

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 611 596 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94101748.5**

(51) Int. Cl.⁵: **B01L 3/00, B01L 3/14**

(22) Anmeldetag: **05.02.94**

(30) Priorität: **13.02.93 DE 4304450**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.08.94 Patentblatt 94/34

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**

D-68298 Mannheim (DE)

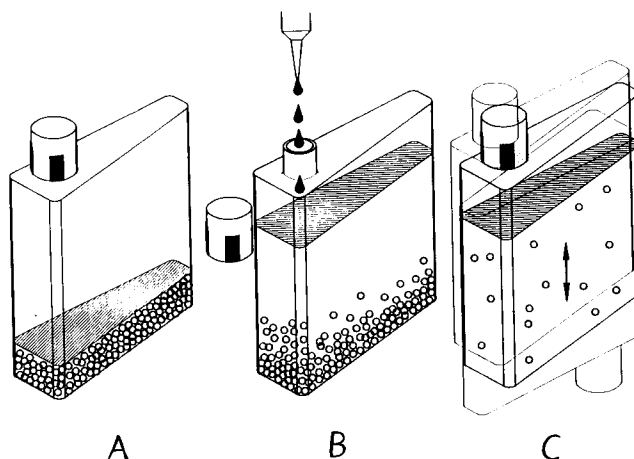
(72) Erfinder: **Buschek, Herbert**
Herrnfeldstrasse 9A

D-82362 Weilheim (DE)
Erfinder: **Kühnl, Michael**
Karl-Hromadnik-Strasse 2
D-81241 München (DE)
Erfinder: **Ihrig, Roland**
Im Dornhaag 10
D-68623 Lampertheim (DE)
Erfinder: **Erler, Klaus, Dr.**
Drosselweg 10
D-82362 Weilheim (DE)
Erfinder: **Cully, Maria, Dr.**
Habichtweg 8
D-82152 Krailling (DE)

(54) **System zur Zubereitung von Flüssigkeiten.**

(57) System zur Zubereitung von Flüssigkeiten aus mindestens einem Feststoff und mindestens einer flüssigen Phase. Das System besteht aus einem Gefäß, in dem sich der oder die Feststoffe befinden und einer Trockenkammer, die an das Gefäß angeschlossen ist oder angeschlossen werden kann. Die Trockenkammer ist vom Gefäßinnenraum durch ein Trennmittel separiert, das für Wasserdampf durchlässig, für Flüssigkeiten jedoch undurchlässig ist. Das System ist zur Herstellung von Flüssigkeiten aus feuchtigkeitsempfindlichen Feststoffen geeignet. Diese Feststoffe können im Gefäß aufbewahrt werden, da die Luftfeuchte im Innenraum durch das Trockenmittel abgesenkt ist. In ein und demselben Gefäß kann die Zubereitung der Flüssigkeit durch Zugabe einer flüssigen Phase erfolgen, da das Trockenmittel vom Gefäßinnenraum abgetrennt ist.

FIG. 3



EP 0 611 596 A1

Die Erfindung betrifft ein System zur Zubereitung von Flüssigkeiten aus mindestens einem Feststoff und mindestens einer flüssigen Phase, wobei das System aus einem Aufbewahrungsgefäß mit dem Feststoff und einer Trockenkammer mit einem Trockenmittel besteht. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Lösung, Suspension oder Emulsion unter Verwendung des erfindungsgemä-

5

ßen Systems. Der Prozeß beinhaltet die Schritte der Aufbewahrung eines Feststoffes im System, der Zugabe einer flüssigen Phase zum Feststoff und die Vermischung zur Herstellung einer Lösung, Suspension oder Emulsion. Das System dient in einer bevorzugten Anwendung zur Herstellung von Reagenzlösungen.

Ein in Laboratorien häufig auftretendes Problem besteht bei der Zubereitung von Lösungen aus

10

Flüssigkeiten und feuchtigkeitsempfindlichen Feststoffen. Die Haltbarkeit vieler Feststoffe ist in Gegenwart von Wasserdampf begrenzt, da sie sich zersetzen. Das Auftreten dieser Problematik reicht von alltäglichen Beispielen, wie z. B. der Zubereitung von Speisen aus Trockenpulver, über die Zubereitung von Lösungen im chemischen Laboratorium, bis hin zu klinischen Analysenlösungen. Besonders im letzten Fall ist eine Zubereitung der Lösung aus einer festen und einer flüssigen Komponente kurz vor der Benutzung

15

notwendig, wenn die fertige Analysenlösung nur begrenzt haltbar ist.

Vielfach wird das bestehende Problem dadurch gelöst, daß der feuchtigkeitsempfindliche Feststoff entweder vorgetrocknet und wasserdampfdicht abgepackt oder zusammen mit hygroskopischen Substanzen zur Trocknung und Trockenhaltung verpackt wird. Zur Herstellung der Lösung wird eine bestimmte Menge des Stoffes abgewogen und in einer abgemessenen Menge Flüssigkeit gelöst. Besonders für Analysenlösungen ist das Verfahren unvollkommen, da die quantitative Überführung des Feststoffes in ein Gefäß, die Zugabe einer genau definierten Menge Lösungsmittel und eine vollständige Auflösung schwierig ist. Für den genannten Prozeß ist nicht nur geschultes Personal, sondern auch eine aufwendige Laborausrüstung notwendig.

20

Bei sogenannten Testkits übernimmt der Anwender die Zubereitung der Flüssigkeit, indem er aus den portionierten, d. h. bereits abgewogenen Feststoffen, durch Zugabe von Flüssigkeit nach einer vom Hersteller des Kits gegebenen Vorschrift die Analysenlösung zubereitet. Rührer oder Mischer können dem Anwender die Auflösung der Feststoffe abnehmen. In diesen Fällen ist jedoch trotzdem eine Überführung von Feststoff in ein Gefäß zur Auflösung notwendig. Daraus ergibt sich, daß eine definierte Menge Feststoff in Form von Tabletten, Pulvern oder Granulaten in ein Gefäß eingebracht werden muß, um eine Lösung definierter Konzentration herzustellen. In einem bekannten Reagenzbevorratungssystem (DE-40 39 580) wird das Reagenz aus einem speziellen Behältnis in ein Mischgefäß überführt, indem beim Aufschrauben auf das Gefäß eine Kammer geöffnet wird, in der sich das Reagenz befindet. Zur Herstellung einer Lösung exakt definierter Konzentration ist ein Spülen der Kammer notwendig. Dies macht Laborpersonal oder eine aufwendige Spülvorrichtung nötig.

25

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde durch Bereitstellung eines zum Trocknen und zur Trockenhaltung geeigneten Gefäßes, die Herstellung von Flüssigkeiten aus feuchtigkeitsempfindlichen Feststoffen und Flüssigkeiten zu vereinfachen. Besonders die Zubereitung von Analysenlösung durch ungeschultes Personal, auch unter Bedingungen schlechter Infrastruktur, soll erleichtert werden.

