



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 060 866 B4** 2009.01.15

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 060 866.3**

(22) Anmeldetag: **20.12.2005**

(43) Offenlegungstag: **28.06.2007**

(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **15.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 27/327** (2006.01)
G01R 33/30 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
Bruker BioSpin GmbH, 76287 Rheinstetten, DE

(74) Vertreter:
**Kohler Schmid Möbus Patentanwälte, 70565
Stuttgart**

(72) Erfinder:
**Hofmann, Gudrun, 76287 Rheinstetten, DE;
Hofmann, Martin, 76287 Rheinstetten, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 695 15 554 T2
US 54 11 022 A
US 39 41 565 A
US 34 89 524 A

(54) Bezeichnung: **Kombinierte Titrations- und pH-Elektrode für die Präparation von flüssigen Messproben insbesondere für die NMR-Spektroskopie**

(57) Hauptanspruch: Verwendung eines Elektrodenstabes (1; 21) für ein pH-Meter zur Einstellung des pH-Werts einer flüssigen Messprobe (31), wobei der Elektrodenstab (1; 21) ausgebildet ist mit

– einem Messende (2; 22) zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe (31),

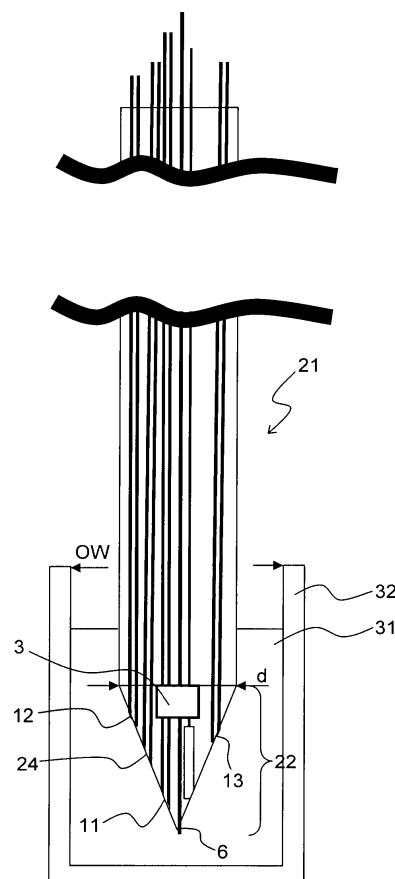
– wobei das Messende (2; 22) ein pH-Messelement aufweist,

– wobei im Elektrodenstab (1; 21) elektrische Zuleitungen (5) zum pH-Messelement verlaufen,

– wobei im Elektrodenstab (1; 21) mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe (31) verläuft,

– und wobei die mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Messendes (2; 22) aufweist,

und wobei durch die mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) eine Titrationsflüssigkeit zugeführt wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Elektrodenstabs für ein pH-Meter, wobei der Elektrodenstab ausgebildet ist mit einem Messende zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe, wobei das Messende ein pH-Messelement aufweist, und wobei im Elektrodenstab elektrische Zuleitungen zum pH-Messelement verlaufen.

[0002] Ein solcher Elektrodenstab ist beispielsweise bekannt geworden durch das „IQ 240 Benchtop/Portable pH Meter“ von I. Q. Scientific Instruments, Inc., San Diego, CA, USA, 2001.

[0003] Wenn Substanzen, beispielsweise Proteine, mit modernen Methoden der instrumentellen Analytik vermessen werden, so beeinflusst nicht nur die Substanz selbst, sondern auch die Messumgebung das Messergebnis. Insbesondere bei der NMR-Spektroskopie von Substanzen in wässriger Lösung beeinflusst der pH-Wert die erhaltenen Spektren erheblich.

[0004] Es ist manchmal möglich, das Messergebnis mit der Messumgebung zu korrelieren, d. h. den Einfluss der Messumgebung aus dem Messergebnis herauszurechnen und so Information über die eigentliche Substanz zu erhalten. In der Regel ist es jedoch einfacher und genauer, die Substanz in einer bestimmten, definierten Messumgebung zu untersuchen. Dazu muss die Messumgebung der Substanz vor einer Messung eingestellt werden.

[0005] Besonders geeignet sind Lösungen als Messumgebung, da in ihnen die Substanz homogen verteilt ist und die Menge einer flüssigen Messprobe (das ist die Substanz in Lösung in der Messumgebung) leicht einstellbar ist.

[0006] Die Einstellung der Messumgebung umfasst oftmals in einem ersten Schritt den Zusatz einer bestimmten Menge einer Standardlösung und/oder einer Pufferlösung. In einem weiteren Schritt wird in der Regel der pH-Wert iterativ eingestellt, typischerweise auf pH 7,0.

[0007] Bei ausreichend großen Mengen an Substanz und damit auch flüssiger Messprobe wird die Messprobe zur pH-Einstellung in ein großes Probengefäß, beispielsweise ein Becherglas, gegeben. Eine Elektrodenstab eines pH-Meters sowie zwei Pipetten für die Zugabe von Säure und Base werden in die Messprobe eingetaucht. Säure oder Base wird zugegeben, bis ein gewünschter pH-Wert, wie er am pH-Meter begleitend gemessen wird, erreicht ist. Ein solches Vorgehen ist beispielsweise in dem Firmenprospekt „Basic Titrino 794“ von Metrohm Ionenanalytik gezeigt.

[0008] In vielen Anwendungsfällen der instrumen-

tellen Analytik stehen jedoch nur geringe Mengen an zu vermessender Substanz und damit auch an flüssiger Messprobe zur Verfügung, denn in der Regel darf die Substanz für genaue Messergebnisse vor der Messung nicht zu stark verdünnt werden. Typische Mengen an Messprobe für die Analyse von Mäuseurin mit NMR-Spektroskopie betragen beispielsweise 0,5 bis 2 ml. Die flüssige Messprobe, an der der pH-Wert eingestellt werden soll, liegt dann notwendig in einem kleinen und engen Probengefäß vor.

