

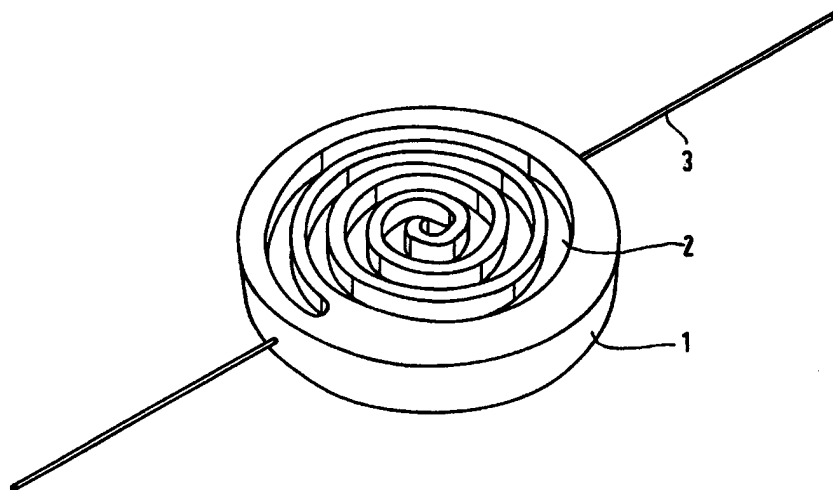
PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 1/34 // 1/22	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/41838 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. September 1998 (24.09.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/00705 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 1998 (09.03.98) (30) Prioritätsdaten: 197 10 525.4 14. März 1997 (14.03.97) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: CAMMANN, Karl [DE/DE]; Akazienallee 1, D-48155 Münster (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRENDDEL, Thomas [DE/DE]; Scharnhorststrasse 39, D-48151 Münster (DE). (74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR SAMPLING IN LIQUID PHASES USING A DIFFUSION BODY AND AN ANALYTE-BINDING PHASE

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR PROBEENTNAHME IN FLUIDEN PHASEN MIT EINEM DIFFUSIONSKÖRPER UND EINER ANALYTBINDENDEN PHASE



(57) Abstract

The invention relates to a diffusion collector for analytes contained in liquid phases, with a planar housing which has channel-like cavities. A collecting phase is inserted into these channel-like cavities, said collecting phase being covered by a diffusion membrane through which the analyte can pass. The housing has at least one incoming pipe and one outgoing pipe allowing the fluid medium to pass through the channel-like cavities perpendicular to the direction of diffusion.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Diffusionssammler für in fluiden Phasen enthaltene Analyte mit einem planaren Gehäuse, welches kanalartige Vertiefungen aufweist, beschrieben. In die kanalartigen Vertiefungen ist eine Sammelphase eingelagert, welche mit einer für den Analyten durchlässigen Diffusionsmembran abgedeckt ist. Das Gehäuse weist mindestens eine Zu- und eine Ableitung auf, welche die Führung eines fluiden Mediums durch die kanalartige Vertiefung senkrecht zur Diffusionsrichtung gestatten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Vorrichtung und Verfahren zur Probeentnahme in fluiden Phasen mit einem Diffusionskörper und einer analytbindenden Phase

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur sog. passiven Probennahme gasförmiger bzw. in einer Flüssigkeit gelöster Analyte (Spenderphase) mit einer semipermeablen, die Analyten bevorzugende, transportkontrollierenden Diffusionsmembran und einem anlytselektiven Ad- oder Absorptionsmittel zur Anreicherung der Analyte (Sammel- oder Empfängerphase).

Das Hauptanwendungsgebiet der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Überwachung umweltrelevanter Substanzen, hauptsächlich in Luft- und Wasserproben (bzw. Sammlung flüchtiger Analyte in Bodenproben). Die Vorteile der passiven Probenahme, wie Einfachheit (Plakettenaufbau) und keinerlei Energiebedarf sind hinlänglich bekannt. Zur Umweltüberwachung besteht

ein großer Bedarf an einfach aufgebauten und einfach zu verwendenden Passivprobensammler, die die interessierenden Stoffe (Analyte) in wesentlich kürzerer Zeit erfassen können, damit man auch kurzzeitige Spitzenwerte feststellen kann. Für die Arbeitsplatzüberwachung fehlen entsprechend geeignete leicht am Körper zu tragende Sammelplaketten, die ohne elektrisch betriebene Pumpe auskommen und trotzdem in vergleichbaren Zeiträumen eine Beprobung erlauben.

10

Im Handel erhältliche Diffusionsprobennehmer zur Erfassung flüchtiger Stoffe basieren hauptsächlich auf Aktivkohle als wenig spezifischem Adsorptionsmittel, das beispielsweise durch Wasserdampf (Feuchtigkeit) stark gestört wird. Die Diffusionsfläche liegt zwischen 2 und 20 cm² und die Diffusionsstrecke beträgt ca. 10 mm. Hierdurch ergeben sich stoffspezifische Aufnahmeraten von nur 5 bis 50 cm³/min. Da die Analyte von der Aktivkohle fast ausschließlich durch eine Lösungsmittelution wieder desorbiert werden können, hierbei jedoch eine Verdünnung mit dem Lösungsmittel stattfindet, sind diese Sammler fast ausschließlich für hohe Analytkonzentrationen und lange Probennahmezeiten (mehrere Stunden bis einige Wochen) geeignet.