30

Die Aufgabe wird mit dem System zur Zubereitung einer Flüssigkeit aus mindestens einem Feststoff und mindestens einer flüssigen Phase durch die Kombination eines Gefäßes, das den mindestens einen Feststoff enthält und ein Volumen besitzt, das zur Aufnahme des mindestens einen Feststoffes und der mindestens einen flüssigen Phase ausreicht, einer Trockenmittelkammer, die ein Trockenmittel (TM) enthält und einem Trennelement, das die Trockenmittelkammer verschließt so gelöst, daß das Trockenmittel mit dem Inhalt des Gefäßes jederzeit Wasserdampf austauschen kann, der direkte Kontakt eines flüssigen oder festen Inhaltes des Gefäßes mit dem Trockenmittel jedoch im wesentlichen unmöglich ist.

35

Demnach wird die Aufgabe durch die Kombination folgender Elemente gelöst:

- Ein Gefäß, in dem sich zunächst der Feststoff befindet und in dem die Auflösung des Feststoffes erfolgt.
- Eine an das Gefäß angeschlossene Trockenkammer, in der sich ein Trockenmittel befindet.

50

Der Feststoff der herzustellenden Lösung kann in verschiedenen Formen vorliegen. Zu diesen gehören Pulver, Tabletten, Granulate, Pellets oder durch Gefriertrocknung hergestellte Lyophilisate.

Eine Lösung aus mehreren Stoffen kann dadurch hergestellt werden, daß ein Feststoff, bestehend aus mehreren Bestandteilen, eingesetzt wird. Sind die Bestandteile in Lösung oder in Gegenwart von Feuchtigkeit miteinander unverträglich, das heißt, setzen sie sich dann in ungewollter Weise miteinander um, so ist es doch in vielen Fällen möglich, die Stoffe in trockenem Zustand zusammen aufzubewahren, ohne daß sie miteinander reagieren. Durch eine Trockenkammer, die die Feuchtigkeit im Innenraum des Gefäßes gering

55

hält, wird die Lagerungsstabilität des Feststoffes erhöht. Die Anwesenheit eines Trockenmittels in einer Kammer, die mit dem Gefäßinnenraum Wasserdampf austauschen kann, führt zu einer Absenkung des Wasserdampfpartialdruckes im Gefäßinnenraum. Es ist weiterhin möglich, Feststoffe, die aufgrund des Herstellungsprozesses eine Restfeuchte aufweisen, in dem erfindungsgemäßen System zur Trocknung aufzubewahren oder die Restfeuchte zu entfernen.

Die flüssige Phase kann aus einem Reinstoff bestehen (z. B. destilliertes Wasser) oder ein Gemisch mehrerer Flüssigkeiten darstellen. Ebenfalls kann die flüssige Phase z. B. Puffer, Stabilisatoren oder weitere gelöste Stoffe enthalten, so daß die Stabilität der hergestellten Flüssigkeit erhöht und ihre Funktionsweise sichergestellt wird.

Zur Herstellung der Flüssigkeit wird die flüssige Phase zum Feststoff in das Gefäß gegeben. Dies kann entweder manuell oder durch ein Gerät automatisch erfolgen. In Fällen, in denen die hergestellte Flüssigkeit keine exakte Konzentration besitzen muß, weil ein breiter Bereich von Reagenzkonzentrationen zu gleichen Analyseergebnissen führt, kann die Bemessung der flüssigen Phase z. B. durch Markierungen an der Gefäßwandung erfolgen. Beispielsweise können Enzyme einen Analyten vollständig umsetzen, so daß das Ergebnis der Bestimmung in weiten Bereichen von der Enzymkonzentration im Reagenz unabhängig ist. Zur Herstellung einer für Titrationsanalysen geeigneten Maßlösung ist dagegen die Zugabe einer definierten Menge flüssiger Phase, gekennzeichnet durch ihr Volumen oder ihr Gewicht zu einer definierten Feststoffmenge notwendig. Die Herstellung der Lösung erfolgt durch manuelles oder mechanisches Mischen des Feststoffes und der flüssigen Phase. Für eine Vielzahl von Analysenlösungen ist es möglich, ihre Zubereitung zu standardisieren. Die flüssige Phase enthält bei diesen Ausführungsformen bereits weitere Komponenten, z. B. Puffer und Hilfsstoffe, so daß für viele verschiedene Analysenlösungen immer ein und dieselbe flüssige Phase eingesetzt werden kann.

Die aus Feststoff und flüssiger Phase in dem erfindungsgemäßen System hergestellten Flüssigkeiten können Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen darstellen. Zum Beispiel kann eine Emulsion zum Nachweis des Enzyms Lipase durch Zugabe von Wasser zu einem Feststoff zubereitet werden, der folgende Stoffe beinhaltet: Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Tris), Natriumdesoxycholat, CaCl_2 , Triolein, Colipase, NaN_3 .

Gemäß der Erfindung enthält das System ein Gefäß und eine Trockenkammer, die durch eine Trennschicht, die ein Eindringen von Flüssigkeit in das Trockenmittel verhindert, getrennt sind. Die Trennschicht erfüllt somit zwei an sich widersprüchliche Bedingungen. Einerseits ist sie für Wasserdampf durchlässig und ermöglicht somit den Transfer des Wassers vom Gefäßinnenraum in die Trockenkammer über die Gasphase, andererseits besitzt sie für Wasser in kondensierter Phase eine Sperrwirkung. Für den Herstellungsprozeß ergibt sich damit die Vereinfachung, daß die Zubereitung der Lösung in demselben Gefäß erfolgen kann, in dem zuvor der feuchtigkeitsempfindliche Feststoff aufbewahrt wurde. In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Feststoff bereits bei der Herstellung des Systems in das Gefäß eingefüllt. Es ist in diesem Fall keine Überführung des Feststoffes in das Gefäß durch den Anwender notwendig. Weiterhin entfällt damit das Problem, daß evtl. feuchtigkeitsempfindliche oder gar hygroskopische Substanzen durch den Anwender ausgewogen und transferiert werden müssen. Die Befüllung von seiten des Herstellers des Systems kann unter Trockenraum-Bedingungen und unter Verwendung hochgenauer Waagen erfolgen. Selbst Anwendern ohne Labor ist somit die Zubereitung eingestellter Analysenlösungen aus feuchtigkeitsempfindlichen Feststoffen möglich.

Eine besonders einfache, sichere und zuverlässige Handhabung wird durch eine bevorzugte Ausführungsform ermöglicht, bei der sich der Feststoff in einem Gefäß befindet, das groß genug ist, die entstehende Lösung aufzunehmen. Dieses Gefäß besitzt einen Verschuß, z. B. einen Stopfen oder eine Schraubkappe, an dem eine Trockenmittelkammer so angebracht ist, daß das in ihr enthaltene Trockenmittel bei geschlossenem Gefäß Wasserdampf aus dem Innenraum des Gefäßes aufnehmen kann. In dieser Ausführungsform kann die Trockenkammer sowohl zur Trocknung und/oder Trockenhaltung des Feststoffes dienen, als auch als Verschuß bei der Zubereitung von Flüssigkeiten verwendet werden.