[0009] In diesem Fall ist die iterative Einstellung des pH-Werts gemäß dem Stand der Technik sehr aufwändig. In das enge Probengefäß, das die Messprobe enthält, wird zunächst ein Elektrodenstab eines pH-Meters eingetaucht und der pH-Wert bestimmt. Sodann wird der Elektrodenstab herausgezogen und ein wenig Säure oder Base der Messprobe zutitriert. Nach kurzem Mischen der Messprobe wird anschließend wieder der Elektrodenstab eingetaucht und der pH-Wert kontrolliert. Dann wird der Elektrodenstab wieder entfernt und erneut nach Bedarf Säure oder Base zugegeben. Dies setzt sich fort, bis der gewünschte pH-Wert erreicht ist.

[0010] Aufgrund der Enge des Probengefäßes (beispielsweise eines 2 ml Glasfläschchens mit ca. 5 mm Öffnungsweite) kann der Elektrodenstab (kleinster erhaltlicher Außendurchmesser 3,8 mm) während des Zutitrierens von Säure oder Base nicht im Probengefäß verbleiben, da nicht ausreichend Platz für Pipetten vorhanden ist.

[0011] Dies führt dazu, dass für die Präparation einer kleinen Menge an flüssiger Messprobe das Laborgerät (Elektrodenstab, Rührgerät, Säurepipette, Basenpipette) oberhalb der Messprobe viele Male gewechselt werden muss. Dadurch wird die Präparation einer solchen Messprobe sehr zeitaufwändig und damit teuer.

[0012] Aus US 5 411 022 A ist ein System zur kontinuierlichen pH-Überwachung des Magens eines Patienten bekannt geworden. Ein flexibler Schlauch, welcher durch die Nasenhöhle und die Speiseröhre des Patienten in den Magen eingeführt wird, weist an seinem Einführende eine pH-Elektrode auf. Im Schlauch sind mehrere, koaxiale Durchgänge vorgesehen, die zum Abpumpen von Magenflüssigkeit oder zum Zuführen von Medikamenten oder Nahrung in den Magen eingesetzt werden. Das Einführende ist knollig und abgerundet ausgebildet.

[0013] Die DE 695 15 554 T2 offenbart eine Vorrichtung für ein Testverfahren für Enzyme. Die Vorrichtung umfasst ein dünnes Röhrchen, durch das eine Substratlösung auf die Oberfläche eines festen Körpers geleitet werden kann. Am Ende des Röhrchens ist eine pH-Elektrode angeordnet. Durch die Veränderung des pH-Werts der aufgetragenen Substratlö-

sung kann die Enzymaktivität geprüft werden.

Aufgabe der Erfindung

[0014] Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Präparation von flüssigen Messproben, insbesondere die Einstellung eines pH-Werts, bei kleinen Mengen von Messprobe bzw. in engen Probengefäßen zu vereinfachen und zu beschleunigen. Insbesondere soll auch eine Automatisierung der Präparation der flüssigen Messproben vereinfacht werden.

Kurze Beschreibung der Erfindung

[0015] Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung eines Elektrodenstabes für ein pH-Meter zur Einstellung des pH-Werts einer flüssigen Messprobe, wobei der Elektrodenstab ausgebildet ist mit

- einem Messende zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe,
- wobei das Messende ein pH-Messelement aufweist,
- wobei im Elektrodenstab elektrische Zuleitungen zum pH-Messelement verlaufen,
- wobei im Elektrodenstab mindestens eine Kapillare für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe verläuft,
- und wobei die mindestens eine Kapillare eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweist,

und wobei durch die mindestens eine Kapillare eine Titrationsflüssigkeit zugeführt wird.

[0016] Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens können Wechsel zwischen Titration und pH-Messung ohne ein Herausziehen des Elektrodenstabes erfolgen. Dadurch wird die Einstellung des pH-Werts der Messprobe vereinfacht und beschleunigt.

[0017] Mit dem für die erfindungsgemäße Verwendung ausgebildeten Elektrodenstab ist es möglich, den Elektrodenstab in einem Probengefäß in einer Messprobe eingetaucht zu lassen und gleichzeitig durch die Kapillare des Elektrodenstabes ein Fluid, insbesondere Säure oder Base, der Messprobe direkt zuzuführen. Auch wenn die Messprobe in einem engen Gefäß aufbewahrt ist, braucht für ein Zutitrieren des Fluids der Elektrodenstab nicht mehr entfernt zu werden. Durch den Elektrodenstab braucht also während einer Probenpräparation zwischen pH-Messung und einem Titrationsschritt kein Laborgerät gegenüber dem Probengefäß verfahren zu werden. Dadurch kann die iterative Einstellung eines pH-Werts einer Messprobe vereinfacht und beschleunigt werden.

[0018] Für eine automatische Probenpräparation ist es lediglich erforderlich, ein einziges Laborgerät,

nämlich den für die erfindungsgemäße Verwendung ausgebildeten Elektrodenstab, einmal über das Probengefäß zu verfahren und in die Messprobe einzutauchen. Im eingetauchten Zustand des Elektrodenstabs kann die gesamte Probenpräparation, insbesondere die gesamte Titration, erfolgen. Anschließend kann der Elektrodenstab herausgezogen und (nach einer allfälligen Reinigung) bei einer weiteren Messprobe in einem anderen Probengefäß eingesetzt werden. Dadurch wird auch eine Automatisierung der Probenpräparation vereinfacht.

[0019] Dadurch, dass der Elektrodenstab für eine Probenpräparation nur einmal eingetaucht zu werden braucht, ist auch die Gefahr einer Verschmutzung der Messprobe verringert.

[0020] Der für die erfindungsgemäße Verwendung ausgebildete Elektrodenstab kann ganz besonders bevorzugt vorsehen, dass im Elektrodenstab mehrere, vorzugsweise 2, 3 oder 4 Kapillaren vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweisen. Die Mehrzahl der Kapillaren macht den Elektrodenstab multifunktional und erspart weitere Arbeitsgänge in der Probenpräparation. Die Kapillaren sind insbesondere vorgesehen für Säure, Base, Gas sowie Puffer und/oder Standardlösung. Dabei soll unter Säure eine Lösung mit geringerem pH als die Messprobe, und unter Base eine Lösung mit höherem pH als die Messprobe verstanden werden. Durch Säure- und Base-Kapillaren kann der pH auch korrigiert werden, wenn der Zielwert von einer Seite kommend überschritten wurde. Die Puffer/Standardlösungskapillare erspart einen weiteren Vorbereitungsschritt in der Probenpräparation. Die Gaskapillare ermöglicht ein schnelles, gründliches und einfaches Durchmischen der Messprobe.