25

Die auf organischen Polymeren o.ä. basierenden Diffusionsprobennehmer, bei denen neben der Lösungsmitteldesorption meist auch die effektivere, thermische Desorption möglich ist, basieren fast alle auf Glasröhrchen, wie sie von der aktiven Probennahme mittels einer Pumpe her bekannt sind. Diese Sammler haben jedoch nur einen geringen Diffusionsquerschnitt (ca. 0,1 cm²) und bei einer Diffusionsstrecke von >>10 mm resultieren daraus sehr geringe Aufnahmeraten von

30

weniger als 0,5 cm³/min, die keine Kurzzeitmessungen erlauben. Daraus ergibt sich, daß die mit diesen Systemen erzielbaren Nachweisgrenzen für die Umweltpurenanalytik unzureichend sind.

5

In der EP 0 714 020 A3 wird eine Vorrichtung zur Probennahme flüchtiger Stoffe mit einem Diffusionskörper und einem Mittel zur Adsorption zu erfassender flüchtiger Stoffe beschrieben. Hier wird eine radialsymmetrische Anordnung einer zentralen Sammelphase konzentrisch innerhalb eines zylinderförmigen Diffusionskörpers offengelegt. Die Diffusionsstrecke ist gegenüber herkömmlichen Vorrichtungen wesentlich verkürzt, wodurch sich zwar ein besseres Oberflächen-Diffusionsweg-Verhältnis ergibt, jedoch beträgt der Diffusionsweg immer noch über einen Millimeter und enthält keinerlei Vorkehrungen zur Selektivitätssteigerung der zu erfassenden Analyte. Insbesondere gelangt bei dieser Vorrichtung die bei der späteren Analyse stark störende Feuchtigkeit ungehindert in die Sammelphase. Desweiteren ist der Aufbau mit zentraler Sammelpatrone und offenen Seitenflächen (Stahldrahtgitter) kompliziert und erschwert die Verwendung feinporiger oder flüssiger Sammelphasen, die dann durch das Metallgitter herausfallen. Aus Stabilitätsgründen werden dabei große Oberflächenbereiche der Sammelphase durch das Metall abgedeckt und verringern die effektive Eindiffusionsoberfläche. Darüber hinaus muß diese Vorrichtung bei der späteren thermischen Desorption auseinandergenommen werden, um die Sammelphase schnell und effektiv durch engen Kontakt mit beheizten Flächen aufzuheizen. Dabei können Störkomponenten eindringen und das Ergebnis verfälschen. Durch den Luftspalt zwischen dem zylinderförmigen äußeren Kunststoffkörper und dem zentralsymme-

10

15

20

25

30

35

trischen Sammelröhrchen läßt sich diese Vorrichtung nicht zur passiven Probenahme bei flüssigen Proben verwenden. Muß man wegen schwerer flüchtiger Analyte eine Lösungsmittelerluatation durchführen, so benötigt man hier wegen der röhrchenförmigen Adsorptionskartusche mit offenem Umfang wieder ein exakt passendes Eluationsgefäß, das verhindert, daß das Lösungsmittel durch das Metallgeflecht ausdringt. Dadurch ergeben sich aber kleine Spalten und Ritze, die als sog. Totvolumen die Auswaschung der gesammelten Analyte verzögern und die gewünschte quantitative Überführung in ein Analysensystem nur mit einer großen Verdünnung erreichen.

Aus der DE 37 35 307 ist ein Diffusionssammler bekannt, der eine Sammelphase aufweist, die über eine durch Wandungen begrenzte kanalförmige Beruhigungsstrecke mit der den nachzuweisenden Analyten enthaltenden Phase in Kontakt steht. Das Gehäuse kann dabei mit Perforationen versehen sein, die die Zuführung von Wasserdampf zum Austreiben der in der Sammelphase angereicherten Substanz erlauben.

Ausgehend von den Nachteilen des Standes der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Diffusionssammler und ein Verfahren zur passiven Probenahme mittels eines Diffusionssammlers zu schaffen, welche wenig störanfällig sind, auch in Flüssigkeiten einsetzbar sind und eine quantitative Auswertung der gesammelten Probe gestatten. Die Vorrichtung sollte einen kompakten Aufbau aufweisen und vielseitig verwendbar sein.

Diese Aufgabe wird gelöst durch einen Diffusionssammler nach Anspruch 1 und ein Verfahren zur passiven

Probenahme mittels eines Diffusionssammlers nach Anspruch 18. Die jeweiligen Unteransprüche betreffen bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

5

Der erfindungsgemäße Diffusionssammler für in fluiden Phasen enthaltene Analyte weist ein planares Gehäuse mit mindestens einer kanalartigen Vertiefung auf, in die eine Sammelphase eingelagert ist. Die Sammelphase ist von einer für den Analyten durchlässigen Diffusionsmembran abgedeckt.

10

Neben der analytoptimierten Diffusionsmembran und/oder Sammelphase ist der planare Aufbau und die in dünner Schichtdicke aufgebrachte Sammelphase wesentlich für diese Vorrichtung und insbesondere die Tatsache, daß nach erfolgter Probenahme die gesammelten und angereicherten Analyte durch einen gasförmigen oder flüssigen Transportstrom aus der kanalartigen Vertiefung entfernt werden, der nahezu senkrecht auf der Diffusionsrichtung steht und die gesamte kanalartig angeordnete Sammelphase durchströmt. Der Sammelkanal entspricht erfindungsgemäß strömungstechnisch einer aufgeschnittenen chromatographischen Säule. Durch den völligen Abschluß der eigentlichen Empfängerphase ist die Vorrichtung extrem einfach zu bedienen. Für die Eluation der gesammelten Analyte mit einer Flüssigkeit muß nichts demontiert werden, da das Gehäuse mit mindestens einer Zuleitung und mindestens einer Ableitung versehen ist, welche mit dem Sammelkanal in Verbindung stehen.