Es ist weiterhin möglich, die Trockenkammer im Gefäß zu befestigen und zum Verschuß des Gefäßes ein separates Bauteil zu verwenden. Außerdem sind Ausführungsformen möglich, bei denen keine Möglichkeit zur Öffnung durch z. B. einen Schraubverschluß oder einen Deckel vorgesehen ist. Bei diesen Ausführungsformen kann der Feststoff und die Trockenkammer schon während der Herstellung des Gefäßes in das Gefäß eingebracht werden. Die flüssige Phase kann vor der Verwendung der Flüssigkeit vom Anwender z. B. durch Injektion mit einer Kanüle in das Gefäß eingefüllt werden.

In den möglichen Ausführungsformen bietet das erfindungsgemäße System zur Herstellung von Flüssigkeiten Lösungsmöglichkeiten für Probleme mit zum Teil widersprüchlichen Erfordernissen.

- Herkömmliche, zur Aufnahme von Flüssigkeiten konstruierte Gefäße können durch den erfindungsgemäßen Einsatz des Trockenstopfens auch für die Aufbewahrung und Rücktrocknung von feuchtigkeits-

empfindlichen Feststoffen verwendet werden. Gefäß und Trockenmittelstopfen werden damit zu einer neuen funktionellen Einheit.

- Das System zur Zubereitung von Lösungen erlaubt das Befüllen zum Zwecke des Inverkehrbringens von feuchtigkeitsempfindlichen Füllgütern in nicht vollständig wasserdampfdichten Behältnissen.
- Feste Füllgüter können bei der Abfüllung eine durch die Produktion bedingte höhere mobile Feuchte aufweisen als für die Lagerung gewünscht ist. Mit dem erfindungsgemäßen System können solche Füllgüter auf eine, für die Haltbarkeit notwendige, minimale Restfeuchte zurückgetrocknet werden.
- Das Trennelement verbindet eine hohe Dampfdurchlässigkeit mit einer guten Sperrwirkung gegenüber Flüssigkeiten.

Ein Verfahren zur Herstellung von Flüssigkeiten mit dem erfindungsgemäßen System kann in den folgenden Schritten erfolgen:

- Aufbewahrung eines Feststoffes im geschlossenen Gefäß.
- Öffnen des Systems, z. B. durch das Abschrauben eines Verschlusses.
- Einfüllen der flüssigen Phase in das Gefäß, das bereits den Feststoff enthält.
- Verschließen des Systems, z. B. durch das Aufschrauben eines Verschlusses.
- Vermischen von flüssiger Phase und Feststoff.

Das Befüllen des Gefäßes mit flüssiger Phase kann manuell oder maschinell erfolgen, wobei die automatische Befüllung des Gefäßes innerhalb eines Analysenautomaten eine bevorzugte Ausführungsform darstellt. Das Verschließen des Gefäßes kann mit dem zum System gehörenden Verschuß, oder aber einem weiteren Verschuß erfolgen. Auch bei diesem Verfahrensschritt sind sowohl manuelle als auch automatisierte Vorgehensweisen möglich. In speziellen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann der Schritt des Verschließens des Gefäßes eingespart werden, wenn bei der Durchmischung kein Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäß auftritt. Dies kann z. B. durch Rühren oder geeignetes Schwenken des Gefäßes erzielt werden. Im Stand der Technik sind neben den mechanischen Rührern mit einem Rotor, der in die Flüssigkeit eintaucht, unter anderem sogenannte Magnetrührer bekannt, bei denen sich ein meist stabförmiger Magnet innerhalb des Gefäßes befindet, der durch ein magnetisches Feld in Bewegung versetzt wird. Außerdem sind beispielsweise für Bakterienkulturen Schwenker bekannt, die einen Gefäßinhalt durchmischen, ohne daß im Gefäß befindliche Stoffe durch eine vorhandene Öffnung an der Oberseite des Gefäßes austreten. Wird der Durchmischungsprozeß bei geschlossenem Gefäß durchgeführt, so stehen die bereits genannten Methoden zur Verfügung. Außerdem sind solche Verfahren möglich, bei denen das Gefäß beliebige Positionen einnehmen kann, wie dies in der Regel bei manuellen Durchmischungen der Fall ist. Nach dem Prozeß der Durchmischung liegt die zubereitete Flüssigkeit im Gefäß vor. Aus diesem kann sie z. B. durch Anstechen des Gefäßes mit einer Kanüle oder durch weitere im Gefäß vorgesehene Vorrichtungen entnommen werden. Bevorzugt erfolgt die Entnahme von Flüssigkeit jedoch nach dem Entfernen des trockenmittelhaltigen Verschlusses durch die Öffnung des Gefäßes.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Systemes ist, daß das Aufbewahrungsgefäß für den Feststoff auch als Gefäß für die Mischung des Feststoffes mit der flüssigen Phase und für die Aufbewahrung der zubereiteten Flüssigkeit dienen kann, ohne daß die Trockenmittelkammer nach Zugabe der flüssigen Phase verschlossen oder entfernt werden muß.

Ein weiterer Vorteil des Systems ist es, daß der Trockenmittel enthaltende Verschuß sowohl während einer Aufbewahrung des Feststoffes als auch während einer Aufbewahrung der zubereiteten Flüssigkeit und bevorzugt sogar während der Durchmischung des Feststoffes mit der flüssigen Phase verwendet werden kann.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Figuren näher erläutert:

- Figur 1: Eine erfindungsgemäße Trockenmittelkammer mit Trockenmittel im Längsschnitt.
- Figur 2: Mögliche Ausführungsformen des Gefäßes (im Kreis angeordnet) und der Trockenmittelkammer (in der Mitte).
- Figur 3: Verfahrensschritte bei der Zubereitung einer Flüssigkeit mit dem erfindungsgemäßen System.
- Figur 4: Feuchtegehalt eines Feststoffes bei der Aufbewahrung in verschiedenen erfindungsgemäßen Systemen.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Trockenmittelkammer ist aufgrund ihrer Konstruktion geeignet, das Gefäß zu verschließen. Eine solche Trockenmittelkammer wird im folgenden als Trockenmittelstopfen bezeichnet.

