



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 20 2004 008 808 U1 2004.10.14**

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(22) Anmeldetag: **03.06.2004**

(47) Eintragungstag: **09.09.2004**

(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **14.10.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 21/78**

(30) Unionspriorität:

312801.4	04.06.2003	GB
10/742459	19.12.2003	US

(71) Name und Wohnsitz des Inhabers:

Inverness Medical Switzerland GmbH, Zug, CH

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:

Meissner, Bolte & Partner, 81679 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Flussabtabsten zur Bestimmung von Assayergebnissen**

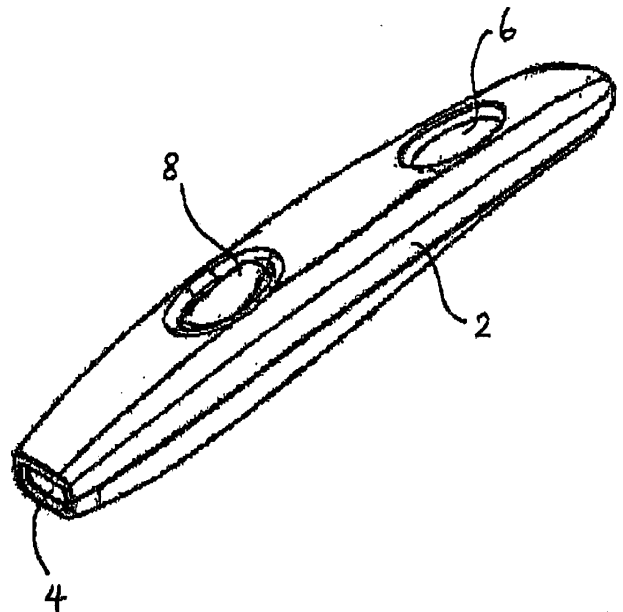
(57) Hauptanspruch: Assayergebnis-Lesevorrichtung zum Lesen des Ergebnisses eines Assays, der unter Verwendung eines Flüssigkeitstransportträgers durchgeführt wird, die Vorrichtung umfasst:

wenigstens eine Lichtquelle, die fähig ist, Lichteinfall auf wenigstens eine von zwei oder mehreren, räumlich getrennten Zonen auf dem Träger zu emittieren;

einen Fotodetektor, der so angeordnet ist, dass er fähig ist, ausgestrahltes Licht von jeder der zwei Zonen zu detektieren und Signale zu erzeugen, welche die Anwesenheit oder Abwesenheit einer Flüssigkeitsprobe in der jeweiligen Zone anzeigen; und

einen Berechnungskreis, der auf die Signale anspricht, um: die Fließgeschwindigkeit für eine Flüssigkeit, die entlang des Trägers fließt, zu berechnen;

die berechnete Fließgeschwindigkeit mit oberen und unteren Limits zu vergleichen; und das Assayergebnis zu verwerfen, wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit außerhalb der oberen und unteren Limits liegt.



Beschreibung

Umfeld der Erfindung

[0001] Der offenbarte Gegenstand betrifft Assaylesevorrichtungen für die Messung von Analyten. Insbesondere betrifft er elektronische Lesegeräte zur Verwendung mit Assayteststreifen, die optische Verfahren zur Flussmessung verwenden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Analytische Vorrichtungen, die für das Testen von Analyten zuhause geeignet sind, sind jetzt kommerziell in weitem Umfang erhältlich. Eine Immunoassayvorrichtung, die für diesen Zweck für das Messen des Schwangerschaftshormons menschliches Choriongonadotropin (hCG) geeignet ist, wird von Unipath unter dem Markennamen CLEARBLUE[®] verkauft und ist in der EP 291 194 offenbart.

[0003] Die EP 291 194 offenbart eine Immunoassayvorrichtung, die einen porösen Träger aufweist, enthaltend: ein partikulär markiertes spezifisches Bindungsreagens für einen Analyten, das Reagens ist frei beweglich, wenn es in dem feuchten Zustand vorliegt; und ein unmarkiertes spezifisches Bindungsreagens für denselben Analyten, dieses Reagens ist in einer Detektionszone oder Testzone stromabwärts von dem unmarkierten spezifischen Bindungsreagens immobilisiert. Eine Flüssigkeitsprobe, von der vermutet wird; dass sie Analyt enthält, wird auf den porösen Träger aufgebracht, wonach sie mit dem partikulär markierten Bindungsreagens interagiert, um einen Analyt-Bindungspartnerkomplex zu bilden. Die partikuläre Markierung ist farbig und ist typischerweise Gold oder ein farbiges Polymer, beispielsweise Latex oder Polyurethan. Der Komplex wandert danach in eine Detektionszone, wo er einen weiteren Komplex mit dem immobilisierten unmarkierten spezifischen Bindungsreagens bildet, wodurch das Ausmaß des anwesenden Analyten detektiert oder beobachtet werden kann. Aufgrund der Natur der Bindungsreaktionen, die stattfinden, ist es notwendig abzuwarten, bis eine bestimmte Zeitdauer nachdem der Test begonnen hat, verstrichen ist, um das Ergebnis zu lesen. Dies ist besonders wichtig für einen visuellen semiquantitativen Testtyp, in dem sich die Detektionszone oder Leselinie über die Zeit entwickelt.

[0004] Verschiedene Verfahren zur Zeitbestimmung des Ergebnisses wurden für kommerzielle Vorrichtungen vorgeschlagen, einschließlich Anweisungen an den Anwender vor dem Lesen des Assayergebnisses für eine bestimmte Zeit zu warten. Andere Verfahren schließen ein Signal ein, das erzeugt wird, nachdem eine bestimmte Zeitdauer verstrichen ist, wie in unserer gleichzeitig anhängigen Anmeldung Nr. PCT/EP03/00274 offenbart ist, wobei das Signal den Anwender informiert, dass das Assayergebnis jetzt gelesen werden sollte.

[0005] Als eine Kontrolle und um das richtige Funktionieren der Vorrichtung sicherzustellen, ist für gewöhnlich eine Kontrollzone stromabwärts von der Messzone vorgesehen. Ein drittes Bindungsreagens, das fähig ist, an das erste markierte Reagens zu binden, ist in dieser Kontrollzone immobilisiert, so dass der Anwender in der Abwesenheit von Analyt in der Lage ist, zu überprüfen, ob der Test richtig ausgeführt wurde. Die EP 653 625 offenbart einen Lateralfuss-Assayteststreifen zur Verwendung in Kombination mit einem Assaylesegerät, wobei das Ausmaß der Bindung von partikulärer Markierung optisch bestimmt wird. Es ist auch aus der US 5,580,794 bekannt, eine integrierte Assayvorrichtung und Lateralfuss-Assayteststreifen bereitzustellen, wobei das Ergebnis optisch unter Verwendung von Reflexionsmessungen bestimmt wird.

[0006] Die US 5,837,546 offenbart ein Verfahren zum automatischen Starten einer Immunoassayvorrichtung, wobei ein Lateralfussträger mit zusätzlichen Elektroden bereitgestellt ist, welche die Anwesenheit von Flüssigkeit auf dem Teststreifen abtasten, und ein Signal erzeugt wird, das die Abtastelektronik anschaltet. Aufgrund der Natur eines Tests des Lateralfusstyps, der die Freisetzung eines markierten partikulären Bindungsreagens, den Flüssigkeitsfluss entlang eines Trägers (typischerweise porös) und das Fangen des Analytkomplexes in der Detektionszone benötigt, ist es wünschenswert, die Eigenschaften des porösen Trägers zu optimieren.

[0007] Die Porengröße des Trägers ist ein wichtiger Gesichtspunkt und ist vorzugsweise so gewählt, dass er zwischen 1 – 12 µm beträgt. Der Träger ist geeigneterweise Nitrocellulose, deren Porengröße teilweise aufgrund des Herstellungsverfahrens variieren kann. Die Assayvorrichtung kann zusätzlich einen Docht in der Flüssigkeitskommunikation mit dem Träger aufweisen, der dazu dient, die Flüssigkeitsprobe zu sammeln, und der Träger weist typischerweise zwei Stücke aus verschiedenen Materialien auf. Nitrocellulose wird typischerweise als das Trägermaterial für den Assaystreifen verwendet und hat beträchtliche Vorteile gegenüber herkömmlichen Streifenmaterialien, wie Papier, aufgrund seiner natürlichen Fähigkeit, Proteine zu binden, ohne

dass vorherige Sensibilisierung notwendig ist. Um den Assay zu optimieren, wird die Nitrocellulose typischerweise vor der Verwendung einer Anzahl von Behandlungen unterzogen, welche die Verwendung von Blockierungsmitteln wie Polyvinylalkohol und die Verwendung von löslichen Glasuren, wie Zucker, um die Freisetzung des markierten Reagens zu verstärken, einschließen.

