

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
11 DE 27 12 158 C2

51 Int. Cl. 4:
G01 N 21/03
G 01 N 33/48
G 01 N 31/22

21 Aktenzeichen: P 27 12 158.0-52
22 Anmeldetag: 19. 3. 77
43 Offenlegungstag: 28. 9. 78
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 12. 2. 87

DE 27 12 158 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

Zander, Rolf, Prof. Dr.med.; Wolf, Hans Uwe, Prof.
Dr. rer.nat.; Lang, Werner, Dr. rer.nat., 6500 Mainz,
DE

74 Vertreter:

Hofmann, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.pol., Pat.-Anw., 6200
Wiesbaden

72 Erfinder:

Zander, Rolf, Prof. Dr.; Lang, Werner, Dr.rer.nat.;
Wolf, Hans Uwe, Prof. Dr.rer.nat., 6500 Mainz, DE

56 Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 24 22 260
DE-GM 69 26 529

In Betracht gezogene ältere Anmeldung:
DE-OS 27 11 853;

54 Vorrichtung zur photometrischen Messung des Sauerstoffgehaltes gasförmiger oder fluessiger Proben

DE 27 12 158 C2

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur photometrischen Messung des Sauerstoffgehaltes gasförmiger oder flüssiger Proben, bestehend aus einem Photometer in einer Testküvette, die durch eine durchstechbare Membran verschlossen und mit einem durch Sauerstoff verfärbbaren Reagens gefüllt ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Membran (4) aus mehreren übereinander geklebten Schichten (6, 7, 8, 9, 10) von elastischem Trägermaterial wie Gummi (8), synthetischen Hochpolymeren (6, 10) sowie gasdichten Metallfolien (9) in der Anordnung:

Synthetische Hochpolymere (6) — Metallfolie (7) — Gummi (8) — Metallfolie (9) — synthetische Hochpolymere (10)

besteht und daß in bekannter Weise über dem Reagens (2) eine Inertgasatmosphäre (3) angeordnet ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der die Inertgasatmosphäre (3) enthaltende Raum ca. 30—40% des Gesamtvolumens der Küvette (1) beträgt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur photometrischen Messung des Sauerstoffgehaltes gasförmiger oder flüssiger Proben, bestehend aus einem Photometer und einer Testküvette, die durch eine durchstechbare Membran verschlossen und mit einem durch Sauerstoff verfärbbaren Reagens gefüllt ist.

Aus der DE-OS 24 22 260 ist es bekannt, durchstechbare Küvetten zu verwenden, um eine zu prüfende Substanz mit einem vorbereiteten Reagens zusammenzuführen und die dadurch verursachte Veränderung der Lichtdurchlässigkeit der Küvette optisch zu vermessen.

Die in diesem Stand der Technik verwendeten Membranen weisen jedoch eine erhebliche Diffusionsrate auf, so daß Reagentien mit einer sehr hohen Ansprechempfindlichkeit nicht verwendet werden können, wenn Gase wie beispielsweise Sauerstoff gemessen werden sollen.

Weiterhin ist es aus dem DB-GM 69 26 529 bekannt, das Reagens mit einer Atmosphäre aus einem Inertgas zu überschichten.

Auch diese Anordnung kann nicht verhindern, daß der eindiffundierte Sauerstoff des Reagens in kurzer Zeit unbrauchbar macht.

Die Erfindung hat deshalb die Aufgabe, eine über längere Zeit lagerfähige Anordnung zu schaffen, mit der nach Zugabe einer Probe zu einem vorbereiteten Reagens eine optische Messung von Sauerstoff ermöglicht ist.

Darüber hinaus soll die Diffusionsdichtigkeit und damit der Abschluß gegen den Sauerstoff der Außenatmosphäre auch nach dem Durchstich mit der Injektionsnadel erhalten bleiben.

Die Erfindung löst diese Aufgabe dadurch, daß die Membran (4) aus mehreren übereinander geklebten Schichten (6, 7, 8, 9, 10) von elastischem Trägermaterial wie Gummi (8), synthetischen Hochpolymeren 6, 10) sowie gasdichten Metallfolien (7, 9) in der Anordnung: Synthetische Hochpolymere (6) — Metallfolie (7) — Gummi (8) — Metallfolie (9) — synthetische Hochpolymere (10)

besteht und daß in bekannter Weise über dem Reagens (2) eine Inertgasatmosphäre (3) angeordnet ist.

Dadurch entstehen nunmehr diffusionsdichte Küvetten, die über einige Wochen und auch nach dem Einstich mit einer Injektionsnadel wenigstens einige Stunden dicht bleiben, also keinen Sauerstoff aufnehmen. Sie besteht aus gasundurchlässigem Material, vorzugsweise aus Glas und hat eine für die photometrische Messung geeignete, z. B. eine zylindrische Form (Rundküvette). Empfehlenswerte Maße für diese Rundküvette sind: 10 mm Innendurchmesser (entsprechend etwa 10 mm Schichtdicke), 12 mm Außendurchmesser, 3—5 ml Inhalt.

Die auf ihren Sauerstoffgehalt hin zu untersuchende Probe wird mit Hilfe einer Injektionspritze, speziell einer Präzisionspritze, unter Durchstechen der Membran in die Küvette injiziert. Nach Entfernen der Injektionspritze gewährleisten die elastischen Folien der Membran für einige Stunden die Dichtigkeit der Membran gegenüber Sauerstoff. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die Messung (siehe unten) einige Stunden nach Injektion der Probe vorzunehmen.