15

20

25

30

Auch für den Transport der gesammelten Analyte durch ein Carriergas und Temperaturerhöhung (Thermodesorption) in die betreffende Analysenapparatur muß die

35

erfindungsgemäße Vorrichtung nicht demontiert werden. Durch einen geschlossenen Aufbau wird dabei sichergestellt, daß dabei keine Fremdstoffe eindringen. Durch eine passende und dichte Abdeckung der Absorptions-
5 fläche und der Anschlußnippel kann die Vorrichtung ohne Verfälschung gelagert oder transportiert werden. Die Abdeckung der Absorptionsfläche bleibt während der Desorption oder der Ausspülung mit einem Lösungsmittel bestehen.

10 Hierdurch ist eine effektive Analytüberführung, z.B. mittels thermischer Desorption möglich. Dieser Verzicht auf jegliche Demontage und damit der Schutz vor einem weiteren Kontakt mit der Umgebung ist für zuverlässige Spurenanalysen ein muß.
15

Erfindungsgemäß kann ein vorteilhafter größerer Diffusionsquerschnitt, eine geringere Diffusionsstrecke und eine effizientere Analytüberführung in ein Analysengerät durch mehrere Maßnahmen erreicht werden, die allein oder zusammen das Ziel universellerer Einsetzbarkeit garantieren. Dadurch ist eine Verbesserung der analytischen Erfassungsgrenzen und eine drastische Erhöhung der Beprobungsfrequenzen (Steigerung
20 des zeitlichen Auflösungsvermögens) möglich. Als treibende Kraft für den Transport der Analyte durch die Membran kann Osmose dienen.
25

Bei einem planaren, laminatähnlichen Aufbau des Diffusionssammlers wird eine dünne, transporthindernde und semipermeable Membran direkt über das Adsorbens (Empfängerphase) gespannt, wodurch die Diffusionsstrecke fast gegen Null geht. Bei einem gleichzeitig vorhandenen großen Diffusionsquerschnitt sind so sehr
30 hohe Aufnahmeraten bei gleichzeitiger Abtrennung stö-
35

render Komponenten durch für die Analyten maßgeschneiderte Diffusionsmembranen möglich. So lassen sich beispielsweise die Störungen durch Feuchtigkeit dadurch umgehen, daß hydrophobe, gasdurchlässige Membranen mit Dicken von unter 1 mm und Porenweiten zwischen 0,01 und 100 μm aus PTFE (Teflon®), Goretex oder einem anderen wasserabstoßendem Material (z.B. Silikongummi, Siloxane, etc.) verwendet werden. Dadurch können sogar auch in Flüssigkeiten gelöste Gase passiv gesammelt werden. Umgekehrt lassen sich beispielsweise polarere Analyten durch hydrophile Membranmaterialien bevorzugt transportieren und damit sammeln. Als hydrophile bzw. für das betreffende Lösungsmittel permeable Membran mit typischen Dicken von 10-1000 μm und Porengrößen von 10-1000 μm (z.B. Dialysemembranen) kommen solche aus chemikalienfesten Materialien wie Celluloseester, PVC, Polyurethan oder anderen Kunststoffen mit Diffusionskanälen im Mikrometerbereich oder chemisch oberflächenmodifizierte Fritten in Betracht. Zur Sammlung schwerer flüchtiger Analyte aus Flüssigkeiten werden erfindungsgemäß Membranen mit fluidähnlichen Transportvermögen eingesetzt. Neben Langmuir-Blottgettschichten (lipid bilayers) mit analytpermeablen biochemischen Analytkanälen eignen sich hierzu auch membran gestützte Flüssigmembranen sowie sehr dünne semipermeable Kunststoffmembranen, so wie sie für die Ultrafiltration oder Dialyse eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß kann die Selektivität dieser Diffusionsmembranen, die in der passiven Probenahme zunächst nur die Aufgabe haben, unterschiedliche Konvektionen bei der Probenahme auszugleichen, dadurch gesteigert werden, daß man bei Analytmolekülen die Membranporenweite und die Polarität den zu erfassen-

den Analyten angleicht, was für einen Fachmann kein Problem darstellt. Bei Analytionen wird zum Transport durch diese Diffusionsmembran ein mehr oder weniger selektiver Carrier (Ionophor) innerhalb der Membranphase zusammen mit einem Ladungsausgleich benötigt. Dabei kann entweder das Ionophor selbst oder ein weiteres membranphasengebundenes Gegenion den Ladungsausgleich besorgen, so daß das Analyt als Ionenpaar durch die dünne Membranphase transportiert wird. Auch Komplexbildner und Gastmoleküle eignen sich als Membrantransportpartner. Erfindungsgemäß können alle Erkenntnisse des aktiven und passiven Membrantransportes auf diese neue Probenahmeverrichtung angewandt werden.

Die Sammelphasen werden bevorzugt mit Dicken zwischen 0,01 bis 10 mm eingesetzt, wobei die der Membran zugewandte Oberfläche maximiert sein kann. Die Sammelphasen können so auch auf mehr als einer Seite von einer Membran abgedeckt sein.

