten eines Analysators nicht geeignet.

Aus der US 2011/0065084 A1 ist ein System und ein Verfahren zur Messung und Regelung von Sauerstoff in einem starrwandigen Kulturgefäß bekannt, das Zellen in einem Kulturmedium und darüber eine Gasphase enthält. An der Innenwand des Kulturgefäßes ist ein mit dem Kulturmedium in Kontakt stehender optischer Sauerstoffsensor befestigt, der von außen mit einer Lichtquelle angeregt und von einem Fotodetektor überwacht wird, dessen Signal einer Steuereinheit zugeführt wird. Weiters ist an der Außenwand des Kulturgefäßes ein Schwingungsmischer befestigt, der basierend auf dem Feedback des Sauerstoffsensors Schwingungsenergie an das starrwandige Kulturgefäß abgibt, um den Sauerstofftransport zu erhöhen und eine rasche Gleichgewichtseinstellung zwischen dem Kulturmedium und der Gasphase herzustellen.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, vorzugsweise einer Referenzflüssigkeit eines Analysators, vorzuschlagen, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase (beispielsweise als Reservoir für O₂, welches gelöst in der wässrigen Lösung nur in deutlich geringeren Konzentrationen vorhanden ist) in Kontakt steht, wobei die Flüssigkeit samt Gasphase in einem flexiblen Beutel vorliegt, und wobei ein oder mehrere Beutel vorzugsweise in einer in einen Analysator (austauschbar) einsetzbaren Kassette vorliegen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass die Energie einer mechanischen Schwingung eines Geberelements in die im flexiblen Beutel vorliegende Flüssigkeit eingetragen wird, wobei die Eintragung der mechanischen Energie über zumindest einen mit dem Geberelement in Kontakt stehenden Wandbereich des flexiblen Beutels erfolgt. Durch die erfindungsgemäße Maßnahme wird die Äquilibrationszeit der Gaswerte bzw. der davon abhängigen Werte der einzelnen Referenzflüssigkeiten wesentlich verkürzt, so dass der Messbetrieb deutlich beschleunigt werden kann.

Bevorzugt erfolgt die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit nach dem Einsetzen einer neuen Kassette in den Analysator bzw. nach einer längeren Standzeit des Analysators und vor der jeweiligen Entnahme von Flüssigkeit aus dem flexiblen Beutel. So ist bei jeder Entnahme von Kalibrations- oder Kontroll-

flüssigkeit garantiert, dass die Gaswerte mit hinreichender Genauigkeit eingestellt sind. Unter einer längeren Standzeit (die seit der letzten Entnahme von Flüssigkeit aus dem jeweiligen Beutel vergangene Zeit) sind insbesondere Standzeiten von mehr als einer Stunde zu verstehen.

Alternativ erfolgt die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit nach signifikanten Druck- oder Temperaturänderungen am Aufstellungs- oder Betriebsort des Analysators. Unter einer signifikanten Druckänderung versteht man beispielsweise die Zu- oder Abnahme des äußeren Luftdrucks um 10 mbar, vorzugsweise 20 mbar, vorzugsweise 30 mbar oder mehr. Unter einer signifikanten Temperaturänderung versteht man beispielsweise die Zu- oder Abnahme der Umgebungstemperatur am Aufstellungs- oder Betriebsort um 1°C, vorzugsweise 2°C, vorzugsweise 3°C oder mehr.

Eine Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist insbesondere dann vorgesehen, wie eine solche Druck- oder Temperaturänderung relativ rasch erfolgt, beispielsweise innerhalb eines Zeitraums von 12h.

Erfindungsgemäß werden bevorzugt mechanische Schwingungen in einem Frequenzbereich von Infraschall (ca. 1 Hz) bis 500 Hz, vorzugsweise von 25 Hz bis 50 Hz, mit einer Amplitude von 0,5 mm bis 5 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 3 mm, eingekoppelt.

Besonders gute Ergebnisse können erzielt werden, wenn die mechanische Energie in Form von trapez- oder sägezahnförmigen Schwingungen, vorzugsweise mit steilen Flanken, oder als periodische Stoßwelle eingekoppelt wird.

Insbesondere soll darauf geachtet werden, dass die Einkopplung der mechanischen Schwingung unter Vermeidung einer resonanten Anregung erfolgt.

Eine resonante Anregung des Systems erzeugt an der Phasengrenzfläche Oberflächenwellen. Diese Eigenschaft vergrößert die Phasengrenzfläche, führt aber nicht zur erwünschten Vermengung in der flüssigen Phase. Bei Resonanz wird weiter die Auslenkung des Systems so vergrößert, dass sich die flüssige Phase mit dem Gasraum vermischt. Dies führt zu ungewollten Gaseinschlüssen (Bläschen) in der flüssigen Phase.

Eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, zeichnet sich dadurch aus, dass die Kassette zumindest ein in eine Schwingbewegung versetzbares Gebelement aufweist, das den flexiblen Beutel in zumindest einem Wandbereich mechanisch kontaktiert.

In einer alternativen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, kann das Geberelement auch analysatorseitig vorliegen und die Kassette weist einen Eingriffsbereich (z.B. eine entsprechende Öffnung im Kassettenboden) auf, durch welchen das analysatorseitige Geberelement mit dem in der Kassette enthaltenen flexiblen Beutel in Kontakt bringbar ist.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von zum Teil schematischen Darstellungen näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 einen Analysator mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung in einer Flüssigkeit, in einer dreidimensionalen Darstellung;
- Fig. 2 eine Ausführungsvariante einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung in einer Flüssigkeit in einer Schnittdarstellung;
- Fig. 3 eine schematische Darstellung der bei einer Gleichgewichtseinstellung zwischen Flüssigkeit und Gasphase ohne Eintrag mechanischer Energie stattfindenden Prozesse;
- Fig. 4 eine schematische Darstellung der bei einer Gleichgewichtseinstellung zwischen Flüssigkeit und Gasphase mit Eintrag mechanischer Energie stattfindenden Prozesse;
- Fig. 5 ein Diagramm möglicher Schwingungsformen, mit welchen ein erfindungsgemäßes Geberelement angesteuert werden kann;
- Fig. 6 Ansichten einer Anordnung mit einem zum Teil gefüllten, flexiblen Beutel zu unterschiedlichen Zeitpunkten, in Ruhe (d.h. ohne zusätzlichen Eintrag mechanischer Energie);
- Fig. 7 Ansichten einer Anordnung mit einem zum Teil gefüllten, flexiblen Beutel zu unterschiedlichen Zeitpunkten, mit Eintrag von mechanischer Energie;
- Fig. 8 ein Diagramm einer Gleichgewichtseinstellung von O_2 einer Flüssigkeit. Die drei Kurven zeigen ein System aus drei Beuteln, wie es in Fig. 2 ersichtlich ist. Dreieck: erster, an das Geberelement angekoppelter, unterer Beutel. Rechteck: mittlerer Beutel. Kreis: oberster Beutel;
- Fig. 9 ein Diagramm einer O_2 -Gleichgewichtseinstellung eines "liegenden" Beutels (10° Schrägstellung) mit (Fig. 9b) und ohne (9a) erfindungsgemäßer Einkopplung von mechanischer Energie; sowie

Fig. 10 ein Diagramm einer O₂-Gleichgewichtseinstellung eines "stehenden" Beutels (80° Schrägstellung) mit (Fig. 10b) und ohne (10a) erfindungsgemäßer Einkopplung von mechanischer Energie.