Die beschriebene Sauerstoffkonzentrationsmessung ist extrem einfach durchführbar. Da lediglich eine Probe von 10—100 µl mit einer Präzisionspritze in die Küvette einzuspritzen und die Absorptionsänderung in einem Photometer abzulesen ist, kann diese Bestimmung auch durch ungeschultes Personal durchgeführt werden. Weiterhin erfolgt die Messung der Sauerstoffkonzentration sehr schnell, denn vom Einbringen des Bluts bis zum Erhalt des Meßergebnisses wird maximal eine Minute benötigt.

Der Sauerstoffgehalt der injizierten Probe wird photometrisch unter Verwendung von Reaktionslösungsgemischen gemessen, die mit Sauerstoff eine intensive Färbung ergeben, z. B. unter Verwendung von Hydroxy- oder Aminoderivaten aromatischer Verbindungen wie Benzol oder Naphthalin oder von Derivaten mehrkerniger Aromaten mit Heteroatomen. Ein empfindliches Reaktionslösungsgemisch besteht z. B. aus 25 mM Brenzcatechin in 1 N NaOH oder KOH.

Gegebenenfalls erfolgt zum Reaktionslösungsgemisch ein Zusatz von farberstärkenden Substanzen wie Metallsalzen, z. B. von 5 mM Fe^{2+} (in Form von $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$).

Die photometrische Messung der Reaktionsprodukte erfolgt im System Brenzcatechin + Fe^{2+} bei 490 nm. Unter den hier angegebenen Bedingungen wird durch die Injektion von 1 µl Sauerstoff eine Extinktionsdifferenz von 0,25 Einheiten erhalten. Andere Gase, z. B. CO_2 und CO, werden durch das genannte Reaktionslösungsgemisch nicht erfaßt.

Für die Sauerstoffkonzentrationsmessung werden wegen der ausgesprochen großen Empfindlichkeit der beschriebenen Reaktionslösungen gegenüber Sauerstoff nur kleinste Probenvolumina in der Größenordnung von 10—100 µl benötigt. Für den Bereich der medizinischen Diagnostik bedeutet dies, daß zur Gewinnung einer Blutprobe auf eine Venenpunktion verzichtet werden kann (ärztliches Hilfspersonal kann das erforderliche Blut aus dem Ohrfläppchen entnehmen), oder daß auch dann eine Sauerstoffmessung vorgenommen werden kann, wenn nur geringe Mengen zur Verfügung stehen (Bestimmung der Sauerstoffkonzentration im Kopfschwartenblut des Säuglings).

Durch die Anwendung eines alkalischen Milieus im Reaktionslösungsgemisch werden gleichzeitig die bei der Untersuchung von biologischem Material möglicherweise in der Probe enthaltenen Zellen (z. B. Erythrocyten bei Sauerstoffmessungen im Vollblut) lysiert

Patentansprüche:

1. Verfahren zur fotometrischen Messung der Konzentration von Gasanteilen von Blut unter Verwendung von Reaktionslösungen, die sich für die Gasanteile jeweils charakteristisch verfärben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Blutprobe mit Hilfe einer Injektionsspritze in eine mit einer inerten Flüssigkeit, insbesondere destilliertem Wasser, gefüllte und durch hochgereinigtes Inertgas, insbesondere Stickstoff, kontinuierlich durchströmte Injektionskammer eingebracht wird, die Mischung aus dem Inertgas und dem der Probe entstammenden Gasanteil der Reaktionslösung kontinuierlich bei gleichbleibendem Zufuhrmengenverhältnis zugeführt und der zeitliche Absorptionsverlauf vermittels eines Schreibers registriert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Reaktionslösung zur Bestimmung von Sauerstoff verwendet wird, die aus etwa 25 mMol/l Brenzkatechin in 0,1 n NaOH und etwa 5 mMol/l $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ besteht.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Reaktionslösung zur Bestimmung von Kohlendioxyd verwendet wird, daß aus einem Reaktionsgemisch aus etwa 0,1–0,2 mMol/l Fuchsin und 2–4 mMol/l Hydrazinhydrat besteht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Inertgas durch eine gasdurchlässige und flüssigkeitsundurchlässige Sperrwand, insbesondere durch eine Fritte, die Injektionskammer von der Unterseite durchströmt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Injektionskammer verwendet wird, die über eine mit einem Absperrventil ausgestattete Verbindungsleitung mit einem mit der inerten Flüssigkeit gefüllten Vorratsbehälter verbuaden ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die durch den Schreiber aufgenommene Meßkurve planimetriert oder elektronisch integriert wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur fotometrischen Messung der Konzentration von Gasanteilen von Blut unter Verwendung von Reaktionslösungen, die sich für die Gasanteile jeweils charakteristisch verfärben.

Das gattungsgemäße Verfahren ist beispielsweise aus der DE-AS 10 77 895 bekannt.

Ein besonderes Verfahren zur Einleitung der Probe in den Analysengang ist aus der US-PS 39 20 396 bekannt. Dabei wird die Probenflüssigkeit durch eine Injektion in einen Meßtank in den Analysengang eingeführt.

Vor der Messung muß die bekannte Apparatur sorgfältig entgast werden, weil die Messung diskontinuierlich erfolgt und deshalb alle Gasanteile, die aus der Apparatur herrühren, als Grundpegel erhalten bleiben.

Durch die diskontinuierliche Messung addieren sich aber auch die Leckraten, was bei Indikatoren mit sehr hoher Empfindlichkeit die Messung in Frage stellen kann.

Weiterhin muß die Apparatur thermostatisiert sein. Auch die für kleine Proben wünschenswerte Integration der Meßwerte ist hier schwierig.

Eine Vereinfachung des Verfahrens und damit der

dazu erforderlichen Apparaturen hat sich die Erfindung zur Aufgabe gemacht.