[0021] Bei einer bevorzugten Variante der erfindungsgemäßen Verwendung wird durch eine erste Kapillare eine Säure, und durch eine zweite Kapillare eine Base zugeführt. Dadurch kann eine Korrektur des pH-Werts vorgenommen werden, wenn der Zielwert von einer Seite (etwa von der sauren Seite her) kommend überschritten wurde. Dies ist besonders nützlich, wenn die Säure oder Base eine relativ hohe Konzentration haben, so dass ein solches Überschreiten leicht möglich ist.

[0022] Bei einer weiteren, bevorzugten Verwendungsvariante wird durch eine dritte Kapillare, insbesondere die untere Kapillare, ein Gas, insbesondere ein inertes Gas wie Stickstoff, ein Edelgas oder Luft, zugeführt. Das Gas durchmischt die Messprobe auf einfache und zuverlässige Weise und beschleunigt so die Einstellung von Gleichgewichtsbedingungen.

[0023] Weiterhin bevorzugt ist eine Verwendungsvariante, bei der durch eine vierte Kapillare eine Pufferlösung zugeführt wird. Die Pufferlösung braucht

dann nicht in einem separaten Arbeitsschritt zugeführt zu werden.

[0024] In den Rahmen der vorliegenden Erfindung fällt weiterhin auch eine Titrationseinheit mit einem Elektrodenstab für ein pH-Meter, wobei der Elektrodenstab ausgebildet ist mit

- einem Messende zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe,
- wobei das Messende ein pH-Messelement aufweist,
- wobei im Elektrodenstab elektrische Zuleitungen zum pH-Messelement verlaufen,
- wobei im Elektrodenstab mindestens eine Kapillare für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe verläuft,
- wobei die mindestens eine Kapillare eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweist,
- und wobei im Elektrodenstab mehrere Kapillaren vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweisen, und wobei die Titrationseinheit ausgebildet ist
- mit einem pH-Meter, das mit dem pH-Messelement verbunden ist,
- mit einem Säurereservoir und einem Basenreservoir,
- mit zwei Pumpen, die aus den Reservoirs Säure bzw. Base durch jeweils eine Kapillare fördern können,
- und mit einer Steuereinrichtung, die dazu ausgebildet ist, die Pumpen anzusteuern, so dass definierte Mengen an Säure bzw. Base zu den Austrittsöffnungen gefördert werden. Mit der Titrationseinheit kann leicht eine Probenpräparation einer flüssigen Messprobe erfolgen, insbesondere die Einstellung eines pH-Werts, wobei der Elektrodenstab während der gesamten Probenpräparation im Probengefäß verbleiben kann, auch wenn dieses eng ausgebildet ist.

[0025] Der Elektrodenstab der Titrationseinheit weist vorzugsweise 2, 3 oder 4 Kapillaren auf, die jeweils eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweisen.

[0026] Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Titrationseinheit sieht vor, dass die Steuereinrichtung weiterhin dazu ausgebildet ist, automatisch iterativ den pH-Wert einer flüssigen Messprobe einzustellen. Mit dieser Ausführungsform wird der Personalaufwand bei der Probenpräparation minimiert. Bevorzugt ist es dabei, wenn die Fördermenge von Säure bzw. Base je Titrationsschritt verringert wird, wenn die Differenz des aktuellen pH-Werts zum Ziel-pH-Wert geringer wird.

[0027] Eine andere bevorzugte Ausführungsform sieht vor, dass die Titrationseinheit weiterhin eine Gaspumpe aufweist, die Gas durch eine dritte, insbesondere die untere Kapillare fördern kann, und dass

die Steuereinheit dazu ausgebildet ist, die Gaspumpe anzusteuern, so dass während und/oder nach der Förderung von Säure und/oder Base auch Gas gefördert werden kann. Dadurch wird eine gute Durchmischung der Messprobe ermöglicht, und der Gleichgewichts-pH-Wert wird schneller erreicht.

[0028] Ebenso bevorzugt ist eine Ausführungsform, die vorsieht, dass die Titrationseinheit weiterhin ein Pufferreservoir und eine Pufferpumpe aufweist, die Pufferlösung aus dem Pufferreservoir durch eine vierte Kapillare fördern kann. Die Titrationseinheit ermöglicht dann die Einsparung eines separaten Arbeitsschritts zur Zuführung von Pufferlösung. Die Pufferlösung kann auch enthalten sein in oder ersetzt werden durch eine Standardlösung für die physikalische Vermessung der Messprobe.

[0029] In den Rahmen der vorliegenden Erfindung fällt auch ein Elektrodenstab für ein pH-Meter,

- mit einem Messende zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe,
- wobei das Messende ein pH-Messelement aufweist,
- wobei im Elektrodenstab elektrische Zuleitungen zum pH-Messelement verlaufen,
- wobei im Elektrodenstab mindestens eine Kapillare für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe verläuft,
- wobei die mindestens eine Kapillare eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweist,
- und wobei im Elektrodenstab mehrere Kapillaren vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung im Bereich des Messendes aufweisen,

der dadurch gekennzeichnet ist, dass das Messende spitz oder angeschrägt zuläuft. Ein solches Messende ist dazu geeignet, eine obere Versiegelung eines Probengefäßes zu durchstoßen, etwa eine Kunststoffmembran. Dann kann eine separater Arbeitsschritt zum Öffnen eines Probengefäßes entfallen.

[0030] Im folgenden werden Erfindungsvarianten betreffend den Elektrodenstab vorgestellt, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können bei einem für eine erfindungsgemäße Verwendung ausgebildeten Elektrodenstab, bei einem Elektrodenstab einer erfindungsgemäßen Titrationseinheit, oder auch bei einem erfindungsgemäßen Elektrodenstab.

[0031] Bei einer bevorzugten Variante ist vorgesehen, dass die Kapillare(n) aus Glas, insbesondere aus hochreinem Quarzglas („fused silica“), oder aus Metall, insbesondere Edelstahl, oder Kunststoff, insbesondere PTFE (Polytetrafluorethylen) oder PEEK (Polyetheretherketon), gefertigt sind. Diese Materialien sind aufgrund ihrer chemischen Resistenz, Edelstahl und Kunststoff auch wegen ihrer mechanischen Stabilität vorteilhaft.