Der Trockenmittelstopfen (1) in Figur 1 ist nach außen durch eine Wandung (2) abgeschlossen. Diese kann aus einer Vielzahl von Materialien bestehen, z. B. Kunststoff, Metall und Pappe. Im bevorzugten Fall wird die Wandung jedoch aus einem Kunststoff bestehen, da dieses Material einige vorteilhafte Eigenschaften miteinander verbindet. Kunststoffe ausreichender Wandstärke, bevorzugt größer als 0.5 mm, besitzen

die Eigenschaft, das Trockenmittel im Inneren des Stopfens von der Umgebung so zu trennen, daß zwar ein Feuchtigkeitsaustausch zwischen Umgebung und Trockenmittel in geringem Maße möglich ist, jedoch ein wesentlicher Verbrauch des Trockenmittels durch äußere Feuchte vermieden wird. Außerdem ist es auf einfache Weise möglich, Kunststoff in Formen zu bringen, die sowohl ein Gewinde (3) als auch einen Raum für das Trockenmittel (4) beinhalten.

Das Trockenmittel (14) befindet sich im Inneren des Stopfens. Bei der Wahl eines geeigneten Trockenmittels stehen die aus der Fachliteratur bekannten Substanzen, wie Molekularsiebe, Kieselgel, Natriumsulfat, Kalziumsulfat usw., zur Verfügung. Ein für die angegebene Verwendung geeignetes Molekularsieb vom Typ der Zeolithe ist bei der Firma Grace GmbH unter der Bezeichnung Molekularsieb Typ 511 erhältlich. Die Menge des verwendeten Trockenmittels und damit die Trocknungskapazität muß so beschaffen sein, daß gewünschtenfalls eine mögliche mobile Feuchte des Feststoffes aufgenommen wird und daß von außen eindringende Feuchtigkeit bis zum Zeitpunkt der Herstellung der Lösung absorbiert werden kann. Andererseits sollte die Trockenmittelmenge so gering sein, daß bei Aufbewahrung der hergestellten Flüssigkeit im Zubereitungssystem keine nennenswerte Konzentrationsänderung durch Wasseraufnahme des Trockenmittels aus der Lösung erfolgt. Bei bevorzugt verwendeten Trockenmittelmengen im Bereich weniger Gramm und Flüssigkeitsmengen im Bereich von Dezilitern, bewegt sich der durch das Trockenmittel bedingte Fehler in einem für Analysenlösungen vertretbaren Bereich. In vielen Fällen wird die Flüssigkeit bald nach ihrer Zubereitung in einer Analysenapparatur verwendet. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird das Gefäß ohne Trockenmittelstopfen an einen dafür vorgesehenen Platz innerhalb der Apparatur gestellt. In diesem Fall ist die Flüssigkeit lediglich während der Zeit ihrer Zubereitung in direktem oder indirektem Kontakt mit dem Trockenmittelstopfen. Daher ist mit einem Austrocknungseffekt der Lösung nur in sehr geringem Maße zu rechnen. Der Austrocknungseffekt kann in allen Fällen dadurch verhindert werden, daß der Trockenmittelstopfen nach dem Vermischen von Feststoff und flüssiger Phase gegen einen Verschluß ohne Trockenmittel ausgetauscht wird.

Das Trennelement (6), welches das Trockenmittel und den Innenraum des Gefäßes voneinander separiert, stellt einen wesentlichen Aspekt der Erfindung dar. Das Material des Trennelementes ist so beschaffen, daß es zwar wasserdampfdurchlässig ist, jedoch fertige Reagenzlösungen vollständig absperrt. In den letzten Jahren sind spezielle Kunststoffe entwickelt worden, die diese beiden Eigenschaften miteinander kombinieren (z. B. EP-A-0 500 173). Es sind jedoch auch andere Materialien möglich, wie z. B. imprägnierte Stoffe und Karton. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird Karton mit einer Oberflächenspannung verwendet, die ein Eindringen von Flüssigkeit in die Trockenmittelkammer und ein Durchdringen des Trockenmittels mit Flüssigkeit verhindert. Geeignete Kartone werden beispielsweise von der Firma Buchmann GmbH unter der Bezeichnung GC1 und GC2 bzw. von der Firma Laakmann GmbH unter der Bezeichnung UD2 vertrieben. Die wasserabweisende Wirkung wird in erster Linie durch eine Beschichtung, den sogenannten Strich gewährleistet, der aus Pigmenten und synthetischen Bindemitteln besteht. Besitzt der Karton eine Oberflächenspannung kleiner als 70 mN/m, so kann der Karton nicht mehr von Wasser benetzt werden und ein Eindringen von Wasser ist prinzipiell unmöglich, eine Durchlässigkeit für Wasserdampf ist jedoch weiterhin gegeben. Für Flüssigkeiten, die eine kleinere Oberflächenspannung besitzen ist ebenfalls ein Trennelement mit kleinerer Oberflächenspannung notwendig, um ein Eindringen von Flüssigkeit zu verhindern. Die Oberflächenspannung des Kartons kann auf einfache Weise mit käuflichen Testtinten von z. B. der Firma Arcotec Oberflächentechnik GmbH bestimmt werden.

Eine mögliche Anordnung des Trennelementes geht aus Figur 1 hervor. Das Trennelement (6) ist in einen Hohlzapfen (5) so eingepaßt, daß ein Durchtritt der Flüssigkeit vom Gefäßinnenraum zum Trockenmittel verhindert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform wird dies erreicht, indem das Trennelement (6) auf der dem Gefäßinneren zugewandten Öffnung des Hohlzapfens (5) aufliegt. Mit dem Hohlzapfen ist eine Umbördelung (7) mechanisch verbunden, die zur Befestigung des Trennelementes (6) auf dem Hohlzapfen (5) verwendet wird. Die Umbördelung (7) schließt den aus Trockenmittelkammer (4) und Trennelement (6) gebildeten Raum gegen Flüssigkeiten ab. Eventuelle geringfügige Undichtigkeiten werden dadurch abgedichtet, daß das Trennelement bei Kontakt mit Wasser aufquillt und die Zwischenräume ausgefüllt werden. Beispiel 1 belegt die Trennwirkung des verwendeten Kartons gegenüber einer wässrigen Reagenzflüssigkeit selbst bei direktem Kontakt.

Figur 2 zeigt im Kreis angeordnet erfindungsgemäße Gefäße mit Trockenmittelstopfen und in ihrer Mitte zwei Trockenmittelstopfen mit 2 bzw. 4 ml Fassungsvermögen für Trockenmittel. Nicht nur die Formungen, sondern auch die Wanddicken der Gefäße können in weiten Grenzen variieren. Die Materialien der Gefäße müssen wasserundurchlässig sein, können jedoch für Wasserdampf partiell durchlässig sein. Für das Gefäß sind beispielsweise Kunststoffe geeignet, wie sie zur Herstellung von Flaschen zur Aufbewahrung von Flüssigkeiten dienen. Es sind jedoch Wandstärken größer als 0.5 mm aus Gründen der mechanischen Stabilität und der Wasserdampfdurchlässigkeit bevorzugt. Die Art der Herstellung der Gefäße, z. B.

Spritzguß oder Spritzblas, unterliegt keiner Beschränkung, vorausgesetzt daß eine ausreichende Wandstärke gewährleistet werden kann.