Eine weitere erfindungsgemäße Maßnahme trägt zusätzlich zur Vermeidung von Störungen bei und verhindert eine Überladung der Empfänger- oder Sammelphase mit Störkomponenten vor allem, wenn letztere im großen Überschuß vorliegen. Dazu müssen die zu bestimmenden Analyte im Bereich hinter der Diffusionsmembran mehr oder weniger selektiv von einem dort stationär bleibenden Reaktionspartner gebunden werden, so daß sich über der Membran nur für die zu sammelnden Stoffe ein Konzentrationsgradient ausbildet, der zu einer analytspezifischen Diffusionsrate führt, die von der Analytkonzentration im angrenzenden Probenraum (Spenderphase) abhängt.

In der Empfänger- bzw. Sammelphase sollte demnach durch selektive chemische, biochemische oder physikochemische Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, daß zumindest während der Probenahme die Konzentration an freien Analyten um Größenordnungen ($>>10$) kleiner als in der Spenderphase gehalten wird. Diese Herabsetzung der Konzentration an freien Analyten in einer festen, glasartigen, flüssigen, pulver- oder gelförmigen Sammelphase, wie sie z.B. aus der Gas-Chromatographie als stationäre Phasen bekannt sind, kann reversibel oder nicht-reversibel erfolgen. Im ersten Fall werden die Analyte nach der Probenahme durch physikalische oder physikochemische Effekte (z.B. Thermodesorption) wieder freigesetzt im zweiten Fall werden sie zusammen mit dem selektiven Reagenz als neue Verbindungs-
klasse aus der Sammelphase vorzugsweise mittels eines geeigneten Lösungsmittels zur Analyse entfernt. Beispielhafte Sammelphasen für den ersten Fall sind:
Tenax® TA (Polymer des 2,6-Diphenyl-p-phenylenoxid), Aktivkohle, Kokosnußschalenkohle, Carbotrap C (graphitisierter Ruß), Carboxen, Carbowax-Phasen, organische oder anorganische Molekularsiebe, trägergebundene oder freie hochsiedende Polymerphasen, Silikagel, reversed Phase stationäres chromatographisches Material, reagenzienüberzogenes Trägermaterial feinsten Körnung ($>> 100 \mu\text{m}$) z.B. für Aldehyde: mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin überzogenes Silicagel. Als den Analyt selektiv bindende Reagenzien in der Sammelphase eignen sich alle bekannten Nachweisreagenzien für den betreffenden Analyten, wobei z.B. Niederschläge, Komplexe oder Ionenpaare entstehen.

Vielseitige Sammelphasen lassen sich durch den Einsatz immunchemischer Reaktionen verwirklichen. Hier können entsprechend selektiv mono- oder polyklonale

Antikörper allein oder in Mischung verwendet werden, wobei sowohl flüssige als auch gelartige Empfängerphasen möglich sind. Neben Antikörper-Antigen Reaktionen sind aber auch andere biochemische Bindungsreaktionen (z.B. DNA-komplementär DNA, RNA-komplementär RNA, etc.) zum Abfangen der Analyte geeignet. Auch die Verwendung von in der Sammelphase angeordneten analytselektiven Enzymen, die mit Hilfe eines Co-Substrat-Überschusses die Analyte stöchiometrisch in analytproportionale Produkte überführen, ist möglich. Bei den biochemischen Sammelphasen erfolgt die Freisetzung der Analyten vorzugsweise durch Proteindenaturierung durch Hitze, extreme pH-Werte (z.B. Ansäuerung auf $\text{pH} < 3$) oder chaotrope Reagenzien.

Weiterhin ist neben einer elektrochemischen Auswertung auch eine Direktanzeige der Analytmenge auf dem Adsorbens möglich, falls das selektive Analytbindungsreagenz eine mit dem Auge sichtbare Anfärbung liefert. Letztere läßt sich dann mittels Vergleichsfarbtafeln halbquantitativ auswerten. Die analytspezifische Färbung läßt sich innerhalb oder außerhalb der Vorrichtung vermessen. Bei einer Messung unter Verbleib in der Vorrichtung ist der Grundkörper aus einem durchsichtigen Material (Glas, Kunststoff).

Bevorzugte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Ausführungsbeispielen und den Figuren. Es zeigen:

30

Fig. 1: einen Querschnitt durch einen erfindungsgemäßen Diffusionssammler und

35

Fig. 2: den erfindungsgemäßen Diffusionssammler nach Fig. 1 in Aufsicht.

Eine der vielen möglichen Realisierungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß den Figuren 1 und 2 ist derart ausgestaltet, daß der Probenehmer die Form einer tragbaren Plakette aufweist und beispielsweise aus einer flachen Messingscheibe 1 von ca. 40 mm Durchmesser und ca. 8 mm Dicke besteht, in der eine spiralförmige Nut als Eluationskanal 2 von einer Tiefe und Breite im Mikro- bis Millimeterbereich eingearbeitet ist. Dieser Kanal ist, wie die Fig. 2 zeigt, an den beiden Enden von außen durch die Rohrleitungen 3 in Form von Edelstahlkapillaren zugänglich. Die Diffusionsmembranen 4 werden mit einem Halte-O-Ring 5 und einer entsprechenden Vertiefung 6 im Grundkörper 1 fixiert. Ein zusätzlicher Transportdeckel 7 kann mittels eines weiteren Dichtungsrings 8 die Probenahmeverrichtung zur Lagerung oder zum Transport abdichten.