Sie löst die Aufgabe dadurch, daß eine Blutprobe mit Hilfe einer Injektionsspritze in eine mit einer inerten Flüssigkeit, insbesondere destilliertem Wasser, gefüllte und durch hochgereinigtes Inertgas, insbesondere Stickstoff, kontinuierlich durchströmte Injektionskammer eingebracht wird, die Mischung aus dem Inertgas und dem der Probe entstammenden Gasanteil der Reaktionslösung kontinuierlich bei gleichbleibendem Zufuhrmengenverhältnis zugeführt und der zeitliche Absorptionsverlauf vermittels eines Schreibers registriert wird.

Der Vorteil dieser Anordnung besteht darin, daß die Anfangsverunreinigung der Apparatur abklingt und daß die unvermeidliche Leckrate nur einen bestimmten Grundpegel verursacht, der rechnerisch eliminierbar ist. Auch können aufwendige Hilfseinrichtungen zur Stabilisierung, wie beispielsweise besonders genaue Thermostaten, entfallen. Die Integration der Meßwerte erfolgt elektronisch und ist ohne große Schwierigkeiten möglich.

Bei Vorliegen geringer Probemengen läßt sich mit dem erfindungsgemäßen Verfahren mittels einer Reaktionslösung aus einem basischen Gemisch von Brenzkatechin und Metallsalzen, insbesondere Fe^{++} als Farberstärker, Sauerstoff bestimmen.

Vorteilhaft ist dabei eine Reaktionslösung aus etwa 25 mMol/l Brenzkatechin in 0,1 n NaOH und etwa 5 mMol/l $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$. Die Messung erfolgt bei 490 nm Wellenlänge des Meßlichtes.

Kohlendioxyd läßt sich mit einem Reaktionsgemisch aus etwa 0,1–0,2 mMol/l Fuchsin und 2–4 mMol/l Hydrazinhydrat bestimmen. Dabei wird bei 545 nm Wellenlänge des Meßlichtes gemessen.

In weiterer Ausgestaltung des Verfahrens wird das Inertgas durch eine gasdurchlässige und flüssigkeitsundurchlässige Sperrwand, insbesondere durch eine Fritte, die Injektionskammer von der Unterseite durchströmt.

Vorteilhaft ist diese Injektionskammer über eine mit einem Absperrventil ausgestattete Verbindungsleitung mit einem mit Flüssigkeit gefüllten Vorratsbehälter verbunden.

Bei kleinen Probemengen wird der Mengenanteil des zu untersuchenden Gases durch planimetrisches Messen des Flächeninhaltes unterhalb der Meßkurve im Kurvenschreiber des Photometers errechnet oder durch einen elektronischen Integrator bestimmt.

In der Zeichnung ist eine Anordnung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dargestellt.

Das erfindungsgemäße Verfahren findet insbesondere dann Anwendung, wenn nur geringe Probemengen verfügbar sind. Diese werden mit einer Spritze aufgenommen und in eine senkrecht stehende Injektionskammer 1 injiziert, die mit einer inerten Flüssigkeit 10 gefüllt ist. Letztere wird durch einen Gasstrom aus hochgereinigtem Stickstoff N_2 durchströmt, der von unten her durch eine Bodenplatte 11 aus einer Fritte in die Injektionskammer 1 eintritt und die Flüssigkeit 10 zu dem Zwecke durchwirbelt, daß das zu untersuchende Gas aus der Gasprobe oder der Probenflüssigkeit nach oben mitgerissen und in Richtung 2 und zu einer Präzisionspumpe gefördert wird.

Die nicht gezeichnete Präzisionspumpe fördert in konstantem Mengenverhältnis kontinuierlich die entsprechenden Reaktionslösungen, nämlich beispielsweise ein Gemisch aus etwa 25 mMol/l Brenzkatechin in 0,1 n NaOH und aus etwa 5 mMol/l $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ zur



LETTERS PATENT

(STANDARD PATENT)

Elizabeth the Second, by the Grace of God Queen of Australia and Her other Realms and Territories, Head of the Commonwealth.

To all to whom these presents shall come Greeting:

WE DO, by these Letters Patent, give and grant to the person whose name is specified hereunder Our Special Licence and the exclusive right, subject to the laws in force from time to time in Australia or a part of Australia, by itself, its agents and licensees, at all times during the term of these Letters Patent, to make, use, exercise and vend throughout Australia the invention the title of which is specified hereunder and being the invention that is fully defined in the claim or claims of the complete specification accepted in accordance with the *Patents Act* 1952 in such manner as it thinks fit, so that it shall have and enjoy the whole profit and advantage accruing by reason of the invention during that term.

Name of Patentee : COMPUR-ELECTRONIC GMBH

Address of Patentee : 8000 Muenchen 70, Germany

Names of Actual Inventors : ROLF ZANDER, WERNER LANG and HANS UWE WOLF
Process and apparatus for measuring the concentration of gaseous oxygen,

Title of Invention / carbon monoxide and carbon dioxide in gaseous or liquid samples, in particular in breath and blood samples

Number of Complete Specification: 506,053

Term of Letters Patent: Sixteen years commencing on 13 April 1977

These Letters Patent have been granted on a Convention application. Particulars of the basic applications on which the Convention application is based are as follows:

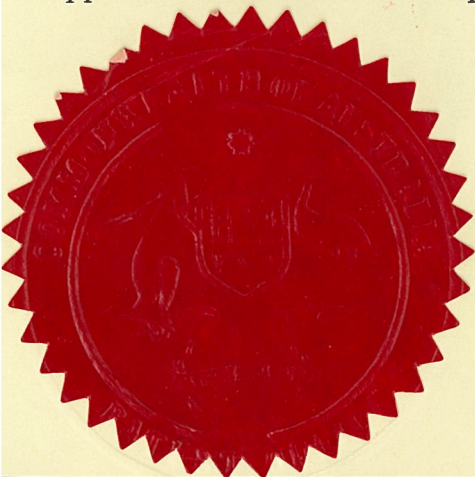
Name of Convention Country in which basic applications filed: Germany

Dates of filing basic applications : 17 April 1976; 19 March 1977

Application number of basic applications : P 26 16 952.8; P 27 12 158.0

IN WITNESS whereof Our Commissioner of Patents has caused these Our Letters Patent to be dated as of the Thirteenth day of April, One thousand nine hundred and Seventy-seven, and to be sealed with the seal of the Patent Office this Twenty-eighth day of May, One thousand nine hundred and Eighty .