Figur 3 zeigt die Herstellung einer Flüssigkeit aus einem Feststoff und einer Flüssigkeit. In Darstellung A befindet sich der Feststoff im durch den Trockenmittelstopfen verschlossenen Gefäß. Nach Öffnung des Gefäßes (Abnahme des Trockenmittelstopfens) zeigt Darstellung B die Zugabe von Flüssigkeit zum Feststoff. Nach Verschuß des Gefäßes mit dem zuvor genannten oder einem neuen Verschuß, findet in Figur 3 C die Vermischung des Feststoffes mit der flüssigen Phase durch Schütteln statt.

Bezugszeichenliste

- (1): Trockenmittelstopfen
- (2): Wandung des Trockenmittelstopfens
- (3): Gewinde des Trockenmittelstopfens
- (4): Trockenmittelkammer
- (5): Hohlzapfen des Trockenmittelstopfens
- (6): Trennelement
- (7): Umbördelung

Beispiele:

Beispiel 1

Herstellung flüssiger Reagenzien durch Lösen von festen Reagenzien mit Wasser.

Sperrwirkung eines Trennelementes in Form von Karton und chemische Indifferenz der Trockenkammer.

Zubereitung des Flüssigreagens

Geprüft wurden Systeme zur Zubereitung von Flüssigkeiten aus festen Reaktionsgemischen für die klinisch-chemische Bestimmung von Aspartat-Aminotransferase (GOT) und Alanin-Aminotransferase (GPT) durch Umsetzung mit Nicotinamidadenin-dinucleotid (NADH).

Zur Herstellung von gebrauchsfertigem Reagenz wurden Feststoffe durch Auffüllen der Gefäße mit Wasser angelöst und nach Zuschrauben mit dem Trockenmittel-Schraubverschluß und Schütteln endgültig in der vorberechneten Menge Wasser gelöst. Die entstandene Reagenzlösung zur Bestimmung von GOT besaß dann folgende Zusammensetzung:

Tris	27,8 mmol/l
Tris HCL	58,4 mmol/l
L-Aspartat	254 mmol/l
-Ketoglutarat	12,7 mmol/l
NADH	0,19 mmol/l
2-Chloracetamid	10,7 mmol/l
MDH	1200 U/l
LDH	4390 U/l
Polyvinylpyrrolidon	ca. 0,1 Gewichts-%

Die Reagenzlösung zur Bestimmung von GPT wies die folgende Zusammensetzung auf:

Tris	15,9 mmol/l
Tris • HCL	89,6 mmol/l
L-Alanin	530 mmol/l
-Ketoglutarat	15,9 mmol/l
NADH	0,19 mmol/l
2-Chloracetamid	10,7 mmol/l
LDH	8900 U/l
Polyvinylpyrrolidon	ca. 0,1 Gewichts-%

Überprüfung der Sperrwirkung

Die Gefäße wurden bis zu 24 Stunden auf dem Kopf gelagert, was weit über die Belastung bei normalem Gebrauch hinausgeht.

Zur Prüfung der Sperrwirkung für Flüssigkeiten wurden anschließend die Schraubverschlüsse abgeschraubt und die Karton-Trennelemente (Karton UD2 der Firma Laakmann GmbH) zur Inspektion des Trockenmittels entfernt. In allen Fällen war das Trockenmittel noch trocken, d. h. die Sperrwirkung war in allen Fällen gegeben.

Überprüfung der chemischen Indifferenz der Trockenmittelkammer

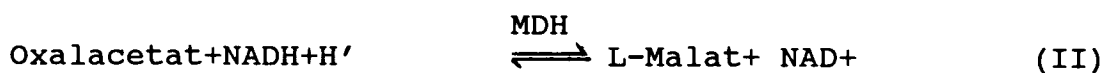
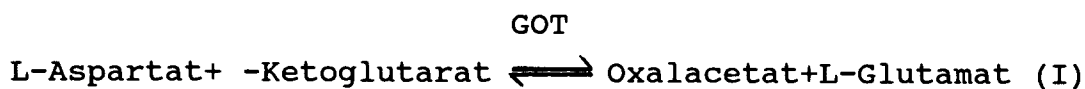
Die chemische Funktion wurde an 2 Prüfkriterien bewertet:

1. Funktionskontrolle durch Bestimmung der Wiederfindung eines definierten GOT bzw. GPT-Gehaltes in einer Kontrollprobe (w [%]) bezogen auf den Referenzwert, der zu 100 % gesetzt wurde.

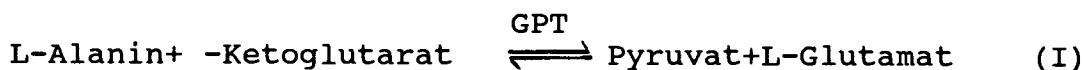
2. Wirkstoffgehalt (NADH-Gehalt) photometrisch bestimmt durch Extinktion bei 340 nm.

Es laufen bei 1. folgende Reaktionssequenzen ab:

GOT:



GPT:



(II): Reaktion II ist die sogenannte Indikatorreaktion zur photometrischen Detektion

In der folgenden Tabelle sind die Versuchsergebnisse dargestellt:

EP 0 611 596 A1

	Referenz	8 h/Kopf	16 h/Kopf	24 h/Kopf	schwenken
GOT-Reagenz					
w [%]	100.00	99.87	99.87	99.41	99.74
NADH-Extinktion	1.370	1.392	1.397	1.430	1.373
GPT-Reagenz					
w [%]	100.00	99.92	99.44	99.12	99.76
NADH-Extinktion	1.392	1.400	1.412	1.406	1.390

Aus den Meßwerten geht hervor, daß die Funktionsfähigkeit des Reagenzes und der Wirkstoffgehalt selbst unter extremen Belastungen nur unwesentlich durch die Anwesenheit des Trockenmittelstopfens beeinflußt werden.

Beispiel 2

Trockenhaltung bei Lagerung.

Geprüft werden je 2 Chargen von festen Reagenzgemischen für die klinisch-chemische Bestimmung von Aspartat-Aminotransferase (GOT) und Alanin-Aminotransferase (GPT).

Der Feststoff, der zur Herstellung von Reagenzflüssigkeit zur Bestimmung von GPT verwendet werden kann, enthielt in 100 g Granulat:

Tris	2,72 g
Tris • HCL	20,06 g
L-Alanin	67,07 g
-Ketoglutarat	5,09 g
NADH	1,34 g
2-Chloracetamid	1,42 g
LDH	ca. 0,34 g
Polyvinylpyrrolidon	ca. 1,93 g

5,7 g dieses Gemisches wurde in einem System aus Polyethylen mit ca. 1 mm Wandstärke gelagert, wobei 1,4 g Trockenmittel (TM) in Form eines Molekularsiebs (Typ 511 der Firma Grace GmbH) eingesetzt wurden.