Bei einer Bauweise aus Messing bzw. Teflon, PTFE, einem auf Silikon oder Siloxan basierenden Material oder einem analogen Nucleopore-Material als Membranomaterial können Thermodesorptions-Temperaturen > 200 °C angewandt werden. Die Materialien sollten bis mindestens 400 °C temperaturbeständig sein. Die genaue Form der Eluationskanäle und das Material des Grundkörpers (schneckenförmig oder mäanderförmig) ist unerheblich und richtet sich nach dem betreffenden Anwendungsfall. Wenn eine Thermodesorption durchgeführt wird, werden vorzugsweise nicht korrodierende Metalle oder Legierungen dazu verwendet. Im Falle einer Lösungsmittlextraktion werden chemisch resistente Kunststoffe dazu verwendet.

Bei einer Nutlänge von ca. 200 mm und einer Breite von ca. 2,5 mm ergibt sich ein Diffusionsquerschnitt

von ca. 5 cm². In diese Nut wird die verwendete Empfängerphase (Adsorbens oder andere Sammelphase) bis zu deren Oberkante eingebracht. Über diese Scheibe wird die analytoptimierte, semipermeable Diffusionsmembran (Dicke: im Mikrometerbereich) oder deren mehrere gespannt, welche mit Hilfe eines O-Rings fixiert wird kann. In einer solchen Anordnung reicht die Sammelphase bis an die Membran heran, so daß die jeden Passivsammler charakterisierende Diffusionsstrecke fast gleich Null ist.

Alternativ kann der Diffusionskörper auch in-situ erzeugt werden, d.h. eine oder mehrere, hinsichtlich der Analyte optimierte (bevorzugter Transport) Membranen können auf der planaren Oberfläche der Vorrichtung durch Sprühen oder sog. Spin-Coating mit anschließender Polymerisation (photochemisch oder anders) aufgebracht werden. Stabile Langmuir-Blottget-Filme werden durch Eintauchen der mit der Sammelphase gefüllten Vorrichtung in einen Langmuir-Waagen Trog mit anschließender stabilisierender Polymerisation (z.B. Photopolymerisation oder chemische Polymerisation) erhalten.

In die Vorrichtung können weiterhin Zu- und Ableitungen für den gasförmigen oder flüssigen Transportstrom eingearbeitet werden, die jeweils an den beiden Enden der Nut beginnen. Das andere Ende dieser Zu- und Ableitungen kann z.B. zur Rückseite oder der Seitenfläche geführt werden. Dort erfolgt der Anschluß an die Versorgung mit dem Transportmedium und die Abführung zu einem Analysegerät. Durch eine solche Anordnung ist es erfindungsgemäß möglich, einen Transportstrom senkrecht zur Diffusionsrichtung durch das gesamte Adsorbens zu leiten, wodurch eine rasche und quanti-

tative Desorption der Analyte ohne Peaktailing durch tote Winkel möglich wird. Die Vorrichtung läßt sich nach erfolgter Probenahme ohne weitere Vorbereitung direkt in eine entsprechende Thermodesorptions-Apparatur oder Flüssigkeits-Eluations-Apparatur einsetzen.

Bei der Verwendung von TENAX TA als Adsorbens und einer mikroporösen PTFE-Membran (Porenweite 10 μm) konnten mit einer solchen Vorrichtung bei einer Probennahmedauer von 8 h mittlere Aufnahmezeiten von 30 bis 45 cm^3/min erzielt werden.

Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, während des Transportes der Vorrichtung und bei dessen Lagerung einen dicht schließenden Deckel an der membranbespannten Seite anzubringen, da so die weitere Aufnahme von Analyten außerhalb der eigentlichen Probennahmezeit vermieden wird. Dieses kann ebenso durch die Lagerung der Vorrichtung während dieser Zeit in einem luftdicht verschlossenen Behälter erfolgen.

Die absolute Größe der Vorrichtung ist unerheblich. Es sind auch Ausführungen im Millimetermaßstab mit den modernen Produktionsmethoden der Mikrosystemtechnik produzierbar, vor allem wenn die Diffusionsmembranen durch Spin-Coating auf einem Wafer mit vielen Vorrichtungen zusammen durchgeführt wird.

Beispiele:

1. Probenahme von BETX

Zur Bestimmung von Benzen, Ethylbenzen, Toluol,

p-Xylen, m-Xylen und o-Xylen in extrem geringen Innenraumkonzentrationen wurden als Empfängerphase ca. 250 mg Tenax TA verwendet, das fest gepackt in die Kanäle der Vorrichtung gepreßt wurde. Damit ergab
5 sich ein Querschnitt für die Diffusionsgrenzfläche von 5,25 cm². Als Diffusionskörper wurde eine PTFE-Membran mit einer mittleren Porenweite von 10 µm verwendet. Die Diffusionsdicke lag bei << 1 mm. Zur Freisetzung der Analyte wurde die Technik der Thermo-
10 desorption angewandt. Als Analysengerät diente ein Gaschromatograph mit AED.