C. H. FRIEMANN
Acting *Commissioner of Patents*



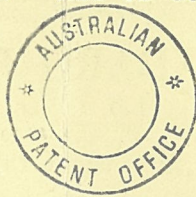
ASSIGNMENT OFWHOLE..... INTEREST

To ROLF ZANDER, WERNER LANG and HANS UWE WOLF of
Reinhold-Schneider-Strajse 1, D6500 Mainz
Alter Ruh-Weg, D6500 Mainz
Friedrich-Von-Pfeiffer-Weg 3, D6500 Mainz all of Germany.

BY DEED DATED16 July, 1981.....

Registered in the Patent Office, Australia,

Twelfth day ofJanuary..... 19 82



1 582 376

(21) Application No. 15011/77 (22) Filed 12 April 1977 (19)

(31) Conventional Application Nos. 2 616 952 (32) Filed 17 April 1976
2 712 158 19 March 1977 in

(33) Fed. Rep. of Germany (DE)

(44) Complete Specification published 7 Jan. 1981

(51) INT. CL.³ G01N 31/22(52) Index at acceptance
G1B BA

(54) METHOD FOR MEASURING THE CONCENTRATION OF GASEOUS OXYGEN OR CARBON DIOXIDE IN GASEOUS OR LIQUID SAMPLES, IN PARTICULAR IN BREATH AND BLOOD SAMPLES

(71) We, COMPUR-ELECTRONIC GMBH, a body corporate organised under the Laws of Germany, of D 8000 Munchen 70, Germany, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

This invention relates to a method for measuring the concentration of gaseous oxygen or carbon dioxide in gaseous or liquid samples, in particular in breath and blood samples.

In medical and scientific research, as well as in other fields, for example in control measurements regularly carried out to prevent environmental pollution or in fermentation apparatus or in air, space or diving technology, the problem frequently arises of measuring small concentrations of oxygen or carbon dioxide in small samples rapidly and sufficiently accurately.

Numerous gas analytical methods based partly on physical and partly on chemical methods have long been known. Physical determination of oxygen or carbon dioxide may be carried out by mass spectrometry and gas chromatography. Oxygen may in addition be determined by paramagnetic and polarographic methods, as well as by thermal conductivity measurements and by means of electrolytic cells. For carbon dioxide, additional methods based on infrared absorption are available. Conventional chemical methods include the manometric and volumetric methods of oxygen and carbon dioxide and volumetric methods of oxygen and carbon dioxide determination (measurement of a change in pressure or volume after absorption of a gas fraction) and the use of redox systems for detecting the presence of oxygen or the recording of colour changes which takes place in haemoglobin when it reacts with oxygen.

Each one of these conventional methods has at least one of the following disadvantages: high cost of apparatus, susceptibility

of the apparatus to break-down or malfunctioning, difficulty of using the apparatus, long time required for determination, large sample volumes required, lack of specificity for the gas under investigation, measurement either only in the gaseous phase or only in the liquid phase or the necessity of using numerous and expensive chemicals.

It is an object of the present invention to provide a method which may be adapted to the individual purpose and is suitable for both gas and liquid samples and is employed in the same manner for two different gases and in which only inexpensive chemicals need to be replaced. At the same time, it is intended to shorten the time required for determination and to increase the sensitivity of the method.

In a first embodiment, the present invention provides a method for the determination of the oxygen or carbon dioxide gas content of a gaseous liquid sample which comprises injecting the sample from an injection syringe 21 into an injection chamber which is filled with an inert liquid and through which flows a continuous stream of a highly purified inert gas, continuously supplying a mixture of the gas from the gaseous or liquid sample and the inert gas and mixing the mixture with a reaction solution which undergoes a characteristic colour change in the presence of the gas, to be determined, while maintaining a constant rate of supply and constant proportion of sample to reaction solution in the mixture, and determining the concentration of the O₂ or CO₂ gas by measuring the degree of light absorption using a photometer.

In a second embodiment, the present invention provides a method for the determination of the oxygen or carbon dioxide gas content of a gaseous or liquid sample which comprises injecting the sample from a precision injection syringe through a gas-tight membrane into a transparent test cuvette which is closed on all sides and partly filled with a reaction solution which

50

55

60

65

70

75

80

85

90

80

undergoes a characteristic colour change in the presence of the gas to be determined, the remaining volume being occupied by an inert gas, and determining the concentration of the O₂ or CO₂ gas by measuring the degree of light absorption using a photometer, the change in the degree of absorption being determined by comparison with a standard cuvette which is filled with the same quantity of solvent, but without the reagents.

The determination of oxygen is carried out by using a reaction solution which yields an intensive colouration with oxygen, preferably by using one or more hydroxy- or amino-derivatives of aromatic compounds, e.g. benzene or naphthalene, or derivatives of polycondensed heteroaromatic systems. One or more colour intensifying substances, preferably metal salts, may be added, e.g. ferrous ammonium sulphate (Mohr's salt). The effective components are the Fe²⁺ ions in this case.