Fig. 1 zeigt in schematischer Darstellung einen Analysator 1, beispielsweise einen Blutgas-Analysator, bei welchem die für den laufenden Betrieb benötigten Betriebs- und Verbrauchsmaterialien in Form von Einweg-Kassetten und/oder Modulen in den Analysator einsetzbar sind.

Die Kassette 2 (Fluidpack), die in eine Aufnahme 4 des Analysators 1 einsetzbar ist, enthält Flüssigkeits- und Abfallbehälter, insbesondere flexible gasdichte Beutel 3, welche die zum Betrieb des Analysators 1 benötigten Referenzflüssigkeiten, insbesondere Kontrollflüssigkeiten für die Qualitätskontrolle und Kalibrationsflüssigkeiten zur Kalibration der Sensoren enthalten.

Optional können die Kontrollflüssigkeiten für die Qualitätskontrolle auch in einer separaten Kassette 5 des Analysators 1 angeordnet sein und bei Bedarf durch den Anwender unabhängig von der Kassette mit den restlichen Referenz- und Betriebsflüssigkeiten auf einfache Weise ausgewechselt werden.

Weiters weist der Analysator 1 eine Sensorkassette 6 auf, die zumindest einen Teil der für die Analytbestimmung benötigten Sensoren enthält.

Die Kassette 2 enthält auch die hier nicht dargestellten Anschlussleitungen zu den flexiblen Beuteln 3, die jeweils zu einem Andocknippel 7 an der Außenseite der Kassette führen, so dass nach dem Einsetzen der Kassette 3 in die Aufnahme 4 des Analysators 1 automatisch eine fluiddichte Verbindung zu den entsprechenden Anschlussstellen des Analysators hergestellt werden kann. Weiters können auch elektrische Kontakte 8 an der Außenseite der Kassette 2 vorgesehen sein, die entsprechenden elektrischen Kontakten in der Aufnahme 4 zugeordnet sind.

An der Kassette 2 ist ein Speichermodul 9 befestigt, beispielsweise ein Speicherchip oder ein RFID-Chip, welcher beispielsweise Informationen über die Referenzflüssigkeiten in der Kassette und deren jeweilige Zielwerte enthält, die vom Analysator 1 nach dem Einsetzen der Kassette 2 automatisch ausgelesen werden.

Zur Einbringung mechanischer Schwingungen in den flexiblen Beutel 3 weist die Kassette 2 gemäß Fig. 1 zumindest ein in eine Schwingbewegung versetzbares Aktorelement bzw. Geberelement 10 auf, das zumindest einen flexiblen Beutel 3 in zumindest einem Wandbereich 11 mechanisch kontaktiert.

Das Geberelement 10 steht mit einer Antriebsvorrichtung 12 in Verbindung, die entweder - wie in Fig. 1 dargestellt - in der Kassette 2 angeordnet ist oder besonders bevorzugt auch als Teil des Analysators 1 ausgeführt sein kann und beim Kassettenwechsel im Analysator 1 verbleibt.

Bei der in Fig. 2 dargestellten Ausführungsvariante einer austauschbaren Kassette 2 sind mehrere flexible Beutel 3 gestapelt angeordnet, wobei deren Wandbereiche 11 zur Übertragung der Schwingbewegung direkt oder indirekt miteinander in Kontakt stehen. Dabei pflanzt sich die Energie der vom Geberelement 10 erzeugten mechanischen Schwingung durch den ersten, zuunterst liegenden Beutel 3 in die anliegenden weiteren Beutel 3 fort. Die Flüssigkeitsoberfläche in den einzelnen flexiblen Beuteln 3 ist mit 13 bezeichnet. Die Beutel 3 sind an deren oberen Enden in der Kassette 2 befestigt (nicht dargestellt), um nicht nach unten abzurutschen.

Die Beutel 3 können auch indirekt in Verbindung stehen, indem beispielsweise Zwischenlagen oder Trennungsstege zwischen den Beuteln 3 eingeschoben sind oder die Beutel auf einem gemeinsamen Träger aufliegen, beispielsweise einem regalförmigen Haltegestell. In letzterem Fall kann die Einkopplung der mechanischen Energie über den gemeinsamen Träger erfolgen, so dass dieser auch die Funktion des Geberelements 10 erfüllt.

In Fig. 2 ist eine zu Fig. 1 alternative Ausgestaltung der Kassette 2 dargestellt, in welcher das Geberelement 10 nicht Bestandteil der Kassette 2 ist, sondern als ein Teil des Analysators 1 ausgeführt ist und im dargestellten Beispiel über eine federgelagerte Aufnahme 14 mit der ebenfalls analysatorseitig angeordneten Antriebsvorrichtung 12 (mit Permanentmagnet 16 und Magnetspule 17) in Verbindung steht. In dieser Ausführungsform weist die Kassette 2 an ihrer Unterseite eine entsprechende Ausnehmung oder Öffnung 15 auf, durch welche im Betriebszustand das analysatorseitige Geberelement 10 in den Innenraum der Kassette 2 eingebracht werden kann und so den hier angrenzenden flexiblen Beutel 3 in zumindest einem Wandbereich 11 mechanisch kontaktiert.

Besonders bevorzugt sind flexible Beutel 3 aus zwei im Wesentlichen rechteckförmigen Wandelementen, die an ihren Rändern miteinander verschweißt sind (sogenannte envelope-förmige Beutel).

Hochgestellte (envelope-förmige) flexible Beutel weisen eine besonders hohe und schmale Flüssigkeitssäule mit verhältnismäßig kleiner Flüssigkeitsoberfläche und langen Diffusionsstrecken auf. Vorteile dieser Anordnung sind, dass die Flüssigkeit gut entnommen werden kann, die Einstellzeiten (Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung) sind jedoch länger.