[0008] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben beobachtet, dass die Fließgeschwindigkeit von Flüssigkeit entlang des porösen Trägers von Test zu Test variieren kann. In einigen Fällen besitzt der Träger eine Tendenz überflutet zu werden, d.h. die Flüssigkeitsfront wandert entlang dem Träger mit einer schnelleren Geschwindigkeit als normal. Umgekehrt wurde in einigen Fällen bemerkt, dass sich die Flüssigkeitsfront entlang dem Träger in einer sehr viel geringeren Geschwindigkeit als normal bewegt, so dass der Träger in gewissem Maße blockiert ist. Es wurde herausgefunden, dass die verschiedenen Typen des Flüssigkeits-Fließgeschwindigkeitsverhalten zu ungenauen Ergebnissen führen können.

[0009] Aufgrund der uneinheitlichen Natur der Materialien, die sowohl für den Docht als auch die poröse Membran verwendet werden, kann der optimale Zeitpunkt (nach Auftragen der Flüssigkeitsprobe) zum Lesen des Ergebnisses variabel sein.

[0010] Im Interesse des Bereitstellens von Vorrichtungen, die an sich genauer und verlässlicher sind, wäre es wünschenswert, alternative oder zusätzliche Kontrollmerkmale bereitzustellen, die in der Lage wären, das Ausmaß und/oder die Geschwindigkeit mit der die Flüssigkeitsprobe entlang dem porösen Träger gewandert ist, zu bestimmen, und solche Messungen zu verwerfen, wenn bestimmt wurde, dass die Fließgeschwindigkeit außerhalb vorbestimmter Limits fällt.

[0011] Es wäre außerdem wünschenswert, ein Verfahren bereitzustellen, in dem die optimale Zeit zum Lesen des Ergebnisses verlässlich und wiederholbar bestimmt werden könnte.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Offenbarung stellt in einigen Ausführungsformen eine Assayvorrichtung bereit, die ein Lesegerät zur Verwendung in Verbindung mit einem Lateralfussteststreifen aufweist, die in der Lage ist, optisch Analytkonzentrationen quantitativ und/oder qualitativ mit einem hohen Grad an Verlässlichkeit und Genauigkeit zu messen.

[0013] Die vorliegende Offenbarung stellt außerdem ein Assaylesegerät bereit, insbesondere eines zur Verwendung in Verbindung mit einem Lateralfussteststreifen, ebenso wie ein Verfahren zum Durchführen einer Analytmessung, wobei das Ausmaß und/oder die Flüssigkeits-Fließgeschwindigkeit entlang dem Teststreifen bestimmt werden kann und wobei das Endassayergebnis verworfen werden kann, wenn bestimmt wird, dass die Flüssigkeits-Fließgeschwindigkeit außerhalb von gewissen vorbestimmten Limits fällt.

[0014] In einigen Ausführungsformen schließt eine Assayergebnis-Lesevorrichtung zum Lesen des Ergebnisses eines Assays, der unter Verwendung eines Flüssigkeitstransportträgers durchgeführt wurde, wenigstens eine Lichtquelle ein, die fähig ist, Lichteinfall auf wenigstens eine von zwei oder mehreren räumlich getrennten Zonen des Trägers zu emittieren, einen Fotodetektor, der derart angeordnet ist, dass er fähig ist, Licht, das von jeder der zwei Zonen ausgestrahlt wird, zu detektieren und Signale zu erzeugen, welche die Anwesenheit oder Abwesenheit einer Flüssigkeitsprobe in der jeweiligen Zone anzeigen, und einen Berechnungskreis, der auf die Signale reagiert, um die Fließgeschwindigkeit für eine Flüssigkeit, die entlang des Trägers fließt, zu berechnen, die berechnete Fließgeschwindigkeit mit oberen und unteren Limits zu vergleichen, und das Assayergebnis zu verwerfen, wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit außerhalb der oberen und unteren Limits liegt.

[0015] In einigen Ausführungsformen schließt ein Verfahren zum Durchführen eines Assays hinsichtlich eines interessierenden Analyten in einer Flüssigkeitsprobe das Anordnen eines Flüssigkeitstransportträgers im Verhältnis zu einem Assayergebnis-Lesegerät, ein, der Träger weist wenigstens zwei räumlich getrennte Zonen auf, das Lesegerät weist ein Gehäuse auf, das wenigstens eine Lichtquelle und wenigstens einen Fotodetektor einschließt, und der Träger ist derart angeordnet, dass die wenigstens eine Lichtquelle Lichteinfall auf wenigstens eine der Zonen emittiert, und so dass Licht, das von wenigstens einer der Zonen ausstrahlt, auf den Fotodetektor fällt; Auftragen und Einführen der Flüssigkeitsprobe auf bzw. in den Flüssigkeitstransportträger; Berechnen der Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsprobe entlang des Trägers als Antwort auf Signale, die durch den wenigstens einen Fotodetektor erzeugt werden, welche die Anwesenheit oder Abwesenheit der Flüssigkeitsprobe in einer jeweiligen Zone anzeigt; und Bestimmen, ob die berechnete Fließgeschwindigkeit innerhalb von vorbestimmten akzeptablen Limits liegt.

[0016] Der Flüssigkeitstransportträger weist vorzugsweise einen porösen Träger auf, wie einen Lateralfluss-assayteststreifen der Art, die dem Fachmann gut bekannt sind. Alternativ dazu kann der Flüssigkeitstransportträger eine Kapillarfüllkammer, Kanal oder ähnliches (z.B. wie in der US 6,113,885 offenbart) aufweisen. Der Flüssigkeitstransportträger kann ein integraler Bestandteil der Assayergebnis-Lesevorrichtung sein, z.B. in der Weise, die in der US 5,580,794 offenbart ist. In einer solchen Ausführungsform wäre die kombinierte Lesevorrichtung/Flüssigkeitstransportträger typischerweise wegwerfbar. Alternativ dazu kann der Flüssigkeitstransportträger ein separater Bestandteil sein, der normalerweise in die Assayergebnis-Lesevorrichtung während des Verlaufs der Durchführung eines Assays eingeführt wird. In dieser letzten Ausführungsform wäre der Flüssigkeitstransportträger (typischerweise ein Lateralflussassayteststreifen) im Allgemeinen preisgünstig und nach einer einzelnen Verwendung wegwerfbar, während die Assayergebnis-Lesevorrichtung wiederverwendbar und relativ teuer wäre.

Kurzbeschreibung der Figuren

[0017] Fig. 1 ist eine perspektivische Ansicht einer Ausführungsform einer Assayergebnis-Lesevorrichtung in Übereinstimmung mit der vorliegenden Offenbarung;

[0018] Fig. 2 ist ein Blockdiagramm, das schematisch einige der inneren Bestandteile der Ausführungsform des Lesegeräts, das in Fig. 1 gezeigt ist, darstellt; und

[0019] Fig. 3 – 5 sind Graphen, die verschiedene Signale zeigen, die von verschiedenen Abschnitten eines Teststäbchens stammen, die in die Lesevorrichtung, die in den Fig. 1 und 2 gezeigt ist, eingeführt sind, und ihre Variation über die Zeit.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0020] Um Zweifel auszuschließen, wird ausdrücklich angegeben, dass irgendeines der Merkmale, die hier als "bevorzugt", "wünschenswert", "geeignet", "vorteilhaft" oder ähnlichem beschrieben sind, in einer Ausführungsform in Kombination mit irgendeinem anderen so beschriebenen Merkmal oder Merkmalen verwendet werden können oder sie können alleine verwendet werden, außer der Zusammenhang ergibt es etwas anderes.

[0021] Beim Beschreiben der verschiedenen Ausführungsformen sind eine Anzahl von Begriffen wie folgt definiert:

[0022] "Flüssigkeitsprobe" betrifft irgendein flüssiges Material, von dem vermutet wird, dass es den interessierenden Analyten enthält. Solche Proben können menschliche, tierische oder von Menschen hergestellte Proben einschließen. Typischerweise ist die Probe eine wässrige Lösung oder biologische Flüssigkeit.