[0032] Bevorzugt ist weiterhin eine Variante, bei der das pH-Messelement einen Sensorchip und eine Referenzelektrode aufweist, insbesondere wobei der Sensorchip als ISFET (ion sensitive field effect transistor) ausgebildet ist. Eine solche Ausgestaltung des Sensorchips ist in der Praxis bewährt.

[0033] Bevorzugt ist weiterhin eine Variante des Elektrodenstabs, bei der im Bereich des Messendes ein Temperatursensor vorgesehen ist.

[0034] Bei einer anderen Variante weist der Elektrodenstab im Bereich des Messendes einen Außendurchmesser zwischen 2 mm und 7 mm auf. Diese Größen sind besonders dazu geeignet, mit Probengefäßen für kleine Mengen an Messprobe im Bereich um 0,5 bis 2 ml zu hantieren.

[0035] Vorteilhaft ist weiterhin eine Variante, bei der die Kapillare(n) einen Innendurchmesser zwischen 50 µm und 500 µm aufweist/aufweisen. Diese Durchmesser sind ebenfalls für kleine Mengen an Messprobe angepasst.

[0036] Bei einer vorteilhaften Variante ist vorgesehen, dass die Austrittsöffnung einer unteren Kapillare näher am Ende des Elektrodenstabes liegt als das pH-Messelement. Diese untere Kapillare ist vor allem als Gaskapillare geeignet. In aufrechter Position des Elektrodenstabes, d. h. das Messende ist nach unten gerichtet und in die Messprobe eingetaucht, kann aus der Austrittsöffnung der unteren Kapillare aufsteigendes Gas die Messprobe im Bereich um das pH-Messelement durchmischen. Dadurch wird die pH-Messung zuverlässiger.

[0037] Eine bevorzugte Weiterentwicklung dieser Variante sieht vor, dass die Austrittsöffnungen der übrigen Kapillaren weiter entfernt vom Ende des Elektrodenstabes liegen als die Austrittsöffnung der unteren Kapillare. Dadurch wird an den Austrittsöffnungen der übrigen Kapillaren (etwa der Säure- und Basenkapillaren) ebenfalls eine Durchmischung durch aufsteigendes Gas ermöglicht. Dadurch kann die Titration beschleunigt werden.

[0038] Weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung und der Zeichnung. Ebenso können die vorstehend genannten und die noch weiter ausgeführten Merkmale erfindungsgemäß jeweils einzeln für sich oder zu mehreren in beliebigen Kombinationen Verwendung finden. Die gezeigten und beschriebenen Ausführungsformen sind nicht als abschließende Aufzählung zu verstehen, sondern haben vielmehr beispielhaften Charakter für die Schilderung der Erfindung.

[0039] Die Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

[0040] [Fig. 1a](#) eine schematische Querschnittsdarstellung einer Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Elektrodenstabes mit drei Kapillaren;

[0041] [Fig. 1b](#) eine schematische Aufsicht auf das Messende des Elektrodenstabes von [Fig. 1a](#);

[0042] [Fig. 2a](#) eine schematische Querschnittsdarstellung einer Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Elektrodenstabes mit vier Kapillaren;

[0043] [Fig. 2b](#) eine schematische Aufsicht auf das Messende des Elektrodenstabes von [Fig. 2a](#);

[0044] [Fig. 3](#) eine schematische Darstellung des Elektrodenstabes von [Fig. 2a](#) eingetaucht in eine Messprobe in einem Probengefäß;

[0045] [Fig. 4](#) eine schematische Darstellung einer Steuereinrichtung für eine erfindungsgemäße Titrationsseinheit.

[0046] Mit der vorliegenden Erfindung wird ein Elektrodenstab für ein pH-Meter bereitgestellt, mit dem sowohl die Messung des pH-Werts einer umgebenden flüssigen Messprobe, als auch die Zugabe mindestens einer Titrationsflüssigkeit zur Messprobe durch mindestens eine im Elektrodenstab vorgesehene Kapillare (das ist ein dünnes Rohr) möglich ist. Die Elektrode kann während einer vollständigen Probenpräparation, umfassend mehrmals im Wechsel pH-Messung und Fluidzugabe, im Probengefäß und eingetaucht in der Messprobe verbleiben. Ein zugehöriges Probengefäß, das die Messprobe enthält und in das der erfindungsgemäße Elektrodenstab eingetaucht ist, benötigt dann lediglich eine Öffnungsweite, die den Außenabmessungen des Elektrodenstabes im Querschnitt im Bereich seines Messendes entspricht. Insbesondere ist kein Platz für separate Titrationspipetten nötig. Die erfindungsgemäße Messelektrode ist daher besonders gut für die Präparation von kleinen Mengen an Messprobe geeignet, wie sie beispielsweise bei der NMR-Spektroskopie von Körperflüssigkeitsproben (Urin, Blut u. dgl.) anfallen. Diese kleinen Mengen von Messprobe können sinnvoll nur in kleinen Probengefäßen aufbewahrt werden, um ein eintauchfähiges Volumen für eine pH-Messelement zur Verfügung stellen zu können.

[0047] Die [Fig. 1a](#) zeigt eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Elektrodenstabes **1**. Der Elektrodenstab **1** ist im Wesentlichen kreiszylindrisch aufgebaut. Der Elektrodenstab **1** ist zur Vereinfachung nicht über seine volle Länge dargestellt. An einem Messende **2**, welches kegelartig spitz zuläuft, ist ein pH-Messelement vorgesehen, umfassend einen Sensorchip **3** und eine Referenzelektrode **4**. Im Inneren des Elektrodenstabes **1** verlaufen elektrische Zuleitungen **5** zu Sensorchip **3** und Referenzelektrode **4**. An der in [Fig. 1](#) unteren Spitze des Messendes **2**

ist ein Temperatursensor **6** vorgesehen, für den ebenfalls eine elektrische Zuleitung **7** vorhanden ist.