Liegende (envelope-förmige) flexible Beutel weisen eine besonders niedrige und breite Flüssigkeitssäule mit verhältnismäßig großer Flüssigkeitsoberfläche und kurzen Diffusionsstrecken auf. Vorteile dieser Anordnung sind, dass die Einstellzeiten (Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung) kurz sind, die Flüssigkeit aber umständlicher und evtl. nicht vollständig entnommen werden kann.

Besonders bevorzugt sind flexible Beutel 3, die schräg liegend, mit einem Neigungswinkel zur Horizontalebene von 5° bis 80° , vorzugsweise 10° bis 50° , in der Kassette 2 gelagert sind (Fig. 2).

Bevorzugt kann dabei die Kontaktfläche des Geberelementes 10 20% bis 70%, vorzugsweise 25% bis 50%, der Auflagefläche 11 des flexiblen Beutels 3 in der Kassette 2 betragen.

Der erfindungsgemäße Lösungsansatz verfolgt die in den Fig. 3 und Fig. 4 skizzierte Idee der erzwungenen Umwälzung der im flexiblen Beutel 3 vorliegenden flüssigen Phase und der Vergrößerung der Phasengrenzfläche zwischen Flüssigkeit und Gasphase durch mechanischen Energieeintrag (Vibration). Fig. 3 zeigt die Situation ohne und Fig. 4 mit mechanischem Energieeintrag, wobei die verwendeten Zeichen folgende Bedeutung haben:

A	Gasphase (head space)
B	Phasengrenzfläche (interphase)
C	wässrige Lösung
$p\text{CO}_2$	Partialdruck von Kohlendioxid in der Gasphase
$p\text{O}_2$	Partialdruck von Sauerstoff in der Gasphase
$c\text{CO}_2$	Konzentration von gelöstem Kohlendioxid
$c\text{O}_2$	Konzentration von gelöstem Sauerstoff

Es zeigt sich eine erhebliche Verkürzung der Gleichgewichtseinstellung der Blutgasparameter ($p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, pH). Diese Verkürzung der Einstellzeit ist so signifikant, dass sich bereits nach maximal ca. 60 s keine Differenz zu den Sollwerten einstellt. Es wurden Untersuchungen angestellt, unter welchen Bedingungen eine rasche Einstellung des Gleichgewichts in einem System aus einer Flüssigkeit und einer Gasphase eintritt. Die Vibrationseinrichtung (Fig. 2) übt eine lineare Bewegung aus, da mit dieser die bestmöglichen Ergebnisse erzielt werden. Als Geberelement 10 kann beispielsweise eine Polycarbonatplatte eingesetzt werden, die an der federgelagerten Aufnahme 14 befestigt ist. Die Magnetspule 17 der analytatorseitigen Antriebsvorrichtung 12 wird von einem Funktionsgenerator über einen Leistungsoperationsverstärker betrieben.

Wie aus Fig. 5 ersichtlich können erfindungsgemäß Vibrationen umfassend rein sinusförmige bis rechteckförmige Vibrationsbewegungen mit steilen Flanken verwendet werden.

Mögliche Antriebsvorrichtungen sind beispielsweise Schwingungsaktoren wie piezoelektrische Aktoren, insbesondere Multilayer-Piezoaktoren, Motoren, insbesondere Exzenter-Motoren, Motoren mit Pleuelkopplung oder auch vorzugsweise elektromagnetische Schwingungssysteme, insbesondere solche mit Feder-Masse-Feder Systemen.

Als vorteilhaft haben sich Schwingungen in einem Frequenzbereich von 1 Hz bis 500 Hz, vorzugsweise von 25 Hz bis 50 Hz, mit einer Amplitude von 0,5 mm bis 5 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 3 mm erwiesen.

Mit einer in den Fig. 6 und Fig. 7 dargestellten Versuchsanordnung, bei welcher aufrecht stehende, envelope-förmige, flexible Beutel mit jeweils 100 ml Flüssigkeit und 100 ml Gasphase verwendet wurden, kann die verbesserte Dynamik bei der Einstellung einer gleichmäßigen Verteilung eines Stoffes innerhalb einer Flüssigkeitsphase deutlich gemacht werden. Die flexiblen Laminatbeutel B1 und B2 wurden mit 100 ml pH-gepufferter Kochsalzlösung und 100 ml Luft befüllt. Im Anschluss wurden die Lösungen jeweils mit 5 ml Farbstofflösung durch Injektion unterschichtet. Beutel B1 bleibt in Ruhe und simuliert mittels der Farbstoffverteilung den zeitlichen Verlauf der Diffusion eines Stoffes innerhalb der Lösung. Beutel B2 wird mit der in Fig. 2 beschriebenen Versuchseinrichtung gerüttelt.

Im Beutel B1 (siehe Fig. 6) konnte erst nach 24h kein Farbgradient mehr ausgemacht werden, wohingegen im Beutel B2 (siehe Fig. 7) die homogene Vermengung bereits nach 20s abgeschlossen ist. Dieser Modellversuch zeigt, dass durch den erfindungsgemäßen Eintrag von mechanischer Energie in den Beutel die Durchmischung innerhalb der Flüssigkeitsphase deutlich beschleunigt werden kann.

Fig. 8 zeigt die Verläufe der Gleichgewichtseinstellung von O₂ eines unter Fig. 2 beschriebenen Systems mit drei übereinanderliegenden, flexiblen Beuteln 3.

Dabei wurden 100 ml einer Gasphase (Luft mit 170 mmHg O₂) in den Head-space-freien Beutel, der 100 ml einer mit 120 mmHg O₂ äquilibrierten Salzlösung enthielt, durch Injektion bei Raumtemperatur (ca. 22 °C) mittels Spritze als Headspace eingebracht. Mechanische Energie wurde über eine Vorrichtung analog Fig. 2 bei einer Frequenz von 32 Hz und 1,5 mm Schwingungsamplitude eingekoppelt. Es wurden in definierten Abständen Proben über eine im untersten Punkt des Beutels angeschlossene Leitung entnommen und der pO₂-Wert mittels eines Blutgasanalysators bestimmt.

Es zeigt, dass der zuunterst liegende und sich direkt mit dem Geberelement 10 in Kontakt befindende Beutel (Dreiecke) die rascheste Äquilibration erfährt, aber auch die darüber liegenden Beutel (Quadrate bzw. Kreise) nur unwesentlich lang-

samer äquiliibriert werden und nach ca. 90 Sekunden bereits alle drei Beutel im Wesentlichen gleichmäßig äquiliibriert vorliegen.