[0023] Beispiele für biologische Flüssigkeiten schließen Urin, Blut, Serum, Plasma, Speichel, interstitielle Flüssigkeit usw., ein. Andere Proben, die verwendet werden können, schließen Wasser, Nahrungsprodukte, Bodenextrakte und ähnliches für die Durchführung von industriellen, Umwelt- oder Nahrungsmittelproduktionsassay ebenso wie medizinischdiagnostische Assays, ein. Darüber hinaus kann ein festes Material, von dem vermutet wird, dass es den Analyten enthält, als eine Testprobe verwendet werden, sobald es modifiziert ist, um ein flüssiges Medium zu bilden, was eine weitere Behandlung einschließen kann, um den Analyten freizusetzen.

[0024] Jeder geeignete interessierende Analyt oder Analyten kann/können gemessen werden. Analyten, die insbesondere von Interesse sind, schließen Proteine, Haptene, Immunglobuline, Hormone, Polynukleotide, Steroide, Arzneimittel, Agenzien infektiöser Krankheiten (z.B. von bakteriellem oder viralem Ursprung) wie Streptococcus, Neisseria und Chlamydia, Drogen und biologische Marker wie Herzmarker usw., ein.

[0025] Typischerweise sind die offenbarten Assayergebnis-Lesevorrichtungen und Verfahren angepasst, um einen diagnostischen Assay durchzuführen, d.h. um Information über den Gesundheitszustand eines einzelnen Säugetier- (typischerweise eines menschlichen) Subjektes zu erhalten.

[0026] Es ist bevorzugt, die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe (eher als das Ausmaß davon) entlang des Flüssigkeitstransportträgers zu berechnen.

[0027] Geeigneterweise wird die Fließgeschwindigkeit zwischen zwei Zonen auf dem Flüssigkeitstransport-

träger berechnet, so dass die Anwesenheit der Flüssigkeitsprobe in, oder einer Passage davon durch, eine erste, stromaufwärts gelegene Zone detektiert wird, und ebenso die Anwesenheit der Flüssigkeitsprobe in, oder einer Passage durch, eine zweite stromabwärts gelegene Zone detektiert wird. Wenn der Abstand zwischen den zwei Zonen fest ist und/oder bekannt ist, kann die relative oder absolute Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsprobe einfach durch Messen der Menge an Zeit, die zwischen der Detektion der Flüssigkeitsprobe in der ersten und der zweiten Zone verstreicht, berechnet werden.

[0028] Prinzipiell können die erste und zweite Zone irgendwo auf dem Flüssigkeitstransportträger liegen, so könnte beispielsweise die erste Zone an dem extrem stromaufwärts gelegenen Ende, und die zweite Zone könnte an dem extrem stromabwärts gelegenen Ende liegen. Der Abstand zwischen den zwei Zonen (und damit die Wanderzeit der Flüssigkeitsprobe) kann jede sein, die geeignet ist und von der es wahrscheinlich ist, dass sie von der Natur des zu bestimmenden Analyten und den physikalischen Dimensionen und Eigenschaften des Flüssigkeitstransportträgers abhängt. Beispielsweise kann der Flüssigkeitstransportträger einen oder mehrere mikrofluide Kanäle aufweisen, die wahlweise einen oder mehrere verschiedene mikrofluide Elemente, wie Trennungsmittel für rote Blutzellen, Zeitschranken oder Mittel zur Kontrolle der Fließgeschwindigkeit aufweisen, von denen alle die Wandergeschwindigkeit der Probe beeinflussen werden. In der Praxis ist es gewünscht, dass die zwei Zonen eine Trennung aufweisen, so dass bei normalen Fließgeschwindigkeiten eine ausreichend genaue Fließgeschwindigkeit innerhalb des Zeitrahmens des Assays berechnet werden kann, um den Assayvorgang oder die Assayergebnisbestimmung nicht zu verzögern. Für einen Assay für die Detektion und/oder Quantifikation des Schwangerschaftshormons hCG, wäre eine gewünschte Zeit beispielsweise zwischen 5 und 60 Sekunden.

[0029] Vorteilhafterweise wird die Anwesenheit der Flüssigkeitsprobe in, oder einer Passage durch, eine oder mehrere zusätzliche Zonen auf dem Flüssigkeitstransportträger detektiert. Dies erlaubt eine genauere Berechnung der Fließgeschwindigkeit. Eine große Anzahl von Fließgeschwindigkeitsberechnungszonen können vorteilhaft sein, wenn der akzeptable Bereich der Fließgeschwindigkeiten eher eng ist, oder wenn die Fließgeschwindigkeit in verschiedenen Abschnitten des Flüssigkeitstransportträgers variieren kann (z.B. wenn es Abschnitte mit unterschiedlichen Fließeigenschaften, beispielsweise aufgrund des Einschlusses von mikrofluiden Elementen gibt).

[0030] Darüber hinaus erlaubt es die Bereitstellung einer Vielzahl von "Prüfzonen", zu überprüfen, dass die Flüssigkeitsprobe durch jede der Zonen in der erwarteten Reihenfolge fortschreitet, dabei wird der Anwender bei einem nicht normalen Fließmuster gewarnt, wenn die Flüssigkeitsprobe in einer stromabwärts gelegenen Zone vor der Detektion in einer bestimmten stromaufwärts gelegenen Zone detektiert wird. Solche nicht normalen Fließmuster können beispielsweise auftreten, wenn ein poröser Träger durch Flüssigkeitsproben überflutet wird ("übermäßiges Abtasten").

[0031] Wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit außerhalb der vorbestimmten akzeptablen Limits liegt, dann kann das Ergebnis des Assays als ungültig erklärt werden. So kann die Fließgeschwindigkeitsberechnung als ein Kontrollmerkmal agieren. Wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit zu hoch ist, aufgrund des Überflutens des porösen Trägers (z.B. als ein Ergebnis des übermäßigen Abtastens; oder ein Ergebnis einer fehlerhaften Assayvorrichtung aufgrund von Defekten in der Herstellung, oder Schaden in der Lagerung oder in der Verwendung), kann der Anwender gewarnt und das Assayergebnis verworfen werden. Ebenso wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit zu gering ist (z.B. aufgrund von zu geringem Abtasten) kann das Assayergebnis verworfen werden. So können Fehler aufgrund von beispielsweise übermäßigem oder zu geringem Abtasten vermieden werden.

[0032] Prinzipiell kann jede Eigenschaft der Flüssigkeitsprobe gemessen werden, um die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß des Fortschreitens der Flüssigkeit zu berechnen, wie seine elektrische Kapazität, Leitfähigkeit oder Widerstand. Der poröse Träger oder andere Flüssigkeitstransportträger kann eine Substanz aufweisen, die eine nachweisbare Änderung in der Anwesenheit der Flüssigkeitsprobe durchläuft. Beispielsweise Nitrocellulose, die allgemein als ein poröser Träger in Lateralflossassaystreifen verwendet wird, ist undurchlässig (oder im Wesentlichen) wenn sie trocken ist, aber ihre Undurchlässigkeit ist nach dem Benetzen signifikant reduziert. So kann die Messung oder Detektion der Änderung in optischer Reflexion oder Transmissivität eines Nitrocellulosesträgers nach dem Benetzen durch eine Flüssigkeitsprobe ausreichend sind, um die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe nachzuweisen.

[0033] Vorzugsweise weisen die Mittel zum Berechnen der Geschwindigkeit und/oder des Ausmaßes des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe, die auf den Flüssigkeitstransportträger aufgetragen sind, ein optisches Detektionssystem auf. Ein solches optisches Detektionssystem wird typischerweise ein oder mehrere Signale

erzeugen (vorteilhafterweise elektrische Signale) in einer Weise, die auf die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe reagiert. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein geeignetes optisches System wenigstens zwei Lichtquellen und wenigstens einen Fotodetektor auf, oder umgekehrt, wenigstens eine Lichtquelle und wenigstens zwei Fotodetektoren, um in der Lage zu sein, optische Messungen an wenigstens zwei räumlich getrennten Zonen des Flüssigkeitstransportträgers durchzuführen.

[0034] Prinzipiell kann die Lichtquelle außerhalb des Assayergebnis-Lesegeräts sein, z.B. Umgebungslicht. Jedoch ist dies extrem wahrscheinlich, Schwankung einzuführen, und es ist deshalb sehr bevorzugt, dass: (a) die Assayergebnis-Lesevorrichtung mit wenigstens einer integralen Lichtquelle ausgestattet ist (LED's wurden als besonders geeignet in dieser Hinsicht befunden); und (b) die Assayergebnis-Lesevorrichtung mit einem Gehäuse oder Verkleidung ausgestattet ist, die im Wesentlichen Umgebungslicht von dem Eintritt in das Innere der Lesevorrichtung ausschließt oder wenigstens stark beschränkt. Für die vorliegenden Zwecke wird ein Gehäuse oder eine Verkleidung erachtet, dass sie im Wesentlichen Umgebungslicht ausschließt, wenn weniger als 10 %, vorzugsweise weniger als 5 % und am meisten bevorzugt weniger als 1 % des sichtbaren Lichteinfalls auf die Außenseite der Vorrichtung in das Innere der Vorrichtung eindringt.