For determining the oxygen concentration, it has been found particularly suitable to use a reaction solution containing from 5 to 100 mmol/litre of pyrocatechol, from 1 to 20 mmol/litre of ferrous ammonium sulphate (Mohr's salt) and from 0.02 to 5 N sodium hydroxide solution.

The photometric determination of the reaction products is carried out in the system pyrocatechol + Fe²⁺ at a wavelength of approx. 490 nm, while in the case of pyrogallol as reactant a wavelength of approx. 620 nm is preferred.

The reaction mixture used for determining carbon dioxide is preferably a solution of hydrazine hydrate having a concentration of from 1 to 10 mmol/litre and fuchsin having a concentration of from 0.05 to 0.5 mmol/litre. The photometric wavelength is approximately 545 nm in this case.

In the first embodiment, there may be used a pump of known type in which the sample of gas or liquid together with one or more reaction solutions is continuously pumped to the place where it is to be mixed while the components are maintained in a constant proportion to each other, and the mixture is transported to the photometer after the separation of gas bubbles. When transporting a liquid sample in this way, it is advantageous to introduce bubbles of an inert gas, in particular highly purified nitrogen, continuously into the stream of reaction mixture. Furthermore, before introducing a gas sample into this method, a zero adjustment should be carried out in the photometer by passing an inert gas, in particular highly purified nitrogen, into the stream flowing through the delivery channel and through the photometer.

Equalisation of pressure in the containers from which the reaction solutions are

delivered may be established by washing out with a stream of an inert gas, in particular nitrogen, which has previously been passed through an alkaline pyrogallol solution.

Also in the first embodiment an injection chamber may be used which is traversed by a stream of inert gas entering from the underside through a gas-preamble and liquid-impermeable barrier, in particular a frit. This injection chamber is advantageously connected to a liquid-filled reservoir by means of a connecting pipe equipped with a shut-off valve.

The composition of the liquid depends on the type of the sample to be investigated and on the type of the gas. For the investigation of blood, potassium hexacyanoferrate (III) is used for expelling the oxygen, while carbon dioxide is expelled by diluted acetic acid.

The quantitative proportion of the gas to be investigated is calculated by planimetric measurements of the area under the graph in the curve tracer of the photometer or by means of an electronic integrator.

In the second embodiment, cuvettes which are sealed with a membrane made of a material which is gas-tight, but may be perforated are filled with the reaction solution used in the particular test.

Oxygen concentrations are measured by means of a test cuvette sealed by a membrane which is impervious to oxygen, but may be perforated. This cuvette is partly filled with inert gas and partly filled with a reaction solution which undergoes a colour change in the presence of oxygen.

This cuvette is made of a gas-impermeable material, preferably glass, and has a suitable form for photometric measurements, e.g. it may be cylindrical (circular cuvette). The following dimensions may be recommended for such a cylindrical cuvette: Internal diameter 10 mm (corresponding to a layer thickness of about 10 mm), external diameter 12 mm, capacity 3 to 5 ml.

The cuvette described above is sealed by a membrane which is impervious to oxygen, but may be perforated. The membrane is composed of several layers of an elastic support material, such as rubber, synthetic high molecular weight polymers and gas-tight metal foils glued together, for example in the following arrangement: synthetic high molecular weight polymer—metal (e.g. aluminium) foil—rubber—metal (e.g. aluminium) foil—synthetic high molecular weight polymer. The cuvette is sealed by this membrane in a suitable manner, for example by glueing the membrane to it or by fixing it using a metal ring.

The sample of which the oxygen content is to be determined is injected from an in-

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

jection syringe, membrane, the elastomer, the membrane, the oxygen measurement, several

The description Since a 10 to 10 into the reaction chamber be carried over, measurement to obtain

Due to in the present (for example samples) lysis and Other examples (algae) a process by weight interference ment to samples greatly

Due to ments a biologic take place used for ments carried which greatly measure significant

By d (μl) to the mixture colour measurement, the relative tion pro

This out bo measurement samples from the necessa equalis when achieve of inert from 30

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT - CONFÉDÉRATION SUISSE - CONFEDERAZIONE SVIZZERA

URKUNDE

über die Erteilung des Erfindungspatentes Nr.

Nachdem die gesetzlichen Bedingungen erfüllt worden sind, ist für die in der beige-fügten Patentschrift dargelegte Erfindung ein Patent erteilt worden, das die oben angegebene Nummer erhalten hat.

Erfindungspatente werden ohne Gewährleistung des Staates erteilt.

Bern, Datum der Patenterteilung.

Auf der ersten Seite der Patentschrift sind alle wesentlichen Angaben betreffend das vorliegende Erfindungspatent enthalten.

Weitere Angaben, die für den Patentinhaber von Interesse sind, befinden sich auf der dritten Umschlagseite.

CERTIFICAT

de délivrance du brevet d'invention no

632844

Les conditions requises par la loi étant remplies, un brevet portant le numéro susmentionné a été délivré pour l'invention décrite dans le fascicule ci-joint.

Les brevets d'invention sont délivrés sans garantie de l'Etat.

Berne, date de la délivrance du brevet.

Sur la première page du fascicule du brevet figurent toutes les indications essentielles relatives au brevet d'invention considéré.

D'autres indications utiles au titulaire du brevet figurent à l'avant-dernière page du présent certificat.

CERTIFICATO

di rilascio del brevetto d'invenzione no

Le condizioni prescritte dalla legge essendo soddisfatte, un brevetto contrassegnato dal suindicato numero è stato rilasciato per l'invenzione descritta nel fascicolo allegato.

I brevetti d'invenzione sono rilasciati senza garanzia dello Stato.

Berna, data del rilascio del brevetto.