Eine derartige erfindungsgemäße Vorrichtung in Form einer ansteckbaren Plakette ermöglicht beispielsweise
15 Probensammelraten von ca. 1 l/h für Benzen, 2,5 l/h für Ethylbenzen, 2 l/h für Toluol, 2,5 l/h für p-Xylen, 2,3 l/h für m-Xylen und 1,6 l/h für o-Xylen. Die erzielbaren Nachweisgrenzen liegen im pg-Bereich. Verglichen zum Stand der Technik verkürzt der erfindungsgemäße Passivprobensammler die Sammelphase auf
20 ca. 1/10. Dies stellt einen großen Vorteil dar, da dann auch kleinere zeitliche Schwankungen der Analyte erfaßt werden können.

25 Die erfindungsgemäße Vorrichtung verkürzt die Sammelzeit verglichen mit dem Stand der Technik dabei auf ca. < 20 %.

2. Probenahme und Messung von Ozon in Luft

30

Hierzu wird ein Grundkörper der oben erwähnten Form und Abmessungen in einem durchsichtigen Kunststoff (z.B. Plexiglas®) verwendet. Als Diffusionskörper dient eine gestreckte Teflonmembran von < 50 µm Dicke
35 und einem mittleren Porendurchmesser von < 10 µm. Als

Empfängerphase wird ein wäßriges Gel (Agar-Agar) mit ca. 5 % Kaliumjodid und < 5 % Stärke (z.B. Kartoffelstärke) mit einem Zusatz von 5 % Magnesiumnitrat verwendet. Nach einer vorgegebenen Sammelzeit wird die blau-schwarze Verfärbung der Sammelphase durch Vergleich mit Farbtafeln in eine Ozonkonzentration "umgerechnet". So können ppb-Mengen innerhalb weniger Stunden einfach ermittelt werden.

2. Probenahme von Blei in wäßrigen Proben

Zur Bestimmung geringster Bleikonzentrationen wurde ein Passivsammler zusammengestellt, der als Empfängerphase ein Gel aus Polyvinylalkohol (PVA), gesättigt mit Dithizon, enthielt. Als Membran diente eine sehr dünne PVC-Folie (30 % PVC, 60 % Diphenylether, 10 % eines Blei-Ionophors (für ionenselektive Membranen benutzt). Diese Vorrichtung läßt wie im 2. Beispiel bereits an der Anfärbung der dithizonhaltigen Phase den Bleigehalt abschätzen.

3. Probenahme von Herbiziden am Beispiel von 2,4 Dinitrophenoxiessigsäure

In diesem Fall wurde ein Empfänger mit Antikörpern für diesen Analyten hinter einer Dialysemembranfolie mit einem Molecular Cut-up von 10.000 Dalton verwendet. Die Analyt-Antikörper-Bindung wurde mittels einer Harnstofflösung als chaotropes Reagenz gespalten und der Analyt traditionell bestimmt.

4. Probenahme und Messung von Glucose

Hier wird als Diffusionsmembran eine Dialysemembran verwendet und die Empfängerphase entspricht der Ozon-

messung in Luft, nur mit dem Unterschied, daß hier noch das Enzym Glucoseoxidase zusätzlich vorhanden ist.

Patentansprüche

1. Diffusionssammler für in fluiden Phasen enthal-
tene Analyte mit einem Gehäuse, das mindestens
5 eine kanalartige Vertiefung aufweist, in die
eine mit einer für den Analyten durchlässigen
Diffusionsmembran abgedeckte Sammelphase einge-
lagert ist,
10 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß das Gehäuse planar ist und mindestens eine
Zuleitung und mindestens eine Ableitung auf-
weist, über welche ein fluides Medium durch die
15 mindestens eine kanalartige Vertiefung senkrecht
zur Diffusionsrichtung führbar ist.
2. Diffusionssammler nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet,
20 daß Zuleitung und Ableitung jeweils an entgegen-
gesetzten Enden einer kanalförmigen Vertiefung
angeordnet sind.
3. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden
25 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,
daß die mindestens eine Zuführung und mindestens
eine Abführung als Kapillaren ausgestaltet sind.
4. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden
30 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,
daß die Sammelphase und die den Analyten enthal-
tende Phase durch die Membran getrennt lamina-

rig ananeinandergrenzen und die Diffusionsstrecke zwischen den beiden Phasen weniger als 1 mm beträgt.

- 5 5. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine kanalförmige Vertiefung spiralförmig oder mäanderförmig ausgebildet ist.
- 10 6. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Gehäuse und Membran aus einem temperaturbeständigen Material gefertigt sind.
- 15 7. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusionssammler weiterhin eine dicht schließende Abdeckung für die Sammelphase umfaßt.
- 20 8. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sammelphase mindestens eine den Analyten selektiv bindende Phase enthält.
- 25 9. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sammelphase mindestens eine biochemische Bindungsphase enthält.
- 30 10. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sammelphase mindestens eine den Analyten selektiv umsetzende Phase enthält.

- 5
11. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sammelphase an einer der Membran zugewandten Seite oberflächenmaximiert ist.
- 10
12. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sammelphase auf zwei oder mehr Seiten von einer Membran abgedeckt ist.
- 15
13. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran eine semipermeable Diffusionsmembran ist.
- 20
14. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran mittels eines O-Ringes am Gehäuse fixiert ist.
- 25
15. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran in Form einer in-situ Beschichtung aufgebracht ist.
- 30
16. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das fluide, durch die mindestens eine kanalartige Vertiefung geführte Medium ein Trägergas oder eine Trägerlösung ist.
- 35
17. Diffusionssammler nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusionssammler als Plakette ausgebildet ist.