[0035] Ein lichtundurchlässiges synthetisches Plastikmaterial wie Polycarbonat, ABS, Polystyren, Polystyrol, hochdichtes Polyethylen, oder Polypropylen, das ein geeignetes lichtblockierendes Pigment aufweist, ist eine geeignete Wahl für die Verwendung in der Herstellung des Gehäuses. Eine Öffnung kann an der Außenseite des Gehäuses vorgesehen sein, die mit dem inneren Raum innerhalb des Gehäuses in Verbindung steht: ein Teststreifen oder ähnlicher poröser Träger kann durch die Öffnung eingeführt werden, um einen Assay durchzuführen.

[0036] Die Flüssigkeitsprobe kann per se eine optische Eigenschaft (z.B. Farbe) aufweisen, die sie der optischen Detektion und/oder Überwachung ihres Fortschreitens entlang des Flüssigkeitstransportträgers zugänglich macht. Beispielsweise wird eine Blutprobe stark im Bereich von 400 nm bis 600 nm aufgrund der Anwesenheit von Hämoglobin absorbieren. Alternativ dazu kann die Flüssigkeitsprobe vor Auftragen auf den Flüssigkeitstransportträger mit einer einfach nachweisbaren Substanz (z.B. ein Farbstoff, Fluorchrom oder ähnliches) versehen sein, die nicht mit der Durchführung des Assays interferiert, aber die Detektion (insbesondere optische Detektion) der Geschwindigkeit und/oder des Ausmaßes des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe erleichtert.

[0037] In noch einer anderen Anordnung ist der Flüssigkeitstransportträger mit einer einfach zu detektierenden Substanz ausgestattet, die durch die Flüssigkeitsprobe transportiert wird. Wieder ist ein Farbstoff, Fluorchrom oder ähnliches in dieser Hinsicht geeignet. Die einfach detektierbare Substanz kann geeigneterweise lösbar auf einem porösen Träger oder ähnlichem immobilisiert sein, so dass sie nach Kontakt mit der Flüssigkeitsprobe freigesetzt werden kann. Die einfach nachweisbare Substanz kann z.B. eine farbige Substanz sein, die nicht mit dem Assay interferiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die einfach nachweisbare Substanz eine partikuläre Markierung, die an ein bewegliches spezifisches Bindungsreagens (mit spezifischer Bindung für den Analyten) angeheftet ist, und die Detektion dieser Markierung in einer Detektionszone bildet ein wesentliches Merkmal des Assays.

[0038] Die partikuläre Markierung kann irgendeine sein, die für diesen Zweck geeignet ist, einschließlich farbigem Latex, einem Farbstoffsol oder Goldteilchen. Alternativ dazu kann die partikuläre Markierung ein Fluorophor aufweisen, das durch eine LED emittierende Strahlung einer geeigneten Wellenlänge angeregt werden kann.

[0039] Das bevorzugte optische Detektionssystem weist wenigstens eine Lichtquelle und wenigstens einen Fotodetektor (wie eine Fotodiode) auf. Bevorzugte Lichtquellen sind Leuchtdioden oder LED's. Reflektiertes Licht und/oder transmittiertes Licht kann durch den Fotodetektor gemessen werden. Für die Zwecke dieser Offenbarung bedeutet reflektiertes Licht, dass Licht von der Lichtquelle von dem porösen Träger oder einem anderen Flüssigkeitstransportträger auf den Fotodetektor reflektiert wird. In dieser Situation ist der Detektor typischerweise auf derselben Seite des Trägers wie die Lichtquelle vorgesehen. Transmittiertes Licht bezieht sich auf Licht, das durch den Träger hindurchtritt, und typischerweise ist der Detektor an der gegenüberliegenden Seite des Trägers zur Lichtquelle vorgesehen. Für die Zwecke einer Reflexionsmessung kann der Träger mit einer Unterschicht ausgestattet sein, wie einer weißen reflektierenden MYLAR[®] Plastikschiicht. So fällt Licht von der Lichtquelle auf den Träger, einiges wird von seiner Oberfläche reflektiert und einiges dringt in den Träger ein und wird an irgendeiner Tiefe bis zu und einschließlich der Tiefe, an der die reflektierende Schicht vorgesehen ist, reflektiert. So schließt eine Messung vom Reflexionstyp tatsächlich die Transmission von Licht durch wenigstens einen Teil der Dicke des porösen Trägers ein.

[0040] In einer Ausführungsform weist das Lesegerät ein Gehäuse auf, in dem wenigstens zwei Lichtquellen (z.B. LED's) und jeweilige Fotodetektoren enthalten sind, die angeordnet sind, um Licht von den LED's aufzunehmen.

[0041] Eine der Lichtquellen beleuchtet eine erste stromaufwärts gelegene Zone auf dem Flüssigkeitstransportträger, und eine andere Lichtquelle beleuchtet eine zweite, stromabwärts gelegene Zone auf dem Flüssigkeitstransportträger, und jeweilige Fotodetektoren sind vorgesehen, um Licht, das von den jeweiligen Zonen reflektiert und/oder transmittiert wird, zu detektieren, wobei die Menge solchen Lichts, das reflektiert und/oder transmittiert wird, davon abhängt, ob die Flüssigkeitsprobe (wahlweise zusammen mit irgendeiner lichtabsorbierenden oder lichtemittierenden Substanz, die mittransportiert wird), die fragliche(n) Zone(n) erreicht hat.

[0042] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die Assayergebnis-Lesevorrichtung drei Lichtquellen auf, die jeweils erste, zweite und dritte Zonen des Flüssigkeitstransportträgers beleuchten, und die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsprobe zwischen wenigstens zwei der Zonen wird gemessen.

[0043] Geeigneterweise ist eine der Zonen, aus der Messungen in der Berechnung der Fließgeschwindigkeit gemacht werden, auch eine Zone, aus der Messungen zur Bestimmung des Ergebnisses des Assays gemacht werden, beispielsweise kann die erste Zone eine Zone sein, in der analytenspezifisch-markiertes Bindungsreagens immobilisiert ist, falls Analyt in der Probe anwesend ist. Eine solche Zone kann als eine Testzone bezeichnet werden.

[0044] Wünschenswerterweise ist eine der Zonen, von der Messungen in der Berechnung der Fließgeschwindigkeit gemacht werden, auch eine Zone, aus der Kontrollmessungen zum Zweck des Erhaltens eines Kontrollwertes gemacht werden, der verwendet wird, um zu bestimmen, ob der Assay richtig durchgeführt wurde. Eine solche Zone kann als eine Kontrollzone bezeichnet werden.

[0045] Es ist vorteilhaft, wenn es eine Zone gibt, aus der Messungen in der Berechnung der Fließgeschwindigkeit gemacht werden, die auch eine Zone ist, aus der Messungen in der Eichung des Assayergebnis-Lesegeräts gemacht werden. Eine solche Zone kann als eine Referenzzone bezeichnet werden.

[0046] Es ist wünschenswert, wenn die Bestandteile des Assaylesegeräts, die in der Detektion und/oder Quantifikation des interessierenden Analyten verwendet werden, ebenfalls in der Berechnung der Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeit verwendet werden. Dies verleiht Vorteile der Einfachheit und Wirtschaftlichkeit, die insbesondere für eine Einwegvorrichtung wünschenswert sind. Insbesondere besitzt ein bevorzugtes Assayergebnis-Lesegerät ein optisches Detektionssystem zum Detektieren der Anwesenheit und/oder der Menge des interessierenden Analyten, und dasselbe optische Detektionssystem wird eingesetzt, um Messungen zum Zweck der Berechnung von Fließgeschwindigkeiten durchzuführen.

[0047] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erhält das Assayergebnis-Lesegerät Messungen aus einer Kontrollzone, einer Referenzzone und einer Testzone, wobei die Kontrollzone stromabwärts von der Referenzzone liegt, die ihrerseits stromabwärts von der Testzone liegt (d.h. die Referenzzone liegt zwischen den Test- und Kontrollzonen). Die Referenzzone erlaubt, inter alia, die Messung einer optischen Eigenschaft (z.B. Reflexion und/oder Transmissivität) des Flüssigkeitstransportträgers, wenn er benetzt ist (z.B. ein benetzter poröser Träger). Geeigneterweise sind die Ergebnisse, die aus den Test- und Kontrollzonen erhalten werden, relativ zu der Referenzzone normalisiert, und dies berücksichtigt und kompensiert irgendwelche Schwankungen in der optischen Eigenschaft der Probe. Dies ist besonders wichtig, wenn biologische Proben, wie Urin, verwendet werden, die in der Zusammensetzung (z.B. Konzentration) breit variieren können, und deshalb in Farbe und Farbintensität variieren.