Sulla prima pagina del fascicolo del brevetto figurano tutte le indicazioni essenziali concernenti il brevetto in questione.

Altre indicazioni utili al titolare del brevetto si trovano in terza pagina del presente certificato.

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Der Direktor / Le Directeur / Il Direttore:

Braendli



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTCHRIFT** A5

⑪

632 844

⑳ Gesuchsnummer: 4498/77

㉒ Anmeldungsdatum: 12.04.1977

㉓ Priorität(en): 17.04.1976 DE 2616952
19.03.1977 DE 2712158

㉔ Patent erteilt: 29.10.1982

㉕ Patentschrift
veröffentlicht: 29.10.1982

㉗ Inhaber:
Prof. Dr. Rolf Zander, Mainz (DE)
Dr. Werner Lang, Mainz (DE)
Prof. Dr. Hans Uwe Wolf, Mainz (DE)

㉘ Erfinder:
Prof. Dr. Rolf Zander, Mainz (DE)
Dr. Werner Lang, Mainz (DE)
Prof. Dr. Hans Uwe Wolf, Mainz (DE)

㉙ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren und Vorrichtung zur Messung der Gasanteile von Sauerstoff, Kohlenmonoxyd oder Kohlendioxyd gasförmiger oder flüssiger Proben, insbesondere des Atems und des Bluts.**

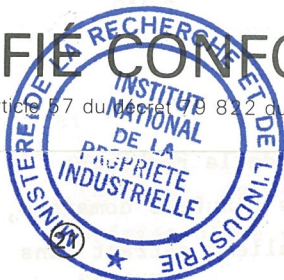
⑤⑦ Zur Messung von Gasanteilen wird eine für das zu messende Gasanteil spezifische Reaktionslösung verwendet, die sich bei Anwesenheit des betreffenden Gases in charakteristischer Weise verfärbt. Die Probe und die jeweilige Reaktionslösung werden unter Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden Zufuhrmengen- bzw. Mischungsverhältnisses der Probe und der Reaktionslösung zugeführt und miteinander vermischt. Die Konzentration des einfärbenden Stoffes (O₂, CO oder CO₂) wird durch Messen des Absorptionsgrades in einem Photometer bestimmt.

Ein solches Verfahren ermöglicht, dass die Messung für drei unterschiedliche Gase in der gleichen Weise durchgeführt werden kann und dass dabei nur billige Chemikalien ausgetauscht werden müssen.

EXEMPLAIRE

CERTIFIÉ CONFORME

3^e alinéa de l'article 57 du décret n° 822 du 19/9/1979



T D'INVENTION

N° 77 11496

-
- ⑤④ Procédé et dispositif d'analyse de fractions gazeuses (oxygène, monoxyde de carbone et dioxyde de carbone) dans des échantillons liquides ou gazeux, en particulier air pulmonaire et sang.
 - ⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). G 01 N 31/22; A 61 B 5/14; G 01 N 21/02.
 - ②② Date de dépôt..... 15 avril 1977, à 15 h 56 mn.
 - ③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *DE, 17 avril 1976, n° P 26 16 952.8, aux noms de Rolf Zander, Werner Lang et Hans Uwe Wolf; 19 mars 1977, n° P 27 12 158.0, au nom de la demanderesse.*
 - ④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 45 du 10-11-1977.
 - ④⑦ Date de la mise à la disposition du public du brevet..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 22-4-1983.
-
- ⑦① Déposant : Société dite : COMPUR-ELECTRONIC GMBH. — DE.
 - ⑦② Invention de :
 - ⑦③ Titulaire : ZANDER Rolf, LANG Werner et WOLF Hans Uwe. — DE.
 - ⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.
-

La présente invention concerne un procédé et un dispositif d'analyse des fractions gazeuses (oxygène, monoxyde de carbone et dioxyde de carbone) dans des échantillons liquides ou gazeux, en particulier l'air pulmonaire et le sang.

5 Dans le domaine de la recherche médicale et de la recherche concernant toutes les sciences naturelles, ainsi que dans d'autres domaines, par exemple également lors des analyses de contrôles réguliers entrant dans le cadre de la protection de l'environnement, ou dans le domaine des ferments, de la navigation aérienne, de l'aéronautique et de la plongée sous-marine, 10 il est souvent nécessaire de déterminer rapidement et avec une précision suffisante de faibles concentrations en oxygène, monoxyde de carbone ou dioxyde de carbone dans des petits échantillons.

On connaît depuis longtemps une série de techniques d'analyse des gaz, faisant intervenir des procédés physiques et chimiques. La détermination physique de l'oxygène, du monoxyde de carbone et du dioxyde de 15 carbone peut être effectuée à l'aide de la spectrométrie de masse et par chromatographie en phase gazeuse. Pour la détermination de l'oxygène, on peut de plus utiliser des techniques paramagnétiques et polarographiques, ainsi que la conductivité thermique, et enfin des cellules galvaniques. 20 Dans le cas du monoxyde de carbone et du dioxyde de carbone, on peut de plus utiliser des techniques faisant appel à l'absorption IR. Des techniques chimiques classiques sont les techniques manométriques ou volumétriques de détermination de l'oxygène et du dioxyde de carbone, par exemple mesure d'une variation de pression ou de volume après absorption d'une fraction 25 gazeuse, et l'on utilise également des systèmes redox pour la détermination de l'oxygène ou encore l'enregistrement d'une variation de coloration de l'hémoglobine par réaction sur l'oxygène ou le monoxyde de carbone.

Chacune des techniques antérieures présente au moins l'un des inconvénients suivants :

30 - coût élevé de l'appareillage, faible fiabilité des appareils, mise en oeuvre délicate des appareillages, longue durée de l'analyse, nécessité de quantités importantes d'échantillons, faible spécificité pour le gaz à analyser, mesure soit en phase gazeuse, soit en phase liquide, uniquement, ou nécessité de l'utilisation d'agents chimiques coûteux et nombreux.