18. Verfahren zur passiven Probennahme von in fluiden Phasen enthaltenen Analyten mittels eines Diffusionssammlers, bei dem der Analyt durch eine für den Analyten durchlässige Membran aus der fluiden Phase in eine Sammelphase diffundiert, wobei nach der Probennahme die Sammelphase zum Austrag einer nachzuweisenden Substanz mit einem fluiden Medium durchsetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß der Austrag der nachzuweisenden Substanz senkrecht zur Diffusionsrichtung erfolgt.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß als nachzuweisende Substanz der Analyt selbst oder der Analyt in chemisch oder biochemisch umgesetzter Form ausgetragen wird.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austrag der nachzuweisenden Substanz eine Freisetzung der nachzuweisenden Substanz mittels chemischer Solvation oder thermischer Desorption durchgeführt wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Analyt mittels aktiver Transportmechanismen durch die Membran transportiert wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Analyt mittels passiver Transportmechanismen durch die Membran transportiert wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Analyt mittels Osmose durch die Membran
transportiert wird.

5

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 23,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Sammelphase nach erfolgter Probennahme
kolorimetrisch ausgewertet wird.

FIG.1

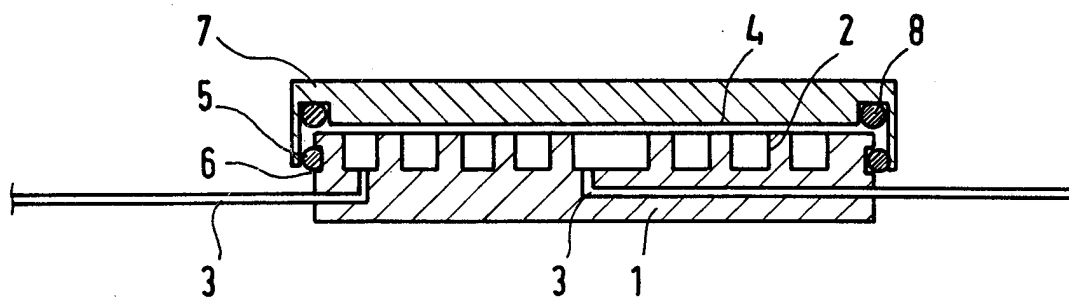
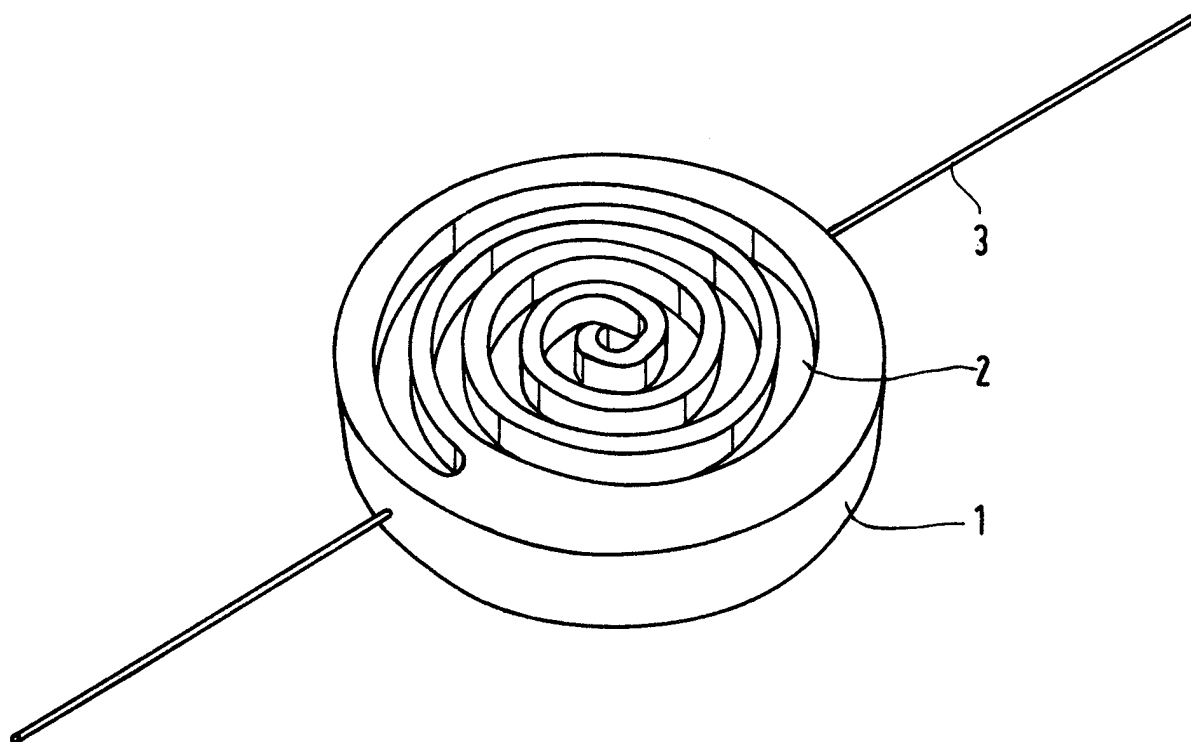