[0048] Das Gehäuse des Assayergebnis-Lesegeräts weist typischerweise eine Öffnung auf, so dass ein Teststreifen lösbar in das Gehäuse eingeführt und (vorzugsweise) in das Gehäuse eingreifen kann. Das Gehäuse ist derart ausgestaltet, dass Umgebungslicht, welches das Innere der Lesevorrichtung erreicht, auf ein absolutes Minimum beschränkt wird. Wünschenswerterweise sind geeignete Ausrichtungs- und Befestigungsmittel innerhalb des Gehäuses vorgesehen, so dass der Teststreifen in einer fixierten Lage verbleibt, wenn er eingeführt ist. Die Lichtquellen sind in dem Gehäuse derart angeordnet, dass, wenn der Teststreifen richtig eingeführt wurde, die Lichtquellen richtig mit den jeweiligen Zonen, die gemessen werden sollen, ausgerichtet sind.

[0049] Der Assayteststreifen kann irgendein herkömmlicher Lateralfflussassayteststreifen sein, wie in der EP 291 194 oder US 6,352,862 offenbart. Der Teststreifen umfasst vorzugsweise einen porösen Träger, der ein partikulär markiertes spezifisches Bindungsreagens und ein unmarkiertes spezifisches Bindungsreagens ent-

hält. Die Lichtquellen und korrespondierenden Fotodetektoren sind vorzugsweise derart ausgerichtet, dass während der Verwendung Licht von der Lichtquelle oder den Quellen auf die jeweiligen Zonen auf den porösen Träger fällt und zu den jeweiligen Fotodetektoren reflektiert oder transmittiert wird. Die Fotodetektoren erzeugen einen Strom, der ungefähr proportional ist zu der Menge des Lichts, das auf sie fällt, der anschließend durch einen Widerstand geführt wird, um eine Spannung zu erzeugen. Die Menge des Lichts, das den Fotodetektor erreicht, hängt von der Menge der anwesenden farbigen partikulären Markierung und damit von der Menge des Analyten ab. So kann die Menge des Analyten, der in der Probe anwesend ist, bestimmt werden. Dieses Verfahren der optischen Bestimmung der Analytkonzentration ist ausführlicher in der EP 653 625 beschrieben.

[0050] Alternativ dazu, anstelle der Verwendung eines Teststreifens, der einen Lateralflussporösen Träger aufweist, wie in der EP 291 194 beschrieben ist, könnte ein Teststreifen mit Bindungsreagenzien, die in einer Kapillare angeordnet sind, verwendet werden, wie von der US 6,113,885 offenbart.

[0051] Um eine Assaymessung unter Verwendung einer Assayergebnis-Lesevorrichtung in Übereinstimmung mit einigen der bevorzugten Merkmale durchzuführen, wird ein Teststreifen in das Lesegerät eingeführt, und eine Flüssigkeitsprobe wird anschließend zu dem Probenaufnahmeabschnitt des Teststreifens hinzugefügt. Alternativ dazu kann eine Flüssigkeitsprobe zuerst auf den Teststreifen aufgebracht werden, und der Streifen wird anschließend in das Lesegerät eingeführt. Die Probe wandert entlang dem porösen Träger und erreicht eine erste Zone, typischerweise die Testzone. Wenn Probe zu dem Streifen hinzugefügt wird, wird eine farbige partikuläre Markierung resuspendiert und wandert entlang dem Träger mit der Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeitsfront der Probe die erste Zone erreicht, findet eine Reduktion in der Lichtintensität, die den Fotodetektor erreicht, statt, weil die farbige partikuläre Markierung einiges des Lichts absorbiert. Diese Veränderung in reflektierter oder transmittierter Lichtintensität wird aufgezeichnet. In der Praxis ist eine größere Menge der partikulären Markierung in der anfänglichen Flüssigkeitsfront als in der nachfolgenden Flüssigkeit anwesend. Falls darüber hinaus eine Bindungsreaktion in der Testzone aufgrund der Anwesenheit von Analyt stattfindet, tendiert die Teilchenmarkierung dazu, in der Testzone zu verbleiben. So wird die Form des resultierenden beobachteten Spannungs-Zeitprofils davon abhängen, ob die Zone eine Test-, Kontroll- oder Referenzzone ist. Für ein Dreizonensystem werden drei Spannungs-Zeitprofile für jede Zone aufgenommen, mit einer Zeitverzögerung aufgrund der Tatsache, dass die Messzonen räumlich voneinander getrennt sind und so die Zeit, welche die Flüssigkeitsfront benötigt, um die erste Zone zu erreichen, geringer ist als jene, die benötigt wird, um die zweite zu erreichen, usw.

[0052] Aus der Analyse der Spannung-Zeitprofile für die jeweiligen Zonen und mit der Kenntnis des Abstands zwischen den Zonen kann die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsflusses bestimmt werden. Durch Verwenden eines einfachen Algorithmus kann die Endassaymessung verworfen werden, wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit als zu lang oder zu hoch bestimmt wurde.

[0053] In einer typischen Ausführungsform wird die Assayergebnis-Lesevorrichtung typischerweise weiterhin eines oder mehrere der Folgenden aufweisen: eine Zentraleinheit (CPU) oder Mikrocontroller; zwei oder mehrere LED's; zwei oder mehrere Fotodioden; eine Stromquelle; und verbundene elektrische Schaltkreise. Die Stromquelle kann eine Batterie oder irgendeine andere geeignete Stromquelle aufweisen (z.B. eine photovoltaische Zelle). Die CPU ist typischerweise so programmiert, um zu bestimmen, ob eine berechnete Geschwindigkeit und/oder Ausmaß des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe innerhalb vorbestimmter Limits liegt.

[0054] Geeigneterweise wird die Assayergebnis-Lesevorrichtung eine Art zum Anzeigen des Ergebnisses des Assays an den Anwender aufweisen. Diese kann beispielsweise die Form eines akustischen oder optischen Signals annehmen. Wünschenswerterweise wird die Vorrichtung ein optisches Display aufweisen, um das Assayergebnis anzuzeigen. Dies kann einfach die Form einer oder mehrerer LED's oder anderer Lichtquellen annehmen, so dass das Leuchten einer bestimmten Lichtquelle oder einer Kombination von Lichtquellen die notwendige Information an den Anwender übermittelt. Alternativ dazu kann die Vorrichtung mit einem alphanumerischen oder anderen Display, wie einer LCD ausgestattet sein. Zusätzlich, oder als eine Alternative, zum Anzeigen des Testergebnisses kann die Vorrichtung auch dem Anwender anzeigen oder in irgendeiner anderen Weise angeben, ob die berechnete Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß des Fortschreitens der Flüssigkeitsprobe innerhalb vorbestimmten akzeptablen Limits liegt, und damit, ob das Ergebnis des bestimmten Assays verworfen werden sollte oder nicht. Wenn die Lesevorrichtung bestimmt, dass ein bestimmtes Assayergebnis verworfen werden sollte, kann es den Anwender auffordern, den Assay zu wiederholen. Displays, die zum Anzeigen dieser Art von Information geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der WO 99/51989 offenbart.

Beispiele

[0055] Eine Ausführungsform einer Assayergebnis-Lesevorrichtung in Übereinstimmung mit der vorliegenden Offenbarung ist in **Fig. 1** gezeigt.

[0056] Die Lesevorrichtung ist ungefähr 12 cm lang und ungefähr 2 cm breit und ist allgemein finger- oder zigarrenförmig. In bevorzugten Ausführungsformen ist das Gehäuse nicht größer als ungefähr 12 cm lang, ungefähr 2,5 cm breit und ungefähr 2,2 cm hoch. Jedoch kann jede geeignete Form verwendet werden, wie ein kreditkartenförmiges Lesegerät. Die Vorrichtung weist ein Gehäuse **2** auf, das aus einem lichtundurchlässigen Plastikmaterial gebildet ist (z.B. Polycarbonat, ABS, Polystyren, hochdichtes Polyethylen oder Polypropylen oder Polystyrol, das ein geeignetes lichtblockierendes Pigment, wie Kohlenstoff, enthält). An einem Ende der Lesevorrichtung ist ein enger Schlitz oder Öffnung **4** vorgesehen, durch den bzw. die ein Teststreifen (nicht gezeigt) in das Lesegerät eingeführt werden kann.