Fig. 9 zeigt die Gleichgewichtseinstellung eines liegenden Beutels (ca. 10° Schräglage zur Horizontalen) von O₂ mit und ohne erfindungsgemäße Einkopplung von Energie. Dabei wurden 100 ml einer Gasphase (Luft mit 170 mmHg O₂) in den Headspace-freien Beutel, der 100 ml einer mit 120 mmHg O₂ äquiliibrierten Salzlösung enthielt, durch Injektion bei Raumtemperatur (ca. 22 °C) mittels Spritze als Headspace eingebracht. Anschließend wurden in definierten Abständen Proben über eine im untersten Punkt des Beutels angeschlossene Leitung entnommen und der pO₂-Wert mittels eines Blutgasanalysators bestimmt. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung beträgt ca. 15h (Fig. 9a). Danach wurde der Versuch wiederholt, wobei Energie über eine Vorrichtung nach Fig. 2 bei einer Frequenz von 32 Hz und 1,5 mm Schwingungsamplitude eingekoppelt wurde. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung beträgt nur ca. 30 Sek. (Fig. 9b). Für die in Fig. 9a gezeigten Werte ohne Einkopplung einer mechanischen Energie wurde eine t₅₀-Zeit (Zeit, bis 50% des Endwertes der Äquiliibriierung erreicht sind) von 5 h und eine t₇₀-Zeit (Zeit, bis 70% des Endwertes der Äquiliibriierung erreicht sind) von 7 h ermittelt. Für die in Fig. 9b gezeigten Werte mit Einkopplung einer mechanischen Energie wurde hingegen eine deutlich verringerte t₅₀-Zeit von 10 sec und eine t₇₀-Zeit von 14 sec ermittelt.

Fig. 10 zeigt die Gleichgewichtseinstellung eines stehenden Beutels (ca. 80° Schräglage zur Horizontalen) von O₂ mit und ohne erfindungsgemäße Einkopplung von Energie. Dabei wurden 100 ml einer Gasphase (Luft mit 170 mmHg O₂) in den Headspace-freien Beutel, der 100 ml einer mit 120 mmHg O₂ äquiliibrierte Salzlösung enthielt, durch Injektion bei Raumtemperatur (ca. 22°C) mittels Spritze als Headspace eingebracht. Anschließend wurden in definierten Abständen Proben über eine im untersten Punkt des Beutels angeschlossene Leitung entnommen und der pO₂-Wert mittels eines Blutgasanalysators bestimmt. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung beträgt ca. 26h (Fig. 10a). Danach wurde der Versuch wiederholt, wobei Energie über eine Vorrichtung nach Fig. 2 bei einer Frequenz von 32 Hz und 1,5 mm Schwingungsamplitude eingekoppelt wurde. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung beträgt ca. 60 Sek.(Fig. 10b). Für die in Fig. 10a gezeigten Werte ohne Einkopplung einer mechanischen Energie wurde eine t₅₀-Zeit von 7 h und eine t₇₀-Zeit von 13 h ermittelt. Für die in Fig. 10b gezeigten Werte mit Einkopplung einer mechanischen Energie wurde hingegen eine deutlich verringerte t₅₀-Zeit von 15 sec und eine t₇₀-Zeit von 24 sec ermittelt.

Die Betriebstemperatur der Flüssigkeit im Beutel liegt üblicherweise bei Raumtemperatur oder leicht darüber.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, vorzugsweise einer Referenzflüssigkeit eines Analysators, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, wobei die Flüssigkeit und die Gasphase in einem flexiblen, gasdichten Beutel (3) einer in einen Analysator (1) austauschbar einsetzbaren Kassette (2) aufgenommen sind, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Energie einer mechanischen Schwingung eines Geberelements (10) in die im flexiblen Beutel (3) vorliegende Flüssigkeit eingetragen wird, wobei die Eintragung der mechanischen Energie über zumindest einen mit dem Geberelement (10) in Kontakt stehenden Wandbereich (11) des flexiblen Beutels (3) erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit zumindest nach dem Einsetzen einer neuen Kassette (2) in den Analysator (1) und vor der erstmaligen Entnahme von Flüssigkeit aus dem flexiblen Beutel (3) erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit nach längerer Standzeit des Analysators (1) und vor der Entnahme von Flüssigkeit aus dem flexiblen Beutel (3) erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit nach signifikanten Druck- oder Temperaturänderungen am Aufstellungsort des Analysators (1) erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kassette (2) mehrere flexible Beutel (3) enthält und die Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeiten benachbarter flexibler Beutel (3) über aneinander liegende Wandbereiche (11) dieser flexiblen Beutel (3) erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die mechanische Energie in Form von periodischen Stoßwellen eingetragen wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass mechanische Energie in einem Frequenzbereich von 1 Hz bis 500 Hz, vorzugsweise von 25 Hz bis 50 Hz, mit einer Amplitude von 0,5 mm bis 5 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 3 mm, eingekoppelt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass mechanische Energie in Form von trapez- oder sägezahnförmigen Schwingungen, bevorzugt mit steilen Flanken, eingekoppelt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Eintragung der mechanischen Schwingung unter Vermeidung einer resonanten Anregung erfolgt.
10. Vorrichtung zur Beschleunigung der Äquilibration einer Flüssigkeit, vorzugsweise einer Referenzflüssigkeit eines Analysators, deren Flüssigkeitsoberfläche mit einer Gasphase in Kontakt steht, mit einer in einen Analysator (1) austauschbar einsetzbaren Kassette (2), die zumindest einen flexiblen, gasdichten Beutel (3) aufnimmt, in welchem die Flüssigkeit und die Gasphase aufgenommen sind, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kassette (2) oder der Analysator (1) zumindest ein in eine Schwingbewegung versetzbares Geberelement (10) aufweist, das den flexiblen Beutel (3) zur Eintragung mechanischer Energie in die Flüssigkeit in zumindest einem Wandbereich (11) mechanisch kontaktiert.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass in der austauschbaren Kassette (2) mehrere flexible Beutel (3) angeordnet sind, deren Wandbereiche (11) zur Übertragung der Schwingbewegung direkt oder indirekt miteinander in Kontakt stehen.
12. Vorrichtung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass in der austauschbaren Kassette (2) mehrere flexible Beutel (3) angeordnet sind, deren Wandbereiche (11) zur Übertragung der Schwingbewegung jeweils einem separaten Geberelement (10) zugeordnet sind.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Geberelement (10) mit einer Antriebsvorrichtung (12) in Verbindung steht.
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass jeder flexible Beutel (3) aus zwei im Wesentlichen rechteckförmigen Wandelementen besteht, die am Rand verschweißt sind.
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass jeder flexible Beutel (3) schräg liegend, mit einem Neigungswinkel zur Horizontalebene von 5° bis 80°, vorzugsweise 10° bis 50°, in der Kassette (2) gelagert ist.
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kontaktfläche des Geberelementes (10) 20% bis 70%, bevor-

zugt 25% bis 50%, der Auflagefläche des flexiblen Beutels (3) in der Kassette (2) beträgt.