FIG.2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/00705

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N1/34 //G01N1/22

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)
IPC 6 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 practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 07885 A (DANFOSS AS; KRISTENSEN STEEN GAARDSTED (DK)) 14 March 1996 see the whole document	1-5, 7, 8, 13, 17-19, 22, 23
X	JOENSSON J A ET AL: "SUPPORTED LIQUID MEMBRANE TECHNIQUES FOR SAMPLE PREPARATION AND ENRICHMENT IN ENVIRONMENTAL AND BIOLOGICAL ANALYSIS" TRAC, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 3, 1 March 1992, pages 106-114, XP000258297 see page 106, right-hand column - page 108, left-hand column; figures 1-3 --- -/--	1-5, 7, 8, 10, 13, 16, 18, 19, 22-24

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

☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 1998

Date of mailing of the international search report

02/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hodson, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/00705

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 240 912 A (STREJCEK JAN ET AL) 23 December 1980 see column 4, line 1 - line 37; figure 4 see column 5, line 32 - column 6, line 17 ---	1-7,13, 14,16, 18,19, 22,23
A	DE 195 38 075 C (DRAEGERWERK AG) 28 November 1996 see the whole document ---	1,4, 8-11,15, 17-20
A	WO 95 05591 A (UNIV LANCASTER ;DAVISON WILLIAM (GB)) 23 February 1995 ---	
A	DE 37 35 307 A (DRAEGERWERK AG) 27 April 1989 cited in the application ---	
A	EP 0 714 020 A (FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI) 29 May 1996 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/00705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9607885 A	14-03-1996	SE 504779 C AU 689637 B AU 3379995 A EP 0779974 A SE 9402980 A	21-04-1997 02-04-1998 27-03-1996 25-06-1997 08-03-1996
US 4240912 A	23-12-1980	DE 2650730 B AT 355546 B AT 673277 A CH 625964 A FR 2369860 A GB 1595076 A JP 53058288 A NL 7710916 A SE 7711940 A	20-07-1978 10-03-1980 15-08-1979 30-10-1981 02-06-1978 05-08-1981 26-05-1978 09-05-1978 05-05-1978
DE 19538075 C	28-11-1996	NONE	
WO 9505591 A	23-02-1995	AU 7387894 A CA 2169438 A EP 0713576 A GB 2295229 A,B JP 9504097 T	14-03-1995 23-02-1995 29-05-1996 22-05-1996 22-04-1997
DE 3735307 A	27-04-1989	FR 2622011 A GB 2211295 A,B JP 1134249 A JP 6079021 B	21-04-1989 28-06-1989 26-05-1989 05-10-1994
EP 0714020 A	29-05-1996	IT PD940208 A AT 165662 T DE 59502048 D	27-05-1996 15-05-1998 04-06-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale .ktenzeichen

PCT/DE 98/00705

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N1/34 //G01N1/22

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 07885 A (DANFOSS AS; KRISTENSEN STEEN GAARDSTED (DK)) 14. März 1996 siehe das ganze Dokument	1-5,7,8, 13, 17-19, 22,23
X	JOENSSON J A ET AL: "SUPPORTED LIQUID MEMBRANE TECHNIQUES FOR SAMPLE PREPARATION AND ENRICHMENT IN ENVIRONMENTAL AND BIOLOGICAL ANALYSIS" TRAC, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 11, Nr. 3, 1. März 1992, Seiten 106-114, XP000258297 siehe Seite 106, rechte Spalte - Seite 108. linke Spalte; Abbildungen 1-3 --- -/--	1-5,7,8, 10,13, 16,18, 19,22-24



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" älteres Dokument, 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 erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen 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

25. August 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/09/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hodson, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patentsymbole

PCT/DE 98/00705

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 240 912 A (STREJCEK JAN ET AL) 23. Dezember 1980 siehe Spalte 4, Zeile 1 - Zeile 37; Abbildung 4 siehe Spalte 5, Zeile 32 - Spalte 6, Zeile 17 ----	1-7,13, 14,16, 18,19, 22,23
A	DE 195 38 075 C (DRAEGERWERK AG) 28. November 1996 siehe das ganze Dokument ----	1,4, 8-11,15, 17-20
A	WO 95 05591 A (UNIV LANCASTER ;DAVISON WILLIAM (GB)) 23. Februar 1995 ----	
A	DE 37 35 307 A (DRAEGERWERK AG) 27. April 1989 in der Anmeldung erwähnt ----	
A	EP 0 714 020 A (FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI) 29. Mai 1996 in der Anmeldung erwähnt -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen

PCT/DE 98/00705

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9607885 A	14-03-1996	SE 504779 C AU 689637 B AU 3379995 A EP 0779974 A SE 9402980 A	21-04-1997 02-04-1998 27-03-1996 25-06-1997 08-03-1996
US 4240912 A	23-12-1980	DE 2650730 B AT 355546 B AT 673277 A CH 625964 A FR 2369860 A GB 1595076 A JP 53058288 A NL 7710916 A SE 7711940 A	20-07-1978 10-03-1980 15-08-1979 30-10-1981 02-06-1978 05-08-1981 26-05-1978 09-05-1978 05-05-1978
DE 19538075 C	28-11-1996	KEINE	
WO 9505591 A	23-02-1995	AU 7387894 A CA 2169438 A EP 0713576 A GB 2295229 A,B JP 9504097 T	14-03-1995 23-02-1995 29-05-1996 22-05-1996 22-04-1997
DE 3735307 A	27-04-1989	FR 2622011 A GB 2211295 A,B JP 1134249 A JP 6079021 B	21-04-1989 28-06-1989 26-05-1989 05-10-1994
EP 0714020 A	29-05-1996	IT PD940208 A AT 165662 T DE 59502048 D	27-05-1996 15-05-1998 04-06-1998