35 L'invention propose un procédé pouvant être adapté à chaque cas, et convenant à l'analyse d'échantillons gazeux ou liquides, permettant l'analyse de trois gaz différents, de la même manière, et ne nécessitant



CARTA PATENTE Nº _____

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL, para garantia da propriedade e do uso exclusivo do privilégio, na forma dos anexos, expede, nos termos da legislação em vigor, ressalvados os direitos de terceiros e a responsabilidade do Governo quanto à novidade e à utilidade, a presente patente, mediante as características e condições abaixo:

I - TITULAR: COMPUR-ELECTRONIC GMBH, .. sociedade alemã

CGC
CPF

- Atividade principal:

- End. Steinerstrasse 15, 8000 Munique 70, República Federal da Alemanha

II - INVENTOR: .. DR. ROLE ZANDER; DR. WERNER LANG; e DR. HANS UWE WOLF, .. alemães; catedrático-médico, físico e catedrático-bioquímico, respectivamente. CGC CPF

- Profissão:

- End. Reinhold-Schneider-Strasse 1, 6500 Mainz; Alter Ruhweg, D. 6500 Mainz; Friedrich-von-Pfeiffer-Weg 3, D. /

(VIT DE VERSO) III - TÍTULO: .. "PROCESSO PARA A MEDIÇÃO DE COMPONENTES DE GÁS DE OXIGÊNIO, MONÓXIDO DE CARBONO E DIÓXIDO DE CARBONO DE AMOSTRAS LÍQUIDAS OU GASOSAS ESPECIALMENTE DA RESPIRAÇÃO E DO SANGUE E DISPOSITIVO"

IV - NATUREZA: Privilégio de Invenção

V - DEPÓSITO Nº 7702432 Data: 15 de abril de 1977...

VI - PRIORIDADE

País de origem: República Federal da Alemanha

P 26 16 952.8 17 de abril de 1976

Nº do depósito: ... P. 27.12.158.0, Data: 19 de março de 1977...

VII - PRAZO DE VALIDADE: quinze ... (.... 15....) anos contados da data do depósito, observadas as condições legais.

Em 29 de Junho de 1982

Luiz Carlos O. da Cunha Lima
Diretor de Patentes

Urbano R. Amaral
Chefe Div. Apoio Técnico



tro de massa em um cromatógrafo de gás. Para a determina-
ção do oxigênio, podem-se empregar adicionalmente métodos
dos paramagnéticos e polarográficos, bem como a medida da
de condutibilidade de calor e finalmente células galvâni-
cas. No caso do monóxido de carbono e dióxido de carbono

Relatório Descritivo da Patente de Invenção pa-
ra "PROCESSO PARA A MEDIÇÃO DE COMPONENTES DE GÁS DE OXI-
GÊNIO, MONÓXIDO DE CARBONO E DIÓXIDO DE CARBONO DE AMOS-
TRAS LÍQUIDAS OU GASOSAS ESPECIALMENTE DA RESPIRAÇÃO E
5 DO SANGUE E DISPOSITIVO".

A invenção provê um processo e um dispositivo
para a medição de componentes de gás de oxigênio, monóxi-
do de carbono e dióxido de carbono de amostras líquidas
ou gasosas especialmente da respiração e do sangue.

10 Nas pesquisas médicas e científicas bem como
em outros campos de aplicação, como por exemplo, também
em medições de controle regulares no contexto da prote-
ção do meio ambiente bem como em fermentadores e na téc-
nica aérea, espacial e de mergulho é necessário muitas
15 vezes ter-se a tarefa de determinar pequenas concentra-
ções de oxigênio, monóxido de carbono ou dióxido de car-
bono em pequenas quantidades de amostra, rapidamente e
com satisfatória exatidão.

Há muito tempo é conhecida uma série de proces-
20 sos de análise de gás que dizem respeito em parte a méto-
dos físicos e em parte a métodos químicos. A determina-
ção física do oxigênio, monóxido de carbono e dióxido de
carbono pode ser efetuada com o auxílio de um espectrome



Canadian Patent

Brevet canadien

1116987

To all to whom these presents shall come:

Whereas a petition has been presented to the Commissioner of Patents praying for the grant of a patent for a new and useful invention, the title and description of which are contained in the specification of which a copy is hereunto attached and made an essential part hereof, and the requirements of the Patent Act having been complied with,

Now therefore the present patent grants to the applicant whose title thereto appears from the records of the Patent Office and is indicated in the said copy of the specification attached hereto, and to the legal representatives of said applicant for a period of **seventeen years** from the date of these presents the exclusive right, privilege and liberty of making, constructing, using and vending to others in **Canada** the invention, subject to adjudication in respect thereof before any court of competent jurisdiction.

Provided that the grant hereby made is subject to the conditions contained in the Act aforesaid.

In testimony whereof, these letters patent bear the signature of the Commissioner and the seal of the Patent Office hereunto affixed at Hull, Canada.

