



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Patentschrift  
10 DE 33 21 200 C 2

51 Int. Cl. 5:  
A 61 K 45/06  
A 61 K 9/08  
G 01 N 33/96

21 Aktenzeichen: P 33 21 200.7-41  
22 Anmeldetag: 11. 6. 83  
43 Offenlegungstag: 13. 12. 84  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 2. 10. 91

DE 33 21 200 C 2

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

73 Patentinhaber:  
Zander, Rolf, Prof. Dr.med., 6500 Mainz, DE

74 Vertreter:  
Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Seiffert, K.,  
Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

72 Erfinder:  
gleich Patentinhaber

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
US 43 04 488 A  
US 42 89 648  
US 42 66 941  
BARTHEL, J.: Praktikum der Physikalischen Chemie  
für Fortgeschrittene, Pufferlösungen,  
Regensburg 1975;  
Rote Liste 1981, No.51090 B u. 51091 B;

54 Als Blutersatz verwendbare Flüssigkeit

DE 33 21 200 C 2

Komp. A	Konz. A (mMol/l)	Komp. B	Konz. B (mMol/l)	Titer	Konz. (mMol/l)	
BICIN	28,0	IMIDAZOL	32,0	NaOH	14,3	5
BICIN	33,0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	33,0	NaOH	18,3	
BICIN	30,0	BES	32,0	NaOH	46,1	
TAPS	37,0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	30,6	NaOH	19,2	
TRICIN	33,0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	30,0	NaOH	20,0	
TRIS	36,0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	26,0	HCl	13,0	10
TRIS	25,0	IMIDAZOL	30,0	HCl	8,0	
TRIS	27,0	BES	30,0	NaOH	19,4	

Für den Fall, daß keine geeigneten Puffersubstanzen mit den genannten pK-Werten zur Verfügung stehen, können Abweichungen durch die im Anspruch genannten Konzentrationsänderungen ausgeglichen werden, solange die Pufferbasenkonzentration bei pH = 8,285 den Wert von 50 ± 2 mMol/l aufweist. 15

Soll das Stoffgemisch aus mehr als zwei Komponenten bestehen, so sind nach der Erfindung die pK-Werte der n-2 weiteren Stoffe etwa äquidistant zwischen den pK-Werten 6,9 und 7,9 angeordnet, und die Pufferbasenkonzentrationen der Stoffe ergeben bei pH = 8,285 und dem Partialdruck der Kohlensäure von pCO<sub>2</sub> = 0 mm Hg zu etwa gleichen Teilen zusammen 50 mMol/l. 20

Bei einem Stoffgemisch aus beispielsweise drei Komponenten ergibt sich die folgende Zusammensetzung:

Stoff A:	23,5 mMol/l mit pK = 7,9	
Stoff B:	19,5 mMol/l mit pK = 7,4	25
Stoff C:	17,0 mMol/l mit pK = 6,9	

Auf diese Weise lassen sich für den jeweiligen Zweck besonders günstige Stoffkombinationen auswählen. Dabei kann die Stoffkombination auch dadurch erreicht werden, daß ein Stoff, beispielsweise durch eine chemische Reaktion, aus mehreren Komponenten gebildet wird. 30

Bevorzugt beträgt die Ionenstärke etwa I = 160 mMol/l. Sie kann durch Zugabe eines Neutralsalzes entsprechend eingestellt werden.

Hierdurch wird zwar die Pufferkapazität der Lösung etwas verringert, sie entspricht dafür jedoch fast vollständig der des Blutes und führt damit zu einer optimalen Simulation der CO<sub>2</sub>-Äquilibrierung des Blutes im pH-Bereich von pH = 6,6 (pCO<sub>2</sub> = 500 mm Hg) bis pH = 8,285 (pCO<sub>2</sub> = 0 mm Hg). 35

Ein derartiger Lösungsansatz hat zum Beispiel bei einem Zweikomponentensystem die folgende Zusammensetzung:

Komp. A	Konz. A (mMol/l)	Komp. B	Konz. B (mMol/l)	Titer	Konz. (mMol/l)	NaCl (mMol/l)	
TRIS	3,0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	34,0	HCl	12,0	10,0	40

Zweckmäßig beträgt die effektive CO<sub>2</sub>-Löslichkeit der Lösung L = 0,022 mMol/l/mm Hg. 45

Eine solche Löslichkeit läßt sich dadurch erreichen, daß so lange Glycerin, Saccharose oder ähnliche Kohlehydrate der Lösung zugegeben werden, bis die nicht-respiratorische Pufferkapazität der erfindungsgemäßen Lösung mit der nicht-respiratorischen Pufferkapazität des Blutes übereinstimmt. 50

Der Vorteil hiervon besteht darin, daß man eine Lösung bekommt, die eine sehr genaue Standardisierung von Blutanalysatoren ermöglicht, wie dies beispielsweise bei der Messung des Säure-Basen-Status des Blutes oder auch von anderen Blutparametern erforderlich ist.

Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, die Standardisierung der Meßwerte so zu verbessern, daß in den verschiedenen klinischen und wissenschaftlichen Bereichen quantitative und territoriale Vergleichbarkeit der Messungen auch bei der Anwendung verschiedener Methoden und verschiedener Geräte an verschiedenen Orten erreicht wird. Dies ist bei der großen Bedeutung dieser Messungen für Diagnose und Therapie in Klinik und Wissenschaft ein nicht zu überschätzender Vorteil. 55

Je nach Anwendungsbereich können oder müssen bestimmte Arten von Puffersubstanzen verwendet werden.

Während für ein Diagnostikum praktisch alle chemischen Puffersubstanzen Verwendung finden können, müssen für den Fall eines Therapeutikums nichttoxische Substanzen verwendet werden. Für diesen Fall können neben dem erwähnten TRIS vor allem Mischungen zweier Aminosäuren mit entsprechenden pK-Werten benutzt werden, oder es werden Dipeptide ausgewählt, die die beiden notwendigen pK-Werte aufweisen. 60

Als Beispiele seien dazu Zweikomponentensysteme aus Alaninylalanin und Imidazol, Homocystin und Glycerol-1-phosphat oder Einkomponentensysteme aus Glycylhistidin oder 1-Methylhistidin genannt. In der Zeichnung zeigt 65

Fig. 1 und

Fig. 2 die Änderung des pH-Wertes bei Änderung des pCO<sub>2</sub> für bekannte Pufferlösungen im Vergleich mit