[0048] Im inneren des Elektrodenstabes **1** verlaufen in der Ausführungsform von **Fig. 1a** drei Kapillaren **8**, **9**, **10**. Eine Kapillare **8** für Säure und eine Kapillare **9** für Base liegen auf gegenüberliegenden Seiten im Elektrodenstab **1** und nahe bei der Außenhülle des Elektrodenstabes **1**. Dies soll einer Neutralisation von Säure und Base in den Kapillaren **8**, **9** durch Diffusion vorbeugen. Eine dritte Kapillare **10** ist für Stickstoffgas vorgesehen. Eine Austrittsöffnung **11** der dritten Kapillare **10** liegt recht nahe der Spitze des Messendes **2**. Bei aufrechter Stellung des Elektrodenstabes **1**, in der der Elektrodenstab typischerweise verwendet wird (mit senkrecht nach unten weisendem Messende **2**), liegt diese Austrittsöffnung **11** sowohl unterhalb der Austrittsöffnungen **12**, **13** der Kapillaren **8**, **9** für Säure und Base, als auch unterhalb des Sensorchips **3** als wesentlichem Teil des pH-Messelements. Treten aus der Austrittsöffnung **11** Gasblasen aus, so verwirbeln diese die flüssige Messprobe darüber, insbesondere vor den übrigen Austrittsöffnungen **12**, **13** und vor dem Sensorchip **3**.

[0049] Der Elektrodenstab **1** weist eine Ummantelung **14** aus Edelstahl auf, was den Elektrodenstab **1** ausreichend robust für den täglichen Gebrauch und insbesondere unzerbrechlich macht. Die Kapillaren **8**, **9**, **10** sind aus hochreinem Quarzglas gefertigt und weisen beispielsweise einen Außendurchmesser von 360 µm und einen Innendurchmesser von 220 µm auf. Für typische Titrationsen sollten die Säure und die Base einen Arbeitsbereich von zumindest pH 4,01 bis pH 7,00 abdecken; demnach hat die Säure in Kapillare **8** einen pH-Wert von weniger als 4,01, und die Base in Kapillare **9** einen pH-Wert von mehr als 7,00.

[0050] Der gesamte Elektrodenstab **1** ist an einem Roboterarm befestigt, der bevorzugt in alle Raumrichtungen X, Y, Z verfahrbar ist (nicht dargestellt). Dadurch kann der Elektrodenstab **1** zwischen verschiedenen Positionen von Probengefäßen – und damit Messproben – automatisch verfahren werden. Ein weiterer Roboterarm kann für ein Verfahren von Probengefäßen vorgesehen sein (nicht dargestellt).

[0051] Am oberen Ende **15** des Elektrodenstabes **1** ist eine Verbindung, beispielsweise eine Steckverbindung, zu einer flexiblen Leitung vorgesehen (nicht dargestellt). Die flexible Leitung enthält Kabel und Schläuche, beispielsweise PTFE-Schläuche, um die elektrischen Zuleitungen **5**, **7** und die Kapillaren **8**, **9**, **10** mit einer Steuereinrichtung zu verbinden.

[0052] Die **Fig. 1b** zeigt eine Aufsicht von unten auf das Messende **2** des Elektrodenstabes von **Fig. 1a**. Dabei sind die Austrittsöffnungen **12**, **13** der Kapillaren von Säure und Base weitestmöglich beabstandet. Der Querschnitt des Elektrodenstabes ist kreis-

rund ausgebildet.

[0053] Die **Fig. 2a** und **Fig. 2b** zeigen eine Ausführungsform eines Elektrodenstabes **21** beziehungsweise dessen Messende **22** ähnlich **Fig. 1a**, **Fig. 1b**. Der Elektrodenstab **21** weist eine weitere, vierte Kapillare **23** mit einer Austrittsöffnung **24** auf, durch die Pufferlösung in eine Messprobe eingeleitet werden kann. Damit braucht die Zuführung von Pufferlösung, die bei stark sauren oder stark basischen Messproben typischerweise vor Beginn der pH-Wert-Einstellung erfolgt (dabei wird die Pufferkapazität der zugeführten Pufferlösung erschöpft), nicht in einem separaten Schritt durchgeführt werden, sondern kann ebenfalls über den Elektrodenstab **21** erfolgen.

[0054] **Fig. 3** zeigt den Elektrodenstab **21** von **Fig. 2a**, wie er in eine flüssige Messprobe **31** eingetaucht ist. Die Messprobe **31** ist in einem Probengefäß **32** enthalten. Der Elektrodenstab **21** taucht so weit in die Messprobe **31** ein, dass das gesamte Messende **22**, insbesondere alle Austrittsöffnungen **11**, **12**, **13**, **24**, der Temperatursensor **6** und der Sensorchip **3**, von der flüssigen Messprobe **31** umgeben ist.

[0055] Die Öffnung des Probengefäßes **32** ist nur wenig weiter als der Durchmesser des Elektrodenstabes **21**, so dass die Messprobe **31** bei eingetauchtem Elektrodenstab **21** nicht oder nur schwer mit einer separaten Pipette erreichbar wäre. Der größte Außendurchmesser d des Elektrodenstabes **21** im Bereich des Messendes **22** beträgt in der dargestellten Ausführungsform ca. 3,8 mm, und der Durchmesser OW der Öffnung des Probengefäßes **32** beträgt ca. 5,0 mm. Das Probengefäß **32** kann beispielsweise ein NMR-Probenröhrchen sein.

[0056] Die **Fig. 4** zeigt schematisch eine Steuereinrichtung **41** für eine erfindungsgemäße Titrationseinheit, die einen Elektrodenstab gemäß **Fig. 2a**, **Fig. 2b** umfasst.

[0057] Die Steuereinrichtung **41** weist eine Steckverbindung **42** zu einer flexiblen Leitung **42a** auf, die an den erfindungsgemäßen Elektrodenstab angeschlossen ist (nicht dargestellt). Über eine weitere Steckverbindung **51** kann ein Computer angeschlossen werden, der Daten an die Steuereinrichtung **41** weiterleiten oder von ihr empfangen kann.