1/7

Fig. 1

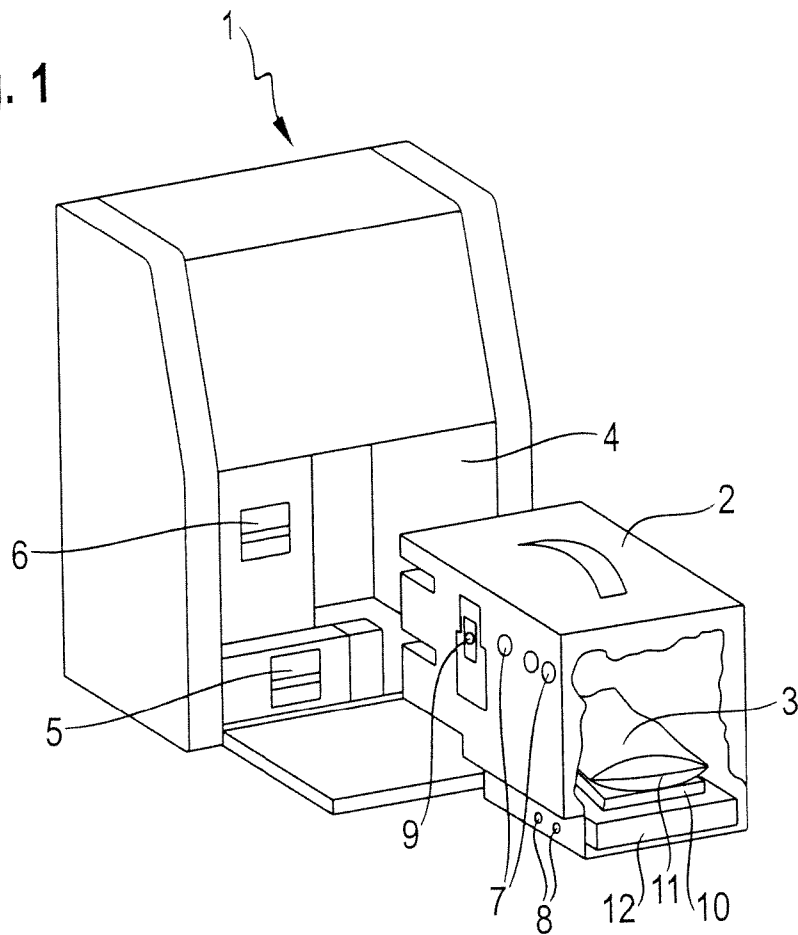
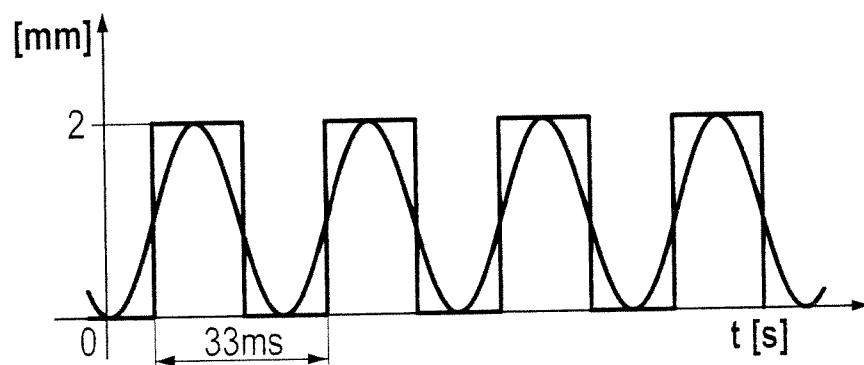