[0057] Auf seiner oberen Seite weist das Lesegerät zwei ovalförmige Öffnungen auf. Eine Öffnung beherbergt den Screen eines Flüssigkristalldisplays **6**, der dem Anwender Information anzeigt, z.B. die Ergebnisse eines Assays, in qualitativer oder quantitativer Weise. Die andere Öffnung beherbergt einen Auswurfmechanismus **8**, der, wenn betätigt, eine eingeführte Assayvorrichtung aus der Assayergebnis-Lesevorrichtung gewaltsam auswirft.

[0058] Die Assayvorrichtung zur Verwendung mit der Lesevorrichtung ist ein allgemein herkömmliches Lateralfus-teststäbchen, z.B. der Art, die in der US 6,156,271, US 5,504,013, EP 728 309 oder EP 782 707 offenbart ist. Die Assayvorrichtung und eine Oberfläche oder Oberflächen des Schlitzes in dem Lesegerät, in den die Assayvorrichtung eingeführt wird, sind derart geformt und dimensioniert, dass (1) die Assayvorrichtung nur erfolgreich in das Lesegerät in der geeigneten Orientierung eingeführt werden kann; und (2) es eine präzise dreidimensionale Ausrichtung des Lesegeräts und einer eingeführten Assayvorrichtung gibt, die sicherstellt, dass das Assayergebnis durch das Lesegerät richtig gelesen werden kann.

[0059] Eine geeignete Assayvorrichtung/Lesegerätvorrichtung-Kombination, die diese präzise dreidimensionale Ausrichtung zeigt, ist in der EP 833 145 offenbart.

[0060] Wenn eine Assayvorrichtung richtig in das Lesegerät eingeführt ist, wird ein Schalter geschlossen, der das Lesegerät aus einem "Schlafmodus aktiviert, der den normalen Zustand darstellt, der von dem Lesegerät eingenommen wird, wodurch der Energieverbrauch reduziert wird.

[0061] Eingeschlossen innerhalb des Gehäuses des Lesegerätes (und deshalb in **Fig. 1** nicht sichtbar) sind eine Vielzahl von weiteren Bestandteilen, die schematisch in **Fig. 2** dargestellt sind.

[0062] Unter Bezugnahme auf **Fig. 2** weist das Lesegerät drei LED's **10a**, **b** und **c** auf. Wenn ein Teststäbchen in das Lesegerät eingeführt wird, ist jede LED **10** mit einer jeweiligen Zone des Teststäbchens ausgerichtet. LED **10a** ist mit der Testzone ausgerichtet, LED **10b** ist mit der Referenzzone ausgerichtet und LED **10c** ist mit der Kontrollzone ausgerichtet. Jeweilige Fotodioden **12** detektieren Licht, das von den verschiedenen Zonen reflektiert wird, und erzeugen einen Strom, dessen Stärke proportional zu der Menge des Lichteinfalls auf die Fotodioden **12** ist. Der Strom wird in eine Spannung umgewandelt, durch einen Dämpfer **14** gedämpft und einem Analog-Digital-Umwandler (ADC, **16**) zugeführt. Das resultierende digitale Signal wird durch einen Mikrocontroller **18** gelesen.

[0063] In einer einfachen Anordnung ist eine getrennte Fotodiode vorgesehen, um aus jeder Zone (d.h. die Zahl der Fotodioden entspricht der Zahl der Zonen, von denen reflektierte Lichtmessungen gemacht werden) zu detektieren. Die Anordnung, die in **Fig. 2** dargestellt ist, ist komplizierter und bevorzugt. Zwei Fotodioden **12** sind vorgesehen. Eine Fotodiode detektiert Licht, das von der Testzone reflektiert wird und einiges Lichts, das von der Referenzzone reflektiert wird. Die andere Fotodiode **12** detektiert einiges des Lichts, das von der Referenzzone reflektiert wird und das Licht, das von der Kontrollzone reflektiert wird. Der Mikrocontroller **18** schaltet die LED's **10** eine nach der anderen an, so dass nur eine der drei Zonen zu irgendeiner gegebenen Zeit beleuchtet ist – auf diese Weise können die Signale, die durch Licht erzeugt werden, das von den jeweiligen Zonen reflektiert wird, auf einer zeitlichen Basis unterschieden werden.

[0064] **Fig. 2** zeigt weiterhin schematisch den Schalter **20**, der durch Einführen einer Assayvorrichtung in das Lesegerät geschlossen wird, und der den Mikrocontroller **18** aktiviert. Obwohl in **Fig. 2** nicht gezeigt, weist die Vorrichtung weiterhin eine Stromquelle (typischerweise eine oder zwei Knopfzellen) und eine LCD Vorrichtung

auf, die auf den Ausgang des Mikrocontrollers **18** reagiert.

[0065] Bei der Verwendung wird ein trockenes Teststäbchen (d.h. vor dem Inkontaktbringen mit der Probe) in das Lesegerät eingeführt, dies schließt den Schalter **20**, was die Lesegerätvorrichtung aktiviert, die anschließend ein anfängliches Eichens durchführt. Die Intensität des Lichtausgangs von verschiedenen LED's ist selten identisch. Ebenso ist es unwahrscheinlich, dass die jeweiligen Fotodetektoren identische Empfindlichkeiten haben. Weil solche Variationen das Lesen des Assay beeinträchtigen könnten, wird ein anfängliches Eichens durchgeführt, in dem der Mikrocontroller die Länge der Zeit abgleicht, zu der jede der drei LED's leuchtet, so dass das gemessene Signal von jeder der drei Zonen (Test, Referenz und Kontrolle) ungefähr gleich und in einer geeigneten Betriebsposition in einer linearen Region des Antwortprofils des Systems ist (so dass eine Veränderung in der Lichtintensität, die von den verschiedenen Zonen reflektiert wird, eine direkt proportionale Veränderung im Signal liefert).

[0066] Nach dem Durchführen des anfänglichen Eichens führt die Vorrichtung ein weiteres, feineres Eichens durch. Dies schließt das Messen ("Eichwert") von reflektierter Lichtintensität für jede Zone während das Teststäbchen trocken ist, ein – anschließende Messungen ("Testwerte") werden durch Bezugsname auf den Eichwert für die jeweiligen Zonen normalisiert (d.h. normalisierter Wert = Testwert/Eichwert).

[0067] Um einen Assay durchzuführen, wird ein Probenaufnahmeabschnitt des Teststäbchens mit der Flüssigkeitsprobe in Kontakt gebracht. Im Falle einer Urinprobe kann der Probenaufnahmeabschnitt in den Urinstrom gehalten werden, oder die Urinprobe wird in einem Behälter gesammelt und der Probenaufnahmeabschnitt wird kurz (für ungefähr 5 – 20 Sekunden) in die Probe eingetaucht. Die Probennahme kann durchgeführt werden, während das Teststäbchen in das Lesegerät eingeführt ist oder, weniger bevorzugt, das Stäbchen kann kurz aus dem Lesegerät zur Probennahme entfernt und anschließend wieder in das Lesegerät eingeführt werden.

[0068] Anschließend werden Messungen der reflektierten Lichtintensität von einer oder mehreren (vorzugsweise alle drei) der Zonen begonnen, typischerweise nach einem spezifisch bemessenen Intervall nach dem Einführen des Teststäbchens in das Lesegerät. Wünschenswerterweise werden die Messungen in regelmäßigen Intervallen (z.B. in zwischen 1 – 10 Sekunden Intervallen, vorzugsweise in zwischen 1 – 5 Sekunden Intervallen) durchgeführt. Die Messungen werden als eine Sequenz von vielen Messungen über kurze (10 Millisekunden oder weniger) Zeiträume, überlappend Zone nach Zone, durchgeführt, wodurch irgendwelche Effekte, die auf Schwankung der Umgebunglichtintensität zurückgehen, das in das Innere des Gehäuses des Lesegeräts eindringt, minimiert werden.

[0069] **Fig. 3** ist ein Graph, der die Intensität von reflektiertem Licht (willkürliche Einheiten) gegenüber der Zeit, detektiert aus jeder der drei Zonen, zeigt, unter Verwendung einer Probe, die den interessierenden Analyten nicht enthält. Das Profil für die Testzone ist durch Kreuze angegeben, das für die Referenzzone durch Kreise, und das für die Kontrollzone durch Dreiecke.