[0058] In der Steuereinrichtung **41** sind Pumpen **43**, **44** für Säure und Base vorgesehen, die jeweils von einem Säurereservoir **45** und einem Basereservoir **46** Säure bzw. Base in die flexible Leitung **42a** und damit in den Elektrodenstab und die Messprobe pumpen können. Eine Pufferpumpe **47** kann weiterhin Pufferlösung von einem Pufferreservoir **48** in die flexible Leitung **42a** pumpen. Die Pumpen **43**, **44** sind als DNP Zahnradpumpen ausgebildet. Eine Gaspumpe **49** kann Luft aus der Umgebung in die fle-

xible Leitung **42a** pumpen. Die flexible Leitung **42a** weist vier PTFE-Schläuche auf, um die besagten Fluide separat zu leiten.

[0059] Über die Steckverbindung **42** zum Elektrodenstab erhält die Steuereinrichtung **41** Informationen über den pH-Wert in der Messprobe sowie die Temperatur in der Messprobe. Der pH-Wert und die Temperatur werden auf einem Display **50** angezeigt.

[0060] Mit der dargestellten Steuereinheit **41** kann sowohl manuell als auch automatisch titriert werden.

[0061] Im manuellen Betrieb kann über eine Taste **52** „add“ Säure der Messprobe zugeführt werden. Die Menge an Säure pro Tastendruck wird auf einem Display **53** „Steg size“ angezeigt und kann über die Tasten **54** „up/down“ verändert werden. Typische Säurevolumina pro Titrationsschritt liegen im Bereich von 1–10 µl. Das insgesamt während einer Titration bereits zugesetzte Volumen an Säure wird auf einem Display **55** „total vol.“ angezeigt. Über eine Taste **56** „add“ kann Base der Messprobe zugeführt werden. Die Menge an Base pro Tastendruck wird auf einem Display **57** „Steg size“ angezeigt und kann über die Tasten **58** „up/down“ verändert werden. Typische Basenvolumina pro Titrationsschritt liegen ebenfalls im Bereich von 1–10 µl. Das insgesamt während einer Titration bereits zugesetzte Volumen an Base wird auf einem Display **59** „total vol.“ angezeigt. Über eine Taste **60** „mix“ kann die Gaspumpe **49** aktiviert und deaktiviert werden, so dass die Messprobe durchmischt wird. Mit einer Taste **61** „get pH“ kann die pH-Messung der Messprobe aktualisiert werden. Auch kann über eine Taste **62** „calib. pH“ eine Kalibrierung des pH-Meters der Titrationseinrichtung durchgeführt werden. Schließlich kann mit einer Taste **63** „add“ Pufferlösung der Messprobe zugeführt werden. Die per Tastendruck zugesetzte Menge an Pufferlösung wird auf einem Display **64** angezeigt und kann über die Tasten **65** verändert werden.

[0062] Der automatische Betrieb erfolgt bevorzugt über einen Computer, etwa einen PC, der über die Steckverbindung **51** an die Steuereinrichtung **41** angeschlossen ist. Auf dem PC läuft eine Software, die mit Hilfe eines am Computer vorgegebenen Ziel-pH-Werts und des ausgelesenen aktuellen pH-Werts die Zugabe von Säure oder Base über Steuersignale, die vom Computer an die Steuereinrichtung **41** gesendet werden, steuert. Bevorzugt wird dabei mit abnehmender Differenz zwischen vorgegebenem und aktuellem pH-Wert die Zugabe von Säure bzw. Base langsamer (d. h. die zugesetzte Menge pro Titrationsschritt wird kleiner).

[0063] In einer anderen Ausgestaltung der Steuereinheit **41** kann an der Steuereinheit **41** selbst über Tasten ein Ziel-pH vorgegeben werden und über eine weitere Taste eine automatische Titration gestartet

werden. Die Steuereinheit **41** verfügt dann selbst über ausreichende Rechnerkapazität.

[0064] Für eine Automatisierung einer Probenpräparation können an der Steuereinrichtung **41** weitere Funktionen vorgesehen sein, insbesondere

- eine Spülung der Titrationseinheit (insbesondere Pumpen, Schläuche und Kapillaren) bei Wechsel der Titrationsflüssigkeiten;
- eine Einstellung der Mischzeit;
- eine Einstellung der Fördergeschwindigkeit an den Pumpen;
- eine Reinigung des Elektrodenstabs;
- eine automatische Kalibrierung des pH-Meters (zeitabhängig oder abhängig von der Anzahl der Messungen).

Patentansprüche

1. Verwendung eines Elektrodenstabes (**1; 21**) für ein pH-Meter zur Einstellung des pH-Werts einer flüssigen Messprobe (**31**), wobei der Elektrodenstab (**1; 21**) ausgebildet ist mit

- einem Messende (**2; 22**) zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe (**31**),
- wobei das Messende (**2; 22**) ein pH-Messelement aufweist,
- wobei im Elektrodenstab (**1; 21**) elektrische Zuleitungen (**5**) zum pH-Messelement verlaufen,
- wobei im Elektrodenstab (**1; 21**) mindestens eine Kapillare (**8, 9, 10; 23**) für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe (**31**) verläuft,
- und wobei die mindestens eine Kapillare (**8, 9, 10; 23**) eine Austrittsöffnung (**11, 12, 13; 24**) im Bereich des Messendes (**2; 22**) aufweist,
- und wobei durch die mindestens eine Kapillare (**8, 9, 10; 23**) eine Titrationsflüssigkeit zugeführt wird.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass durch eine erste Kapillare (**8**) eine Säure, und durch eine zweite Kapillare (**9**) eine Base zugeführt wird.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass durch eine dritte Kapillare (**10**) ein Gas zugeführt wird.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass durch eine vierte Kapillare (**23**) eine Pufferlösung zugeführt wird.

5. Titrationseinheit mit einem Elektrodenstab (**1; 21**) für ein pH-Meter, wobei der Elektrodenstab (**1; 21**) ausgebildet ist mit

- einem Messende (**2; 22**) zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe (**31**),
- wobei das Messende (**2; 22**) ein pH-Messelement aufweist,
- wobei im Elektrodenstab (**1; 21**) elektrische Zuleitungen (**5**) zum pH-Messelement verlaufen,

– wobei im Elektrodenstab (1; 21) mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe (31) verläuft,
 – wobei die mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Messendes (2; 22) aufweist,
 – und wobei im Elektrodenstab (1; 21) mehrere Kapillaren (8, 9, 10; 23) vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Messendes (2; 22) aufweisen, und wobei die Titrations-einheit ausgebildet ist
 – mit einem pH-Meter, das mit dem pH-Messelement verbunden ist,
 – mit einem Säurereservoir (45) und einem Basenreservoir (46),
 – mit zwei Pumpen (43, 44), die aus den Reservoirs (45, 46) Säure bzw. Base durch jeweils eine Kapillare (8, 9) fördern können,
 – und mit einer Steuereinrichtung (41), die dazu ausgebildet ist, die Pumpen (43, 44) anzusteuern, so dass definierte Mengen an Säure bzw. Base zu den Austrittsöffnungen (12, 13) gefördert werden.