Ein analoges Gemisch zur Bestimmung von GOT enthielt pro 100 g Granulat:

Tris	5,31 g
Tris • HCL	14,48 g
L-Aspartat Na-Salz	70,31 g
-Ketoglutarat	4,51 g
NADH	1,48 g
2-Chloracetamid	1,57 g
MDH	ca. 0,22 g
LDH	ca. 0,19 g
Polyvinylpyrrolidon	ca. 1,97 g

In diesem Versuch wurden 7,0 g des Gemisches unter Verwendung von 1,4 g des obengenannten Molekularsiebs als Trockenmittel gelagert.

Zum Nachweis der funktionsfähigkeit des Systems wurde jeweils ein System mit Trockenmittel-Schraubverschluß mit ansonsten gleichwertigen Gefäßen ohne Trockenmittel-Schraubverschluß verglichen.

Prüfkriterien waren

1. Wassergehalt im Füllgut; bestimmt mit der Karl-Fischer-Methode.
2. Wirkstoffgehalt (NADH-Gehalt); photometrisch bestimmt durch Extinktion bei 340 nm.

5

10

15

	Belastungszeit	Wassergehalt Gewichts-%		Extinktion 340 nm	
		mit TM	ohne TM	mit TM	ohne TM
GOT	0 Wochen	8,18 %	8,18 %	1,513	1,513
	3 Wochen	7,69 %	8,46 %	1,564	1,069
	6 Wochen	7,80 %	9,20 %	1,493	0,705
GPT	0 Wochen	0,79 %	0,79 %	1,506	1,506
	3 Wochen	0,67 %	1,04 %	1,542	1,321
	6 Wochen	0,89 %	1,23 %	1,486	0,781

Das Beispiel "GOT" zeigt zusätzlich, daß nur die stabilitätskritische mobile Feuchte selektiv entfernt wird und der stabilitätsunkritische immobile Kristallwasseranteil unbeeinflusst bleibt.

20

Beispiel 3

Rücktrocknung eines herstellungsbedingt wasserhaltigen Granulates.

25

5,7 g Granulat mit einem Anfangswassergehalt von 0,59 Gewichts-% (bestimmt mit der Karl-Fischer-Methode) wurden in ein System zur Herstellung von Flüssigkeiten gefüllt und dieses mit dem zugehörigen Trockenmittel-Schraubverschluß verschlossen. Das Granulat entsprach in seiner Zusammensetzung dem in Beispiel 2 genannten Gemisch zur Bestimmung von GPT. Als Trennelement wurde der Karton Duplex 1 UD2 der Firma Laakmann verwendet. Es wurden 1,4 g Molekularsieb als Trockenmittel eingesetzt.

Das System wurde während der Rücktrocknungsphase bei Raumklima aufbewahrt und der Wassergehalt periodisch mit der Karl-Fischer-Methode bestimmt.

30

Figur 4 zeigt die Abhängigkeit des Wassergehaltes (f) in Abhängigkeit von der Aufbewahrungszeit (t) in Tagen in dem System.

Es sind in der Figur verschiedene Kombinationen von Gefäßgrößen dargestellt:

35

- : 22 ml Gefäßvolumen; 2 ml Trockenmittel
- ◇ : 50 ml Gefäßvolumen; 2 ml Trockenmittel
- △ : 110 ml Gefäßvolumen; 2 ml Trockenmittel
- X : 110 ml Gefäßvolumen; 4 ml Trockenmittel

Nach einem Tag war in allen Flaschen das Granulat auf einen Wassergehalt kleiner als 0,2 Gewichts-% zurückgetrocknet.

40

Patentansprüche

1. System zur Zubereitung einer Flüssigkeit aus mindestens einem Feststoff und mindestens einer flüssigen Phase, gekennzeichnet durch die Kombination folgender Elemente:

45

- Ein Gefäß, das den mindestens einen Feststoff enthält und ein Volumen besitzt, das zur Aufnahme des mindestens einen Feststoffes und der mindestens einen flüssigen Phase ausreicht;
- Eine Trockenmittelkammer, die ein Trockenmittel enthält;
- Ein wasserdampfdurchlässiges Trennelement, das die Trockenmittelkammer verschließt,

50

so daß das Trockenmittel mit dem Inhalt des Gefäßes jederzeit Wasserdampf austauschen kann und der direkte Kontakt eines flüssigen oder festen Inhaltes des Gefäßes mit dem Trockenmittel im wesentlichen unmöglich ist.

2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trockenmittel enthaltende Kammer zum Verschluß des Gefäßes dient.

55

3. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß aus einem Material besteht, das für Wasserdampf zumindest zum Teil durchlässig ist.

4. System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Material für das Trennelement Karton verwendet wird.
5. System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Trennelement ein Material verwendet wird, das eine für die Benetzung kritische Oberflächenspannung besitzt, die kleiner als 70 mN/m, bevorzugt 25 bis 65 mN/m und besonders bevorzugt 30 bis 40 mN/m ist.
6. Verwendung eines Zubereitungssystems nach einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung von Reagenz-lösungen.
7. Verfahren zur Herstellung einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Zubereitungssystems nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend die folgenden Schritte:
 - a) Aufbewahrung des Feststoffes im geschlossenen Gefäß
 - b) Öffnen des Gefäßes
 - c) Zugabe von flüssiger Phase zum Feststoff im Gefäß
 - d) Verschließen des Gefäßes
 - e) Vermischen von Feststoff und flüssiger Phase, so daß eine Lösung, Suspension oder Emulsion entsteht.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die das Trockenmittel enthaltende Kammer sowohl vor als auch nach der Zugabe der Flüssigkeit zum Verschluß des Gefäßes verwendet wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Befüllung des Gefäßes mit dem Feststoff in wasserdampfhaltiger Atmosphäre erfolgt.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Befüllung des Gefäßes mit der flüssigen Phase durch ein Gerät automatisch erfolgt.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine Entnahme von zubereiteter Flüssigkeit aus dem Gefäß durch ein Gerät automatisch erfolgt.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die Zubereitung der Flüssigkeit als auch ihre Verwendung durch ein Gerät erfolgt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 7, bei dem die Aufbewahrung der festen Komponente im geschlossenen Gefäß zu ihrer Trocknung oder/und Trockenhaltung dient.
14. Verfahren gemäß Anspruch 7, bei dem das Öffnen des Gefäßes in Schritt b) durch Anstechen mit einer Kanüle erfolgt.
15. Verfahren zur Herstellung einer Flüssigkeit unter Verwendung eines Zubereitungssystems nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend die folgenden Schritte:
 - a) Aufbewahrung des Feststoffes im geschlossenen Gefäß
 - b) Öffnen des Gefäßes
 - c) Zugabe von flüssiger Phase zum Feststoff im Gefäß
 - d) Vermischen von Feststoff und flüssiger Phase bei geöffnetem Gefäß, so daß eine Lösung, Suspension oder Emulsion entsteht.