[0070] Betrachtet man das Testzonenprofil, gibt es eine anfängliche Lagphase, während der die Flüssigkeitsprobe entlang des porösen Trägers wandert. In dieser Zeitspanne ist die Menge an Licht, das durch die Testzone reflektiert wird, im Wesentlichen konstant. Wenn die Probe die Testzone erreicht, fällt die Menge an reflektiertem Licht scharf ab. Dies geht primär auf Absorption von Licht durch die farbige partikuläre Markierung, die durch die Flüssigkeitsprobe transportiert wird, zurück. Einiges an Reduktion in der reflektierten Lichtintensität geht jedoch einfach zurück auf das Benetzen des Nitrocellulose-porösen Trägers, weil trockene Nitrocellulose mehr reflektiert.

[0071] Wenn sich die Flüssigkeitsfront über die Testzone bewegt, beginnt die Menge an reflektiertem Licht anzusteigen, die farbige Markierung wird mit der Probe stromabwärts über die Testzone transportiert. Die reflektierte Lichtintensität kehrt nicht zu der ursprünglichen Menge zurück, wegen des Benetzens der Nitrocellulose und weil eine geringe Menge der farbigen partikulären Markierung zurückgelassen wird, wenn die Flüssigkeit fortschreitet.

[0072] Im Allgemeinen werden ähnliche Profile von den Referenz- und Kontrollzonen gezeigt, obwohl diese stromabwärts von der Testzone liegen und so weiter zurückliegen. Insbesondere das Kontrollzonenprofil kehrt nicht auf seine ursprüngliche Menge der reflektierten Lichtintensität zurück aufgrund der Entwicklung der "Kontrolllinie" (d.h. Ablagerung von farbiger partikulärer Markierung in der Kontrollzone).

[0073] Die **Fig. 4** ist im Wesentlichen ähnlich und zeigt die Profile, die erhalten wurden unter Verwendung von

% normalisierten Ergebnissen (d.h. Testwert geteilt durch Berechnungswert \times 100). Das Profil wird ausgedrückt in % des Berechnungswerts gegenüber der Zeit. Die **Fig. 4** zeigt, dass eine Normalisierung der Testmessungen gegenüber einer anfänglichen Berechnungsmessung die Variation im Signal aus den Test-, Referenz- und Kontrollzonen reduziert (obwohl wiederum der Kontrollzonenwert niedrig bleibt aufgrund der Ablagerung von markiertem Reagens in der Kontrollzone).

[0074] Um die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsprobe entlang des porösen Trägers zu berechnen, vergleicht die exemplarische Lesevorrichtung die normalisierten Werte aus den Test- und Kontrollzonen mit dem Ergebnis, das aus der Referenzzone erhalten wurde, um zu einer "relativen Abschwächung der reflektierten Lichtintensität" (% A) zu gelangen.

$$\left[\% A = \frac{REF(t)/REF(ber) - TEST(t)/TEST(ber)}{REF(t)/REF(ber)} \right]$$

[0075] Typische % A Profile (gegenüber der Zeit) für eine Probe, die einen relevanten interessierenden Analyten enthält, sind in **Fig. 5** gezeigt. Eine positive Abschwächung bedeutet, dass die fragliche Zone weniger Licht als die Referenzzone reflektiert, während eine negative Abschwächung bedeutet, dass die fragliche Zone mehr Licht als die Referenzzone reflektiert.

[0076] Bezugnehmend auf das % A Profil der Testzone ist es offensichtlich, dass das Testzonensignal anfänglich stark abgeschwächt ist (relativ zu der Referenzzone), wenn die Flüssigkeitsprobe (mit farbiger partikulärer Markierung) die Testzone erreicht, aber die Referenzzone noch nicht erreicht hat. Nach ungefähr 35 Sekunden beginnt die Flüssigkeitsprobe die Referenzzone zu erreichen, und dies führt zu einem plötzlichen Abfall in der relativen Abschwächung der Testzone. Nach ungefähr 40 Sekunden beginnt die Flüssigkeitsfront die Referenzzone zu verlassen, was zu einem Anstieg in der Reflexion der Referenzzone führt und damit zu einem Anstieg in der relativen Abschwächung der Testzone. Dies schwächt sich ab und erreicht schließlich ein Plateau, bei einer positiven Abschwächung von gerade unter 30 %, die Testzone hat einige der farbigen partikulären Markierungen aufgrund der Anwesenheit des interessierenden Analyten in der Probe gefangen.

[0077] Betrachtet man das Profil für die Kontrollzone, ist es offensichtlich, dass es einen anfänglichen scharfen Abfall (negative Abschwächung) gibt, weil die Flüssigkeitsprobe die Referenzzone vor der Kontrollzone erreicht. Wenn die Flüssigkeitsprobe beginnt, die Referenzzone vor der Kontrollzone zu verlassen, beginnt die relative negative Abschwächung im Signal aus der Kontrollzone zu Null zurückzukehren, und wenn die Flüssigkeitsproben die Kontrollzone erreicht hat, wird die relative Abschwächung positiv und erreicht eine Plateaumenge von ungefähr 15 %, aufgrund der Ablagerung von markiertem Reagens in der Kontrollzone, um ein positives Kontrollergebnis bereitzustellen.

[0078] Während in dem vorliegenden exemplarischen Lesegerät das Testzonenergebnis mit dem Referenzzonenergebnis verglichen wird, wäre es eine nützliche Alternative, das Testzonenergebnis mit dem Kontrollzonenergebnis zu vergleichen.

[0079] Allgemein gesprochen wird die Fließgeschwindigkeit berechnet durch Detektieren der Veränderung in reflektierter Lichtintensität, die mit dem Ankommen der Flüssigkeitsprobe in einer besonderen Zone assoziiert ist, und Bestimmen der Zeit, die zwischen dem Ankommen der Flüssigkeitsprobe in den verschiedenen Zonen verstreicht. Genauer wird die Fließgeschwindigkeit, wie im Folgenden beschrieben, berechnet.

[0080] Das Signal in allen drei Zonen wird unabhängig von der Position der Flüssigkeit auf dem Teststreifen gemessen.

[0081] Die Signalabschwächung an der Testzone wird bezüglich der Signalabschwächung an der Referenzzone gemessen. Wenn die Flüssigkeitsfront an der Testzone ankommt, wird sich die Signalabschwächung relativ zu der Referenzzone verändern, weil die Flüssigkeitsfront noch nicht die Referenzzone erreicht hat (sie ist stromabwärts von der Testzone angeordnet). Die Zeitmessung beginnt, wenn die Signalabschwächung der Testzone relativ zu der Referenzzone größer als 10 % ist. Es sollte angemerkt werden, dass der Wert von 10 % den Vertrauensgrad anzeigt, einschließlich irgendeiner Fehlermarge, die mit dem Messungslesen verbunden ist, die ihrerseits von den verschiedenen Messparametern abhängt, z.B. Teststreifen, Optik. Dies kann variieren und kann für jeden geeigneten Wert gewählt werden.

[0082] Die Flüssigkeit schreitet anschließend in die Referenzzone fort, und wenn die Signalabschwächung der Kontrollzone relativ zu der Referenzzone größer als minus 10 % (-10 %) ist, erachtet die Vorrichtung, dass

die Flüssigkeit die Kontrollzone erreicht hat (der Minuswert spiegelt wieder, dass die Kontrollzone stromabwärts von der Testzone angeordnet ist). Wenn die Signalabschwächung der Kontrollzone gegenüber der Referenzzone größer (d.h. positiver) als Null ist, bestimmt die Vorrichtung, dass die Flüssigkeit die Kontrollzone erreicht hat. So muss die Zeitmessung durch die Vorrichtung nicht notwendigerweise exakt der Zeit entsprechen, zu der die Flüssigkeit in den jeweiligen Zonen ankommt.

[0083] Obwohl in diesem Beispiel das Lesegerät die Geschwindigkeit der Passage von Flüssigkeit zwischen den Test- und Kontrollzonen misst, misst es sie bezüglich des Signals, das von der Referenzzone erhalten wurde. Jedoch könnte das Ankommen von Flüssigkeit in den Test- und Kontrollzonen absolut bestimmt werden (d.h. nicht durch Messen bezüglich der Referenzzone).

[0084] Das Lesegerät ist auch programmiert, ein Testergebnis als ungültig anzugeben, wenn die Flüssigkeitsprobe in der Kontrollzone detektiert wird, bevor sie in der Referenzzone detektiert wird, weil dies anzeigt, dass die Flüssigkeitsprobe einem anormalen Flussweg gefolgt ist.