6. Titrationseinheit nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinrichtung (41) weiterhin dazu ausgebildet ist, automatisch iterativ den pH-Wert einer flüssigen Messprobe (31) einzustellen.

7. Titrationseinheit nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Titrationseinheit weiterhin eine Gaspumpe (49) aufweist, die Gas durch eine dritte Kapillare (10) fördern kann, und dass die Steuereinrichtung (41) dazu ausgebildet ist, die Gaspumpe (49) anzusteuern, so dass während und/oder nach der Förderung von Säure und/oder Base auch Gas gefördert werden kann.

8. Titrationseinheit nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Titrations-einheit weiterhin ein Pufferreservoir (48) und eine Pufferpumpe (47) aufweist, die Pufferlösung aus dem Pufferreservoir durch eine vierte Kapillare (23) fördern kann.

9. Elektrodenstab (1; 21) für ein pH-Meter,
 – mit einem Messende (2; 22) zum Eintauchen in eine flüssige Messprobe (31),
 – wobei das Messende (2; 22) ein pH-Messelement aufweist, und wobei im Elektrodenstab (1; 21) elektrische Zuleitungen (5) zum pH-Messelement verlaufen,
 – wobei im Elektrodenstab (1; 21) mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) für die Zuleitung eines Fluids in die Messprobe (31) verläuft,
 – wobei die mindestens eine Kapillare (8, 9, 10; 23) eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Messendes (2; 22) aufweist,
 – und wobei im Elektrodenstab (1; 21) mehrere Kapillaren (8, 9, 10; 23) vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Mes-

sendes (2; 22) aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass das Messende (2; 22) spitz oder angeschrägt zuläuft.

10. Elektrodenstab nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass im Elektrodenstab (1; 21) 2, 3 oder 4 Kapillaren (8, 9, 10; 23) vorgesehen sind, die jeweils eine Austrittsöffnung (11, 12, 13; 24) im Bereich des Messendes (2; 22) aufweisen.

11. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapillare(n) (8, 9, 10; 23) aus Glas oder aus Metall oder Kunststoff gefertigt sind.

12. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das pH-Messelement einen Sensorchip (3) und eine Referenzelektrode (4) aufweist.

13. Elektrodenstab nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensorchip (3) als ISFET (ion sensitive field effect transistor) ausgebildet ist.

14. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Bereich des Messendes (2; 22) ein Temperatursensor (6) vorgesehen ist.

15. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Elektrodenstab (1; 21) im Bereich des Messendes (2; 22) einen Außendurchmesser (d) zwischen 2 mm und 7 mm aufweist.

16. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapillare(n) (8, 9, 10; 23) einen Innendurchmesser zwischen 50 µm und 500 µm aufweist/aufweisen.

17. Elektrodenstab (1; 21) nach einem der Ansprüche 9 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Austrittsöffnung (11) einer unteren Kapillare (10) näher am Ende des Elektrodenstabes (1; 21) liegt als das pH-Messelement.

18. Elektrodenstab (1; 21) nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Austrittsöffnungen (12, 13; 24) der übrigen Kapillaren (8, 9; 23) weiter entfernt vom Ende des Elektrodenstabes (1; 21) liegen als die Austrittsöffnung (11) der unteren Kapillare (10).

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

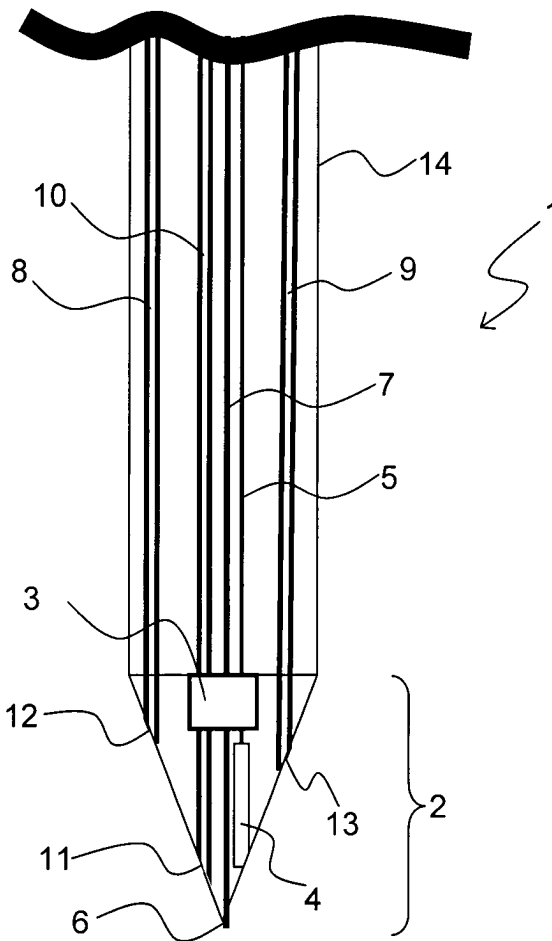
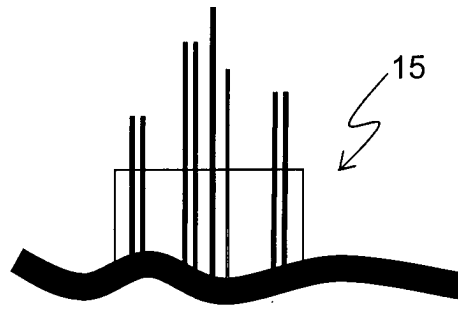
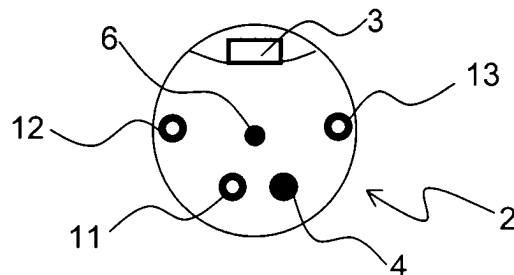