Fig. 5



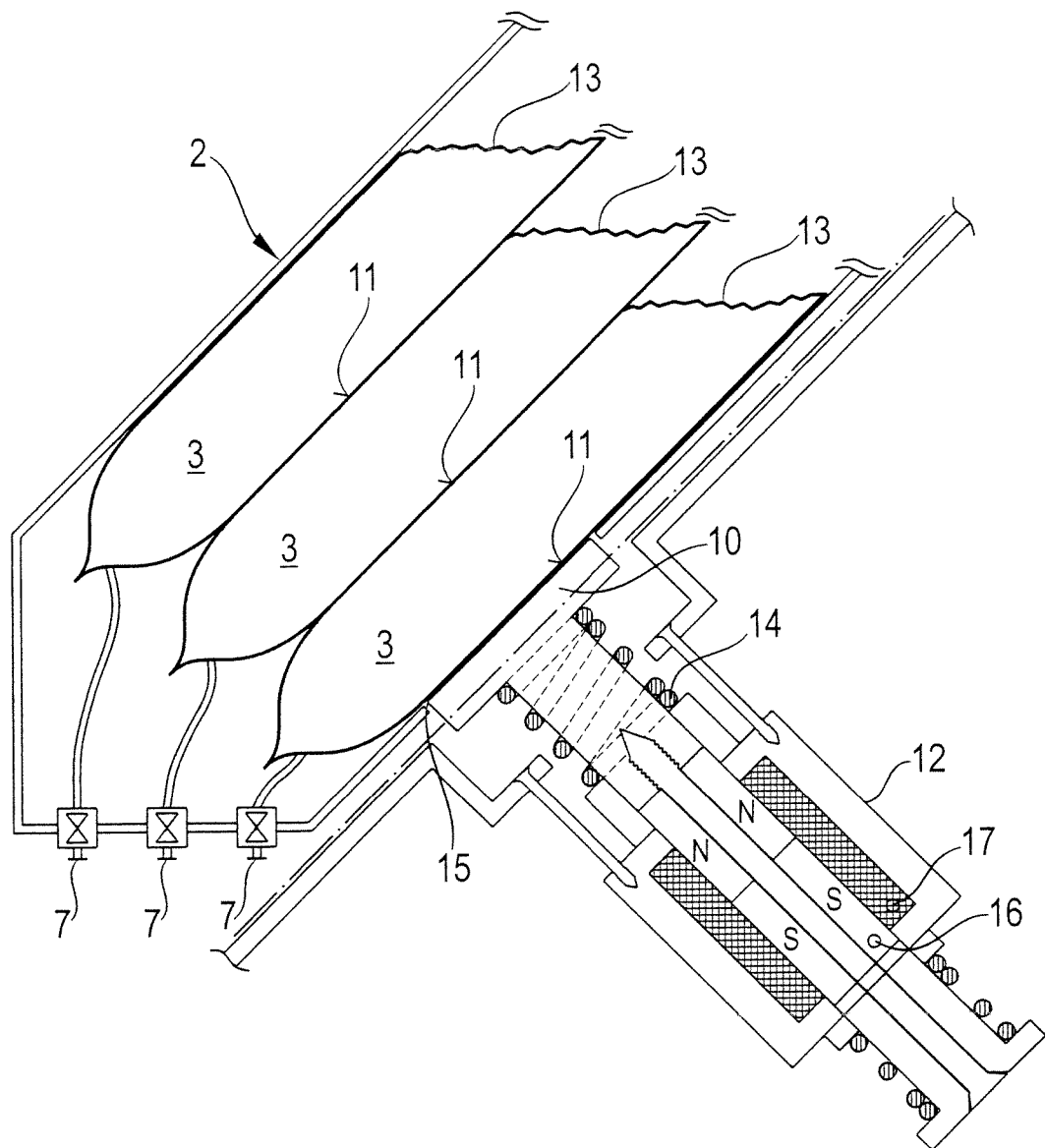


Fig. 2

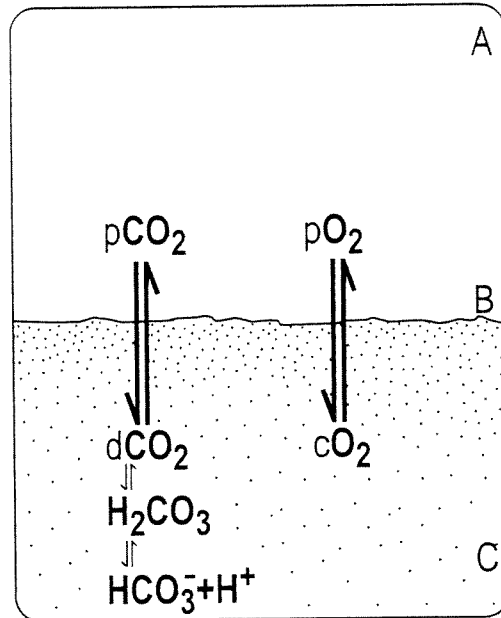


Fig. 3

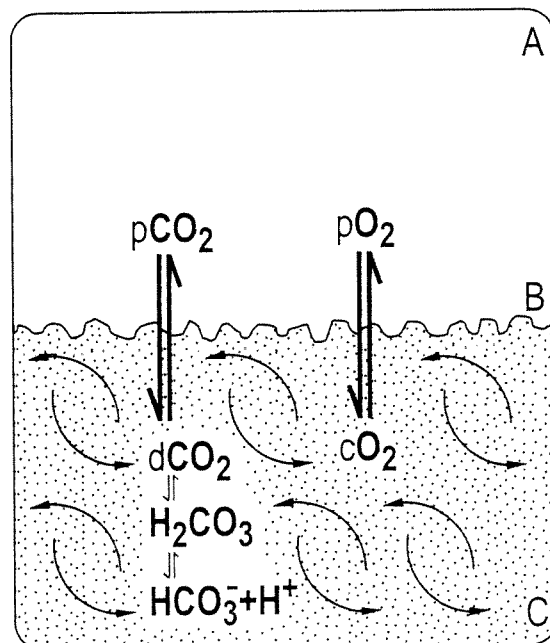


Fig. 4

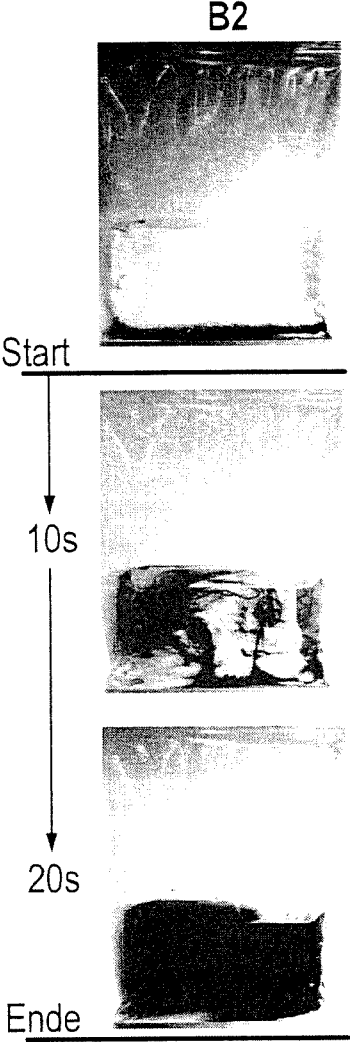
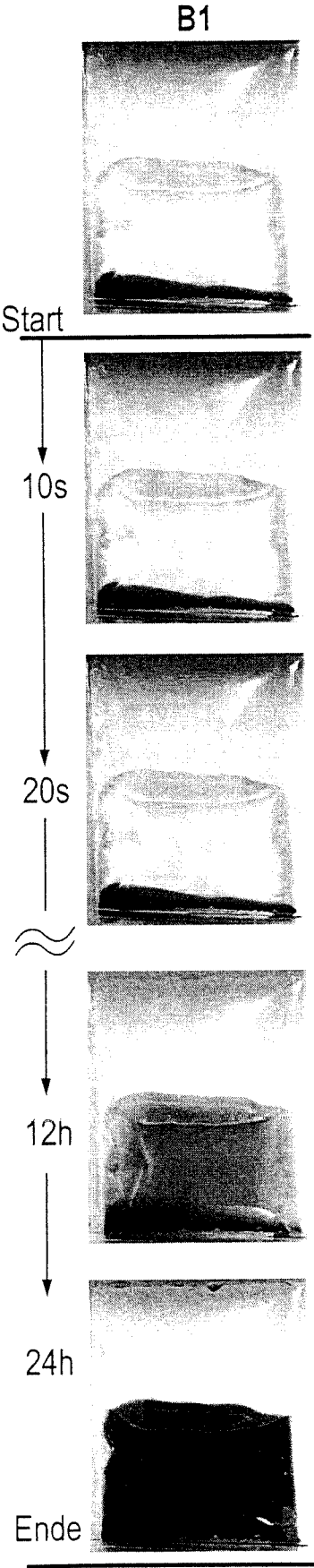