Beispiel 2

[0085] Ein einzelnes optisches Gerät wird verwendet, um sowohl das Signal als auch die Fließgeschwindigkeit zu bestimmen. Die maximalen und minimalen Fließgeschwindigkeiten sind jeweils bei 5 und 40 s gesetzt. So wird jede Probe, die länger als 40 s benötigt, als zu langsam verworfen (was aufgrund von zu geringem Abtasten sein kann), jede Probe, die schneller ist als 5 s wird als zu schnell verworfen. Die Fließgeschwindigkeit wird durch eine Anzahl von Faktoren einschließlich Porosität, Abstand zwischen Kontroll- und Testlinien ebenso wie irgendeiner Chemie in dem porösen Streifen, welche den Fluss modifizieren kann, beeinflusst werden.

[0086] Die Zeit wird bestimmt und auf Null gesetzt, wenn die Flüssigkeit die Testlinie erreicht. Der Timer ist dann gesetzt, und die Zeit, bis die Flüssigkeit die Kontrolllinie erreicht, wird gemessen. Als eine weitere Kontrollprüfung überwacht die Vorrichtung, dass die Flüssigkeit durch die Referenzzone geflossen ist. Zusätzlich, als ein weiteres Kontrollmerkmal, überwacht die Vorrichtung auch, dass die Flüssigkeit durch die Test-, Referenz- und Kontrollzonen in dieser Reihenfolge geflossen ist, bevor es eine Fließgeschwindigkeitsmessung als authentisch akzeptieren wird, selbst wenn sie den Fließgeschwindigkeitsbereich von zwischen 5 und 40 s erfüllt.

[0087] In anderen Ausführungsformen können selbstverständlich die oberen und unteren Fließgeschwindigkeitslimits auf eine breite Vielzahl von Werten, in Übereinstimmung mit besonderen Eigenschaften der Testflüssigkeiten und/oder mit den oben beschriebenen Faktoren, gesetzt werden.

Schutzansprüche

1. Assayergebnis-Lesevorrichtung zum Lesen des Ergebnisses eines Assays, der unter Verwendung eines Flüssigkeitstransportträgers durchgeführt wird, die Vorrichtung umfasst:
 wenigstens eine Lichtquelle, die fähig ist, Lichteinfall auf wenigstens eine von zwei oder mehreren, räumlich getrennten Zonen auf dem Träger zu emittieren;
 einen Fotodetektor, der so angeordnet ist, dass er fähig ist, ausgestrahltes Licht von jeder der zwei Zonen zu detektieren und Signale zu erzeugen, welche die Anwesenheit oder Abwesenheit einer Flüssigkeitsprobe in der jeweiligen Zone anzeigen; und
 einen Berechnungskreis, der auf die Signale anspricht, um: die Fließgeschwindigkeit für eine Flüssigkeit, die entlang des Trägers fließt, zu berechnen;
 die berechnete Fließgeschwindigkeit mit oberen und unteren Limits zu vergleichen; und das Assayergebnis zu verwerfen, wenn die berechnete Fließgeschwindigkeit außerhalb der oberen und unteren Limits liegt.

2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei der Träger einen porösen Träger aufweist.

3. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die wenigstens eine Lichtquelle eine Leuchtdiode aufweist.

4. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei der wenigstens eine Fotodetektor eine Fotodiode aufweist.

5. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wenigstens eine Lichtquelle wenigstens zwei Lichtquellen aufweist, und der wenigstens eine Fotodetektor wenigstens zwei Fotodetektoren

aufweist.

6. Vorrichtung gemäß Anspruch 5, wobei: die erste Lichtquelle fähig ist, Lichteinfall auf die erste Zone zu emittieren, und der erste Fotodetektor Licht detektiert, das von der ersten Zone ausstrahlt; und die zweite Lichtquelle fähig ist, Lichteinfall auf die zweite Zone zu emittieren, und der zweite Fotodetektor Licht detektiert, das von der zweiten Zone ausstrahlt.

7. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wenigstens eine Lichtquelle wenigstens zwei Leuchtdioden aufweist, und der wenigstens eine Fotodetektor wenigstens zwei Fotodioden aufweist.

8. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Signal, das die Anwesenheit oder Abwesenheit einer Flüssigkeitsprobe in einer Zone anzeigt, basierend auf der optischen Reflexion, der Transmissivität, oder beiden, des Trägers berechnet wird.

9. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die weiterhin ein Gehäuse aufweist, das die wenigstens eine Lichtquelle und den wenigstens einen Fotodetektor einschließt.

10. Vorrichtung gemäß Anspruch 9, wobei das Gehäuse nicht größer ist als ungefähr 12 cm lang, ungefähr 2,5 cm breit und ungefähr 2,2 cm hoch.

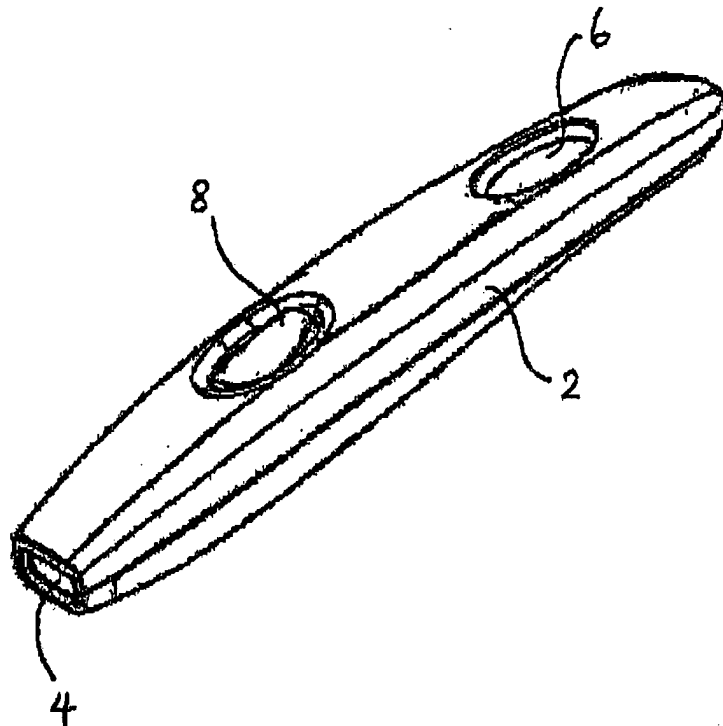
11. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wenigstens eine Lichtquelle und der wenigstens eine Fotodetektor innerhalb eines Bereichs angeordnet sind, der nicht größer ist als ungefähr 1 Quadratcentimeter.

12. Vorrichtung gemäß Anspruch 11, wobei die wenigstens eine Lichtquelle und der wenigstens eine Fotodetektor innerhalb eines Bereichs angeordnet sind, der nicht größer ist als ungefähr 0,7 Quadratcentimeter.

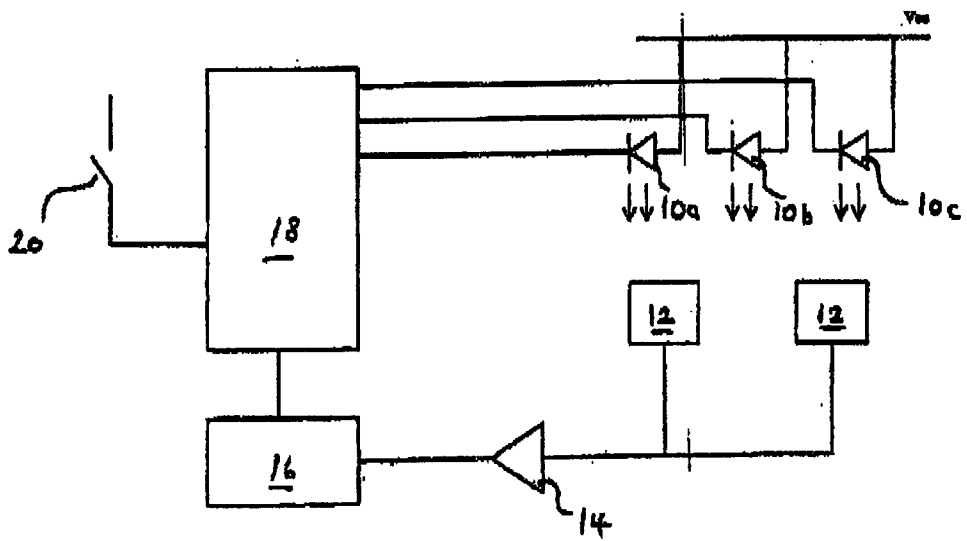
13. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Signale, die durch den wenigstens einen Fotodetektor erzeugt werden, eine Menge des Analyten, der in einer Zone anwesend ist, anzeigen.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