Fig. 1a

Fig. 1b



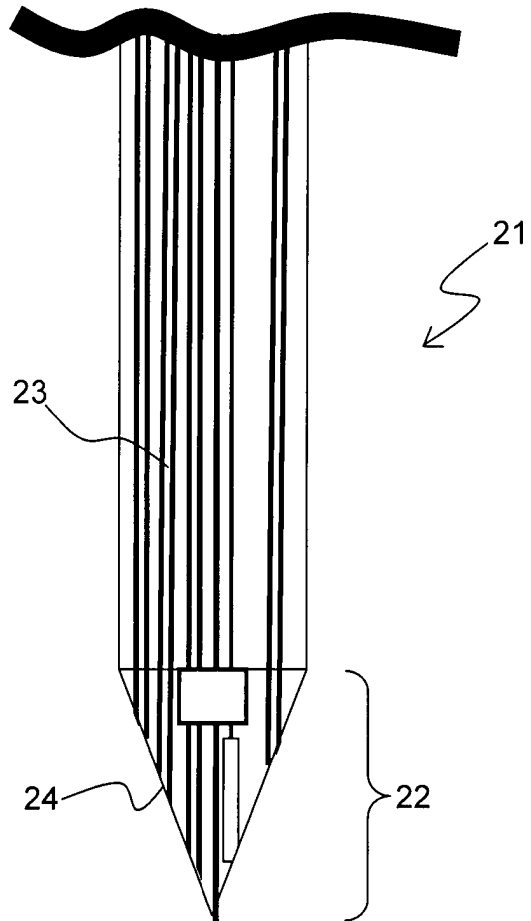
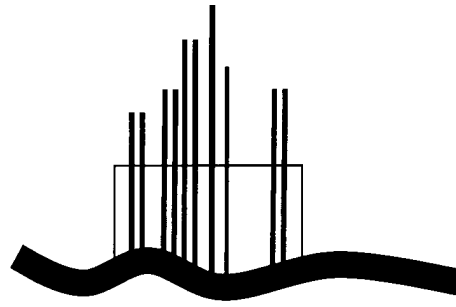


Fig. 2a

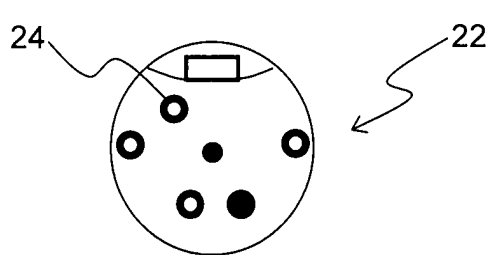


Fig. 2b

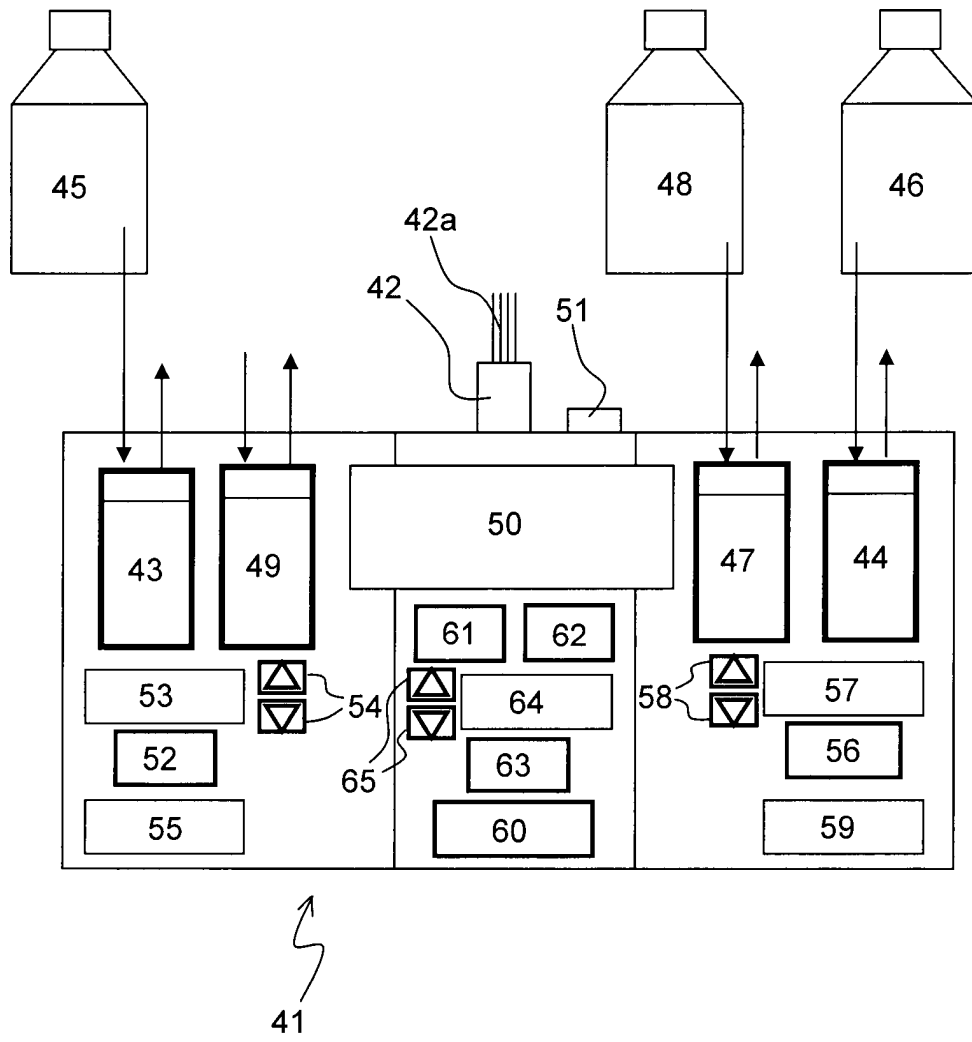


Fig. 4