Fig. 7

Fig. 6

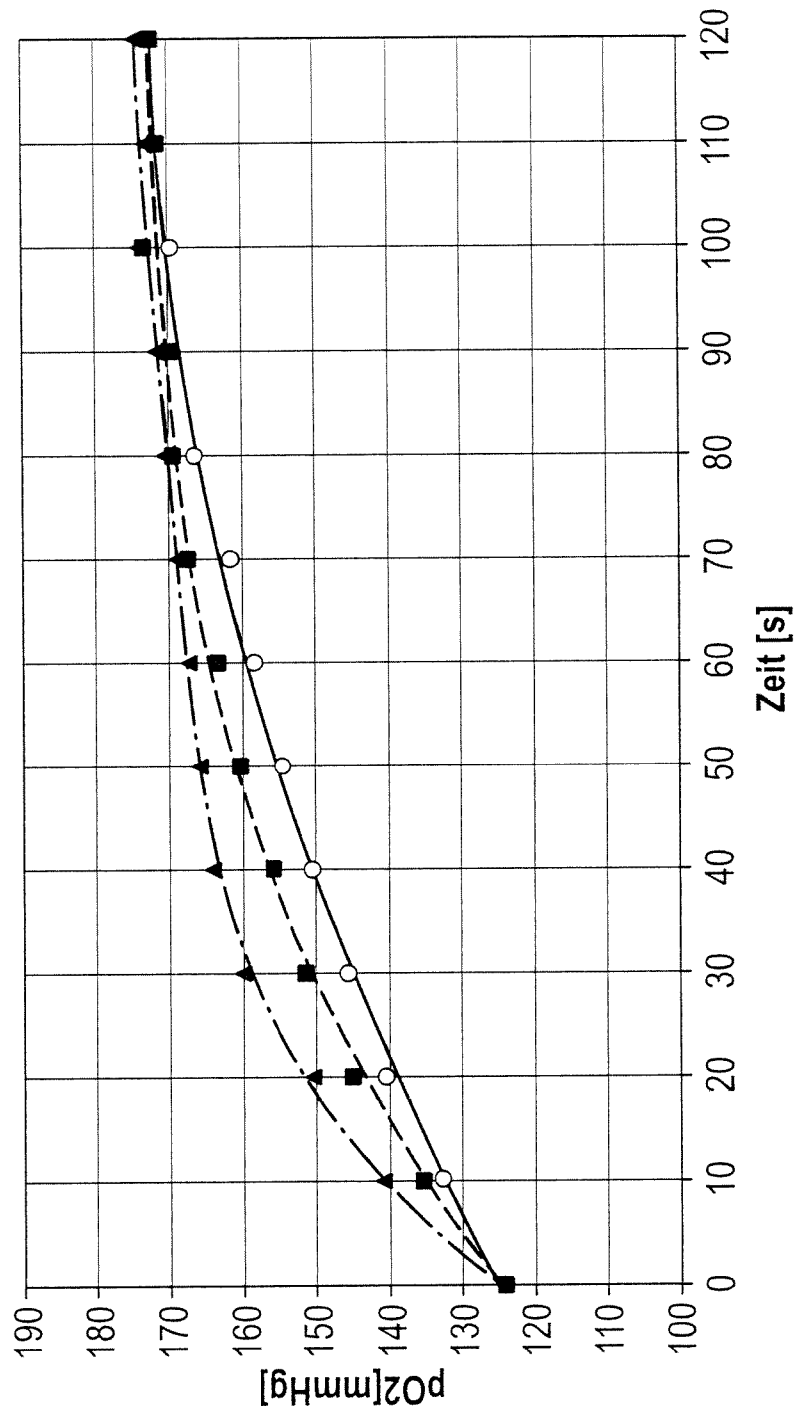


Fig. 8

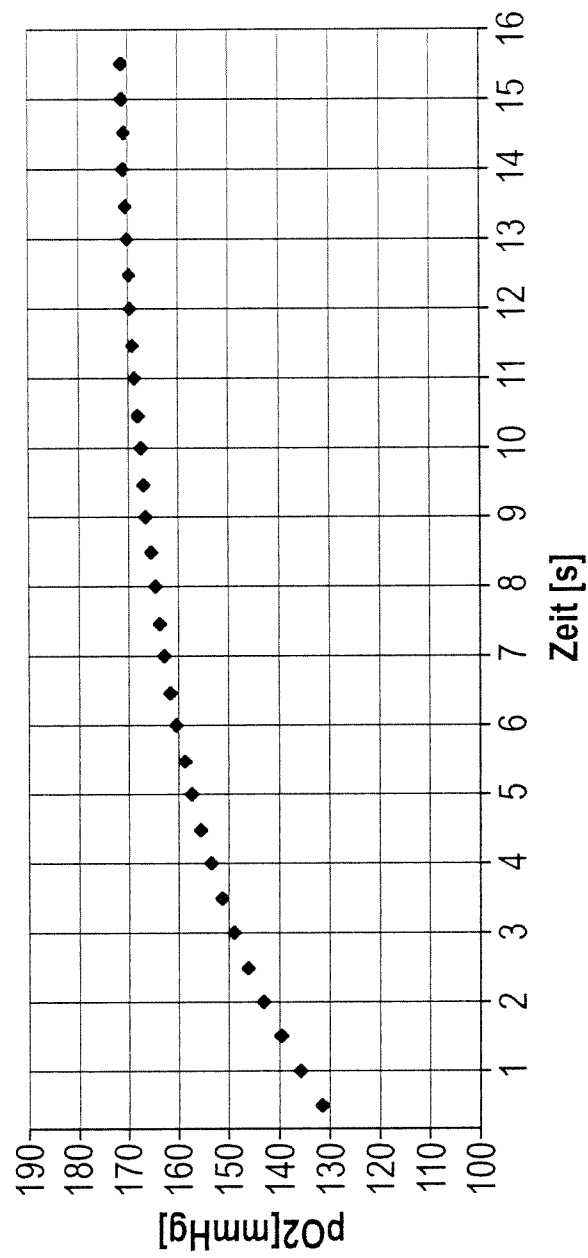


Fig. 9a

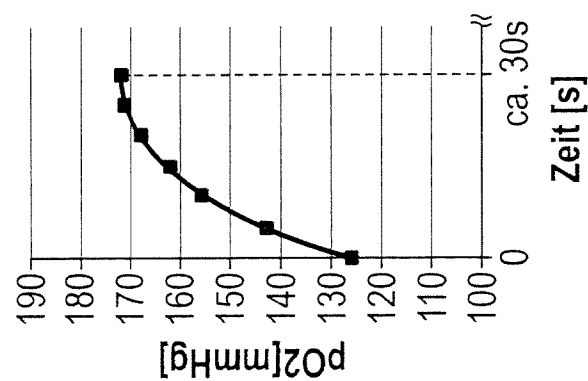


Fig. 9b

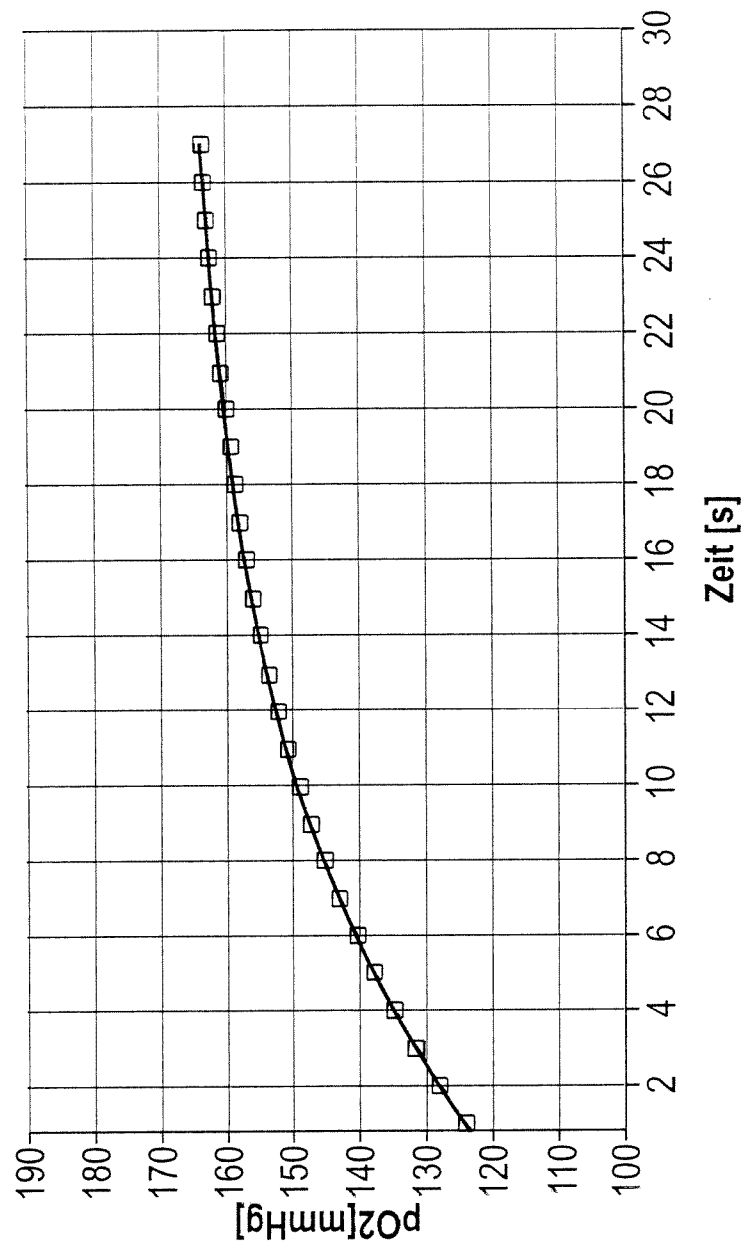


Fig. 10a

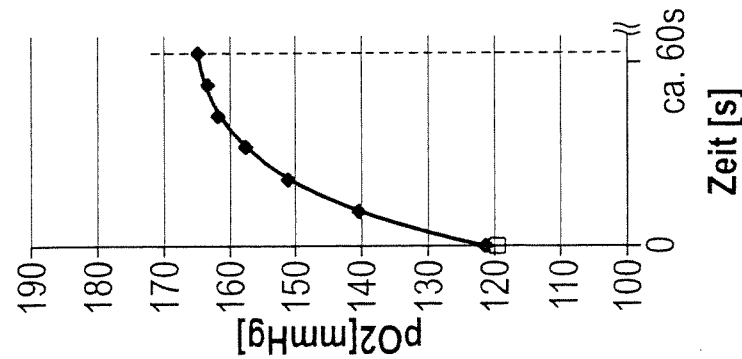


Fig. 10b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/49 B01F11/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01F G01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 871 439 A (ENZER STEVEN [US] ET AL) 3 October 1989 (1989-10-03) cited in the application column 2, line 45 - line 55 column 5, line 51 - line 59 figures 2,3	1-16
Y	----- US 2011/065084 A1 (RAO GOVIND [US] ET AL) 17 March 2011 (2011-03-17) paragraph [0054] paragraph [0058] - paragraph [0059] figure 5	1-16
A	----- US 5 023 186 A (HERRING KATHRYN D [US]) 11 June 1991 (1991-06-11) column 4, line 14 - line 16 ----- -/-	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 2013

Date of mailing of the international search report

11/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Baranski, Jörg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060173

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JACEM KILANI ET AL: "Study of the oxygen transfer in a disposable flexible bioreactor with surface aeration in vibrated medium", APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 74, no. 2, 30 November 2006 (2006-11-30), pages 324-330, XP019489485, ISSN: 1432-0614 figure 1 -----	1-16
A	WO 2010/018394 A1 (SPHERE MEDICAL LTD [GB]; TOWNSEND CHRISTOPHER ANDREW [GB]; LAITENBERGE) 18 February 2010 (2010-02-18) page 9, line 3 - line 24 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/060173

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4871439	A	03-10-1989	NONE