FIG. 1

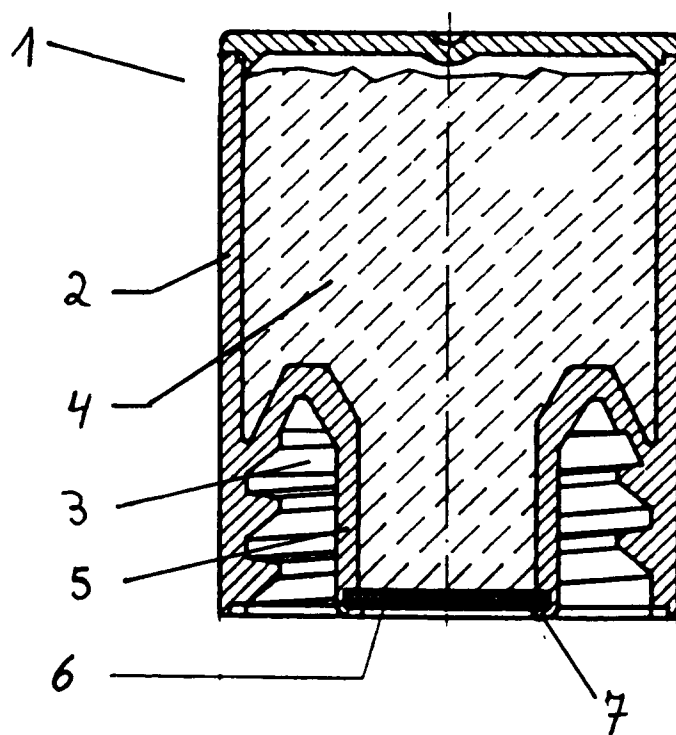


FIG. 2

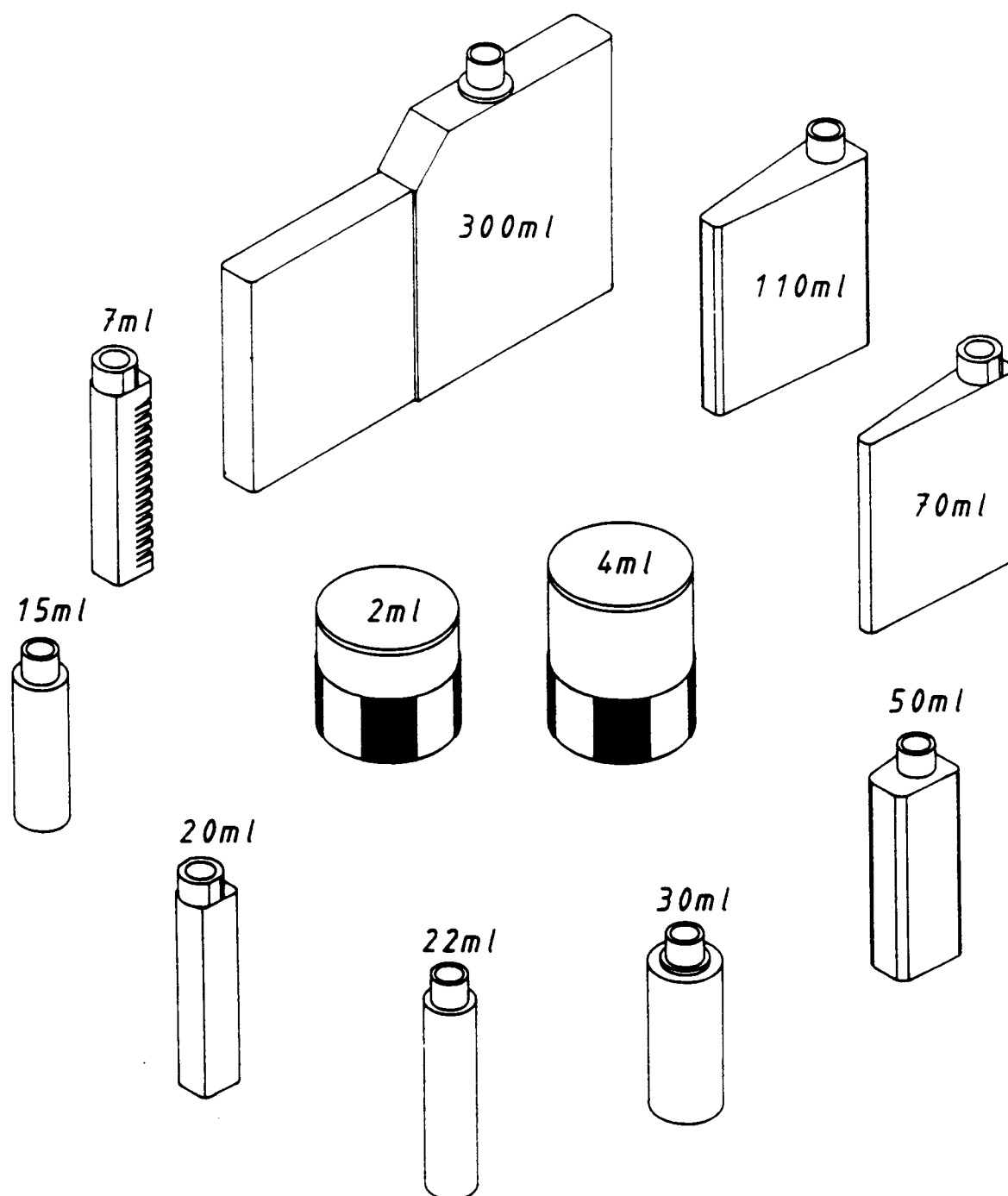


FIG. 3

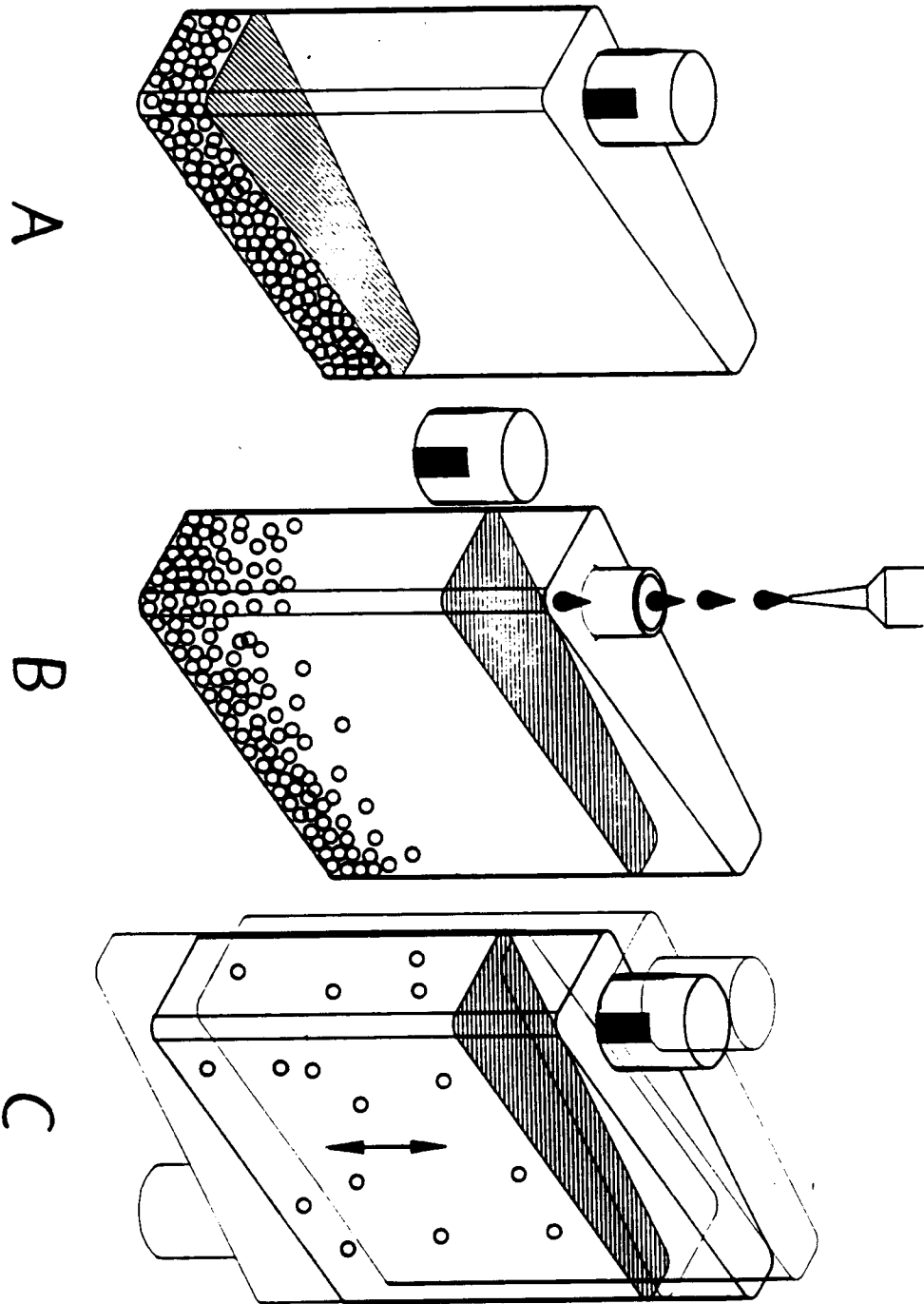
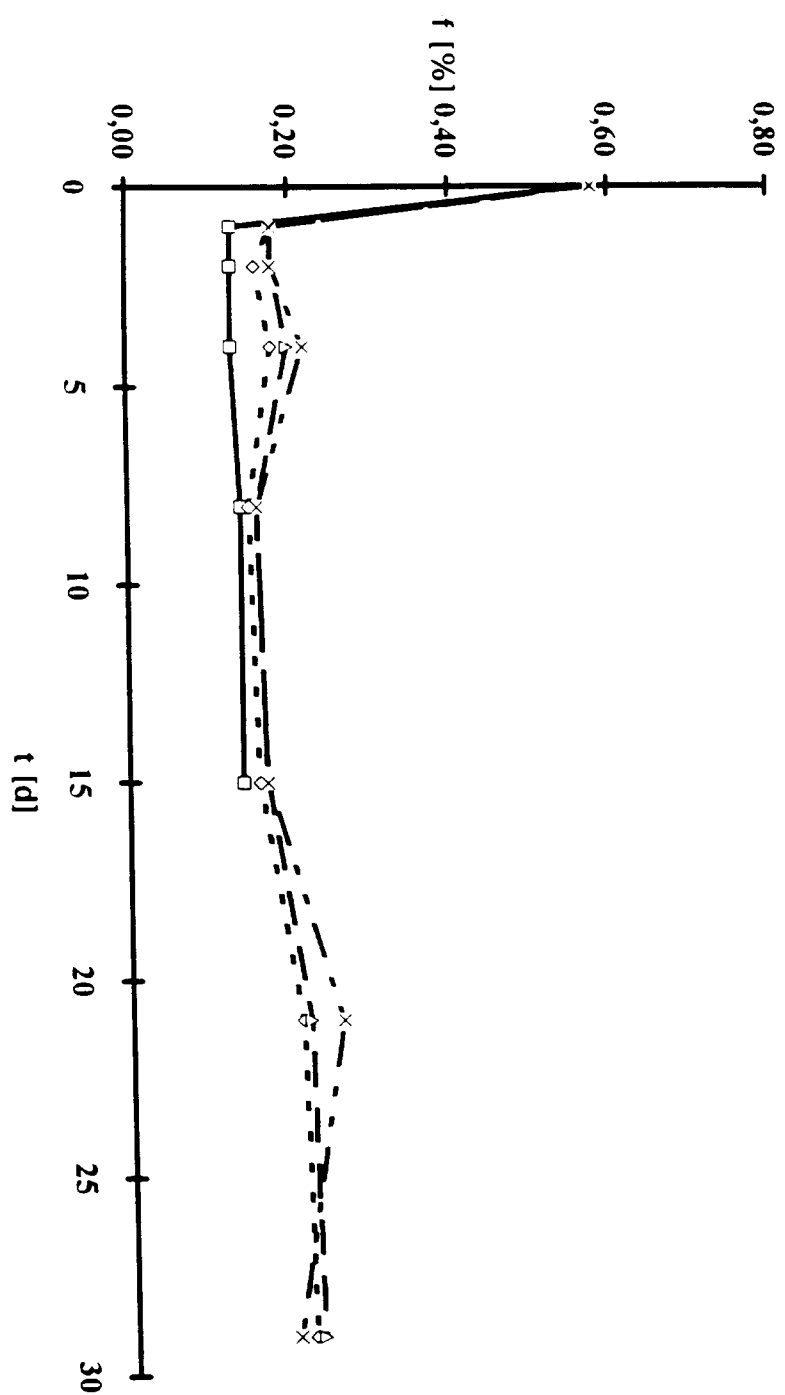


FIG. 4





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 1748

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
D,Y	DE-A-40 39 580 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) * Spalte 6, Zeile 67 - Spalte 7, Zeile 42; Abbildung 2 *	1-4, 6-13, 15	B01L3/00 B01L3/14
Y	US-A-4 119 407 (GOLDSTEIN) * Spalte 2, Zeile 20 - Spalte 5, Zeile 28; Abbildungen *	1-4, 6-13, 15	
A	US-A-5 128 104 (MURPHY ET AL.) * Spalte 2, Zeile 15 - Spalte 3, Zeile 22 *	1, 6-15	
A	FR-A-2 341 852 (SAGES SARL) * Seite 1, Zeile 16 - Zeile 34; Abbildung 1 *	2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
			B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26. Mai 1994	Prüfer Bindon, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	