A tous ceux qui les présentes verront:

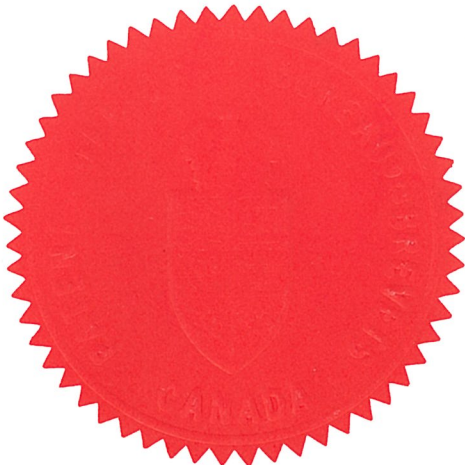
Considérant qu'une requête a été présentée au Commissaire des brevets, demandant la délivrance d'un brevet pour une invention nouvelle et utile, dont le titre et la description apparaissent dans le mémoire descriptif dont copie est annexée aux présentes et en fait partie essentielle, et que ladite requête satisfait aux exigences de la Loi sur les brevets,

A ces causes, le présent brevet confère au demandeur dont le titre de propriété audit brevet est établi d'après les dossiers du **Bureau des brevets** et est indiqué dans ladite copie du mémoire descriptif ci-annexé, et aux représentants légaux du dit demandeur, pour une période de **dix-sept ans**, à compter de la date des présentes, le droit, la faculté et le privilège exclusif de fabriquer, construire, exploiter et vendre à d'autres au **Canada** l'invention, sauf jugement en l'espèce par un tribunal de juridiction compétente.

La concession faite par les présentes étant soumise aux conditions contenues dans la loi précitée.

En foi de quoi ces lettres patentes portent la signature du Commissaire ainsi que le sceau du Bureau des brevets apposé à Hull, Canada.

JAN 26 1982



Commissioner of Patents Commissaire des brevets

Attesting Officer Certificateur



(11) (A) No. 1,116,987

(45) ISSUED 820126

(52) CLASS 150-20
C.R. CL. 73-59;
73-114

(51) INT. CL. G01N 21/27³

(19) (CA) **CANADIAN PATENT** (12)

(54) PROCESS AND APPARATUS FOR MEASURING THE
CONCENTRATION OF GASEOUS OXYGEN, CARBON MONOXIDE
AND CARBON DIOXIDE IN GASEOUS OR LIQUID
SAMPLES, IN PARTICULAR IN BREATH AND BLOOD
SAMPLES

(72) Zander, Rolf;
Lang, Werner;
Wolf, Hans U.,
Germany (Federal Republic of)

(21) APPLICATION No. 276,422

(22) FILED 770419

(30) PRIORITY DATE Germany (Federal Republic of)
(P 27 12 158.0) 770319

No. OF CLAIMS 27



KONUNGARIKET SVERIGE PATENT



MED STÖD AV PATENTLAGEN HAR PATENT ENLIGT BIFOGADE
PATENTSKRIFT MEDDELATS AV

KUNGL PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

STOCKHOLM DEN 09. JAN. 1986

I TJÄNSTEN

A handwritten signature in cursive script, reading 'Terttu Gierer'.

Terttu Gierer

Patentskrift anger särskilt vem som är uppfinnaren, om denne icke är identisk med patenthavaren.

(45) PATENT MEDDELAT 1986 -01- 0 9

SVERIGE

(12) UTLÄGGNINGSSKRIFT

(B) (21) 7704295-0

(19) SE

(51) Internationell klass⁴ G01N 33/84

G01N 33/48



PATENTVERKET

(44) Ansökan utlagd och utläggningsskriften publicerad

85-09-16

(11) Publiceringsnummer

441 218

(41) Ansökan allmänt tillgänglig

77-10-18

(22) Patentansökan inkom

77-04-14

(24) Löpdag

77-04-14

Ansökan inkommen som:

(62) Stamansökans nummer

svensk patentansökan

(86) Internationell ingivningsdag

fullföljd internationell patentansökan med nummer

(86) Ingivningsdag för ansökan om europeiskt patent

omvandlad europeisk patentansökan med nummer

(30) Prioritetsuppgifter

76-04-17 DE 2616952

77-03-19 DE 2712158

(71) Sökande Rolf Zander, Mainz DE
Hans Uwe Wolf, Neu-Ulm DE
Werner Lang, Mainz DE

(72) Uppfinnare Sök

(74) Ombud H Albihs patentbyrå AB

(54) Benämning Förfarande för fotometrisk mätning av gasbeståndsdelar i blod

(56) Anförda publikationer: DE 1 077 895(G01N), US 3 920 396(23-230B)
US 3 865 548(23-230R)



KONUNGARIKET SVERIGE PATENT



MED STÖD AV PATENTLAGEN HAR PATENT ENLIGT BIFOGADE
PATENTSKRIFT MEDDELATS AV

KUNGL PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

STOCKHOLM DEN 26. JAN. 1989

I TJÄNSTEN


Generaldirektör

SVERIGE

(12) UTLÄGGNINGSSKRIFT

[B] (21) 8304989-0

(19) SE

(51) Internationell klass ⁴ G01N 33/497



PATENTVERKET

(44) Ansökan utlagd och utläggningsskriften publicerad 88-09-26

(11) Publiceringsnummer 456 371

(41) Ansökan allmänt tillgänglig 83-09-16

(22) Patentansökan inkom 83-09-16

(24) Lopdag 77-04-14

Ansökan inkommen som:

(62) Stamansökans nummer 7704295-0

svensk patentansökan

(86) Internationell ingivningsdag

fullföljd internationell patentansökan med nummer

(86) Ingivningsdag för ansökan om europeiskt patent

omvandlad europeisk patentansökan med nummer

(30) Prioritetsuppgifter

76-04-17 DE 2616952

77-03-19 DE 2712158

(71) Sökande Rolf Zander, Mainz DE
Werner Lang, Mainz DE
Hans Uwe Wolf, Neu-Ulm DE

(72) Uppfinnare Sök

(74) Ombud H Albihns patentbyrå AB

(54) Benämning Anordning för fotometrisk mätning av syrgashaltiga gasprover eller flytandeprover, i synnerhet i andedräkten och blodet

(56) Anförda publikationer:US 3 865 548(23-230R)