US 2011065084	A1	17-03-2011	US 2011065084 A1 17-03-2011 WO 2009140232 A1 19-11-2009
US 5023186	A	11-06-1991	NONE
WO 2010018394	A1	18-02-2010	EP 2326945 A1 01-06-2011 WO 2010018394 A1 18-02-2010

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. G01N33/49 B01F11/00
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 B01F G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 871 439 A (ENZER STEVEN [US] ET AL) 3. Oktober 1989 (1989-10-03) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 55 Spalte 5, Zeile 51 - Zeile 59 Abbildungen 2,3	1-16
Y	US 2011/065084 A1 (RAO GOVIND [US] ET AL) 17. März 2011 (2011-03-17) Absatz [0054] Absatz [0058] - Absatz [0059] Abbildung 5	1-16
A	US 5 023 186 A (HERRING KATHRYN D [US]) 11. Juni 1991 (1991-06-11) Spalte 4, Zeile 14 - Zeile 16	1-16
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Juni 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Baranski, Jörg

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JACEM KILANI ET AL: "Study of the oxygen transfer in a disposable flexible bioreactor with surface aeration in vibrated medium", APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 74, Nr. 2, 30. November 2006 (2006-11-30), Seiten 324-330, XP019489485, ISSN: 1432-0614 Abbildung 1 -----	1-16
A	WO 2010/018394 A1 (SPHERE MEDICAL LTD [GB]; TOWNSEND CHRISTOPHER ANDREW [GB]; LAITENBERGE) 18. Februar 2010 (2010-02-18) Seite 9, Zeile 3 - Zeile 24 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/060173

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4871439	A	03-10-1989	KEINE
US 2011065084	A1	17-03-2011	US 2011065084 A1 17-03-2011
		WO 2009140232	A1 19-11-2009
US 5023186	A	11-06-1991	KEINE
WO 2010018394	A1	18-02-2010	EP 2326945 A1 01-06-2011
		WO 2010018394	A1 18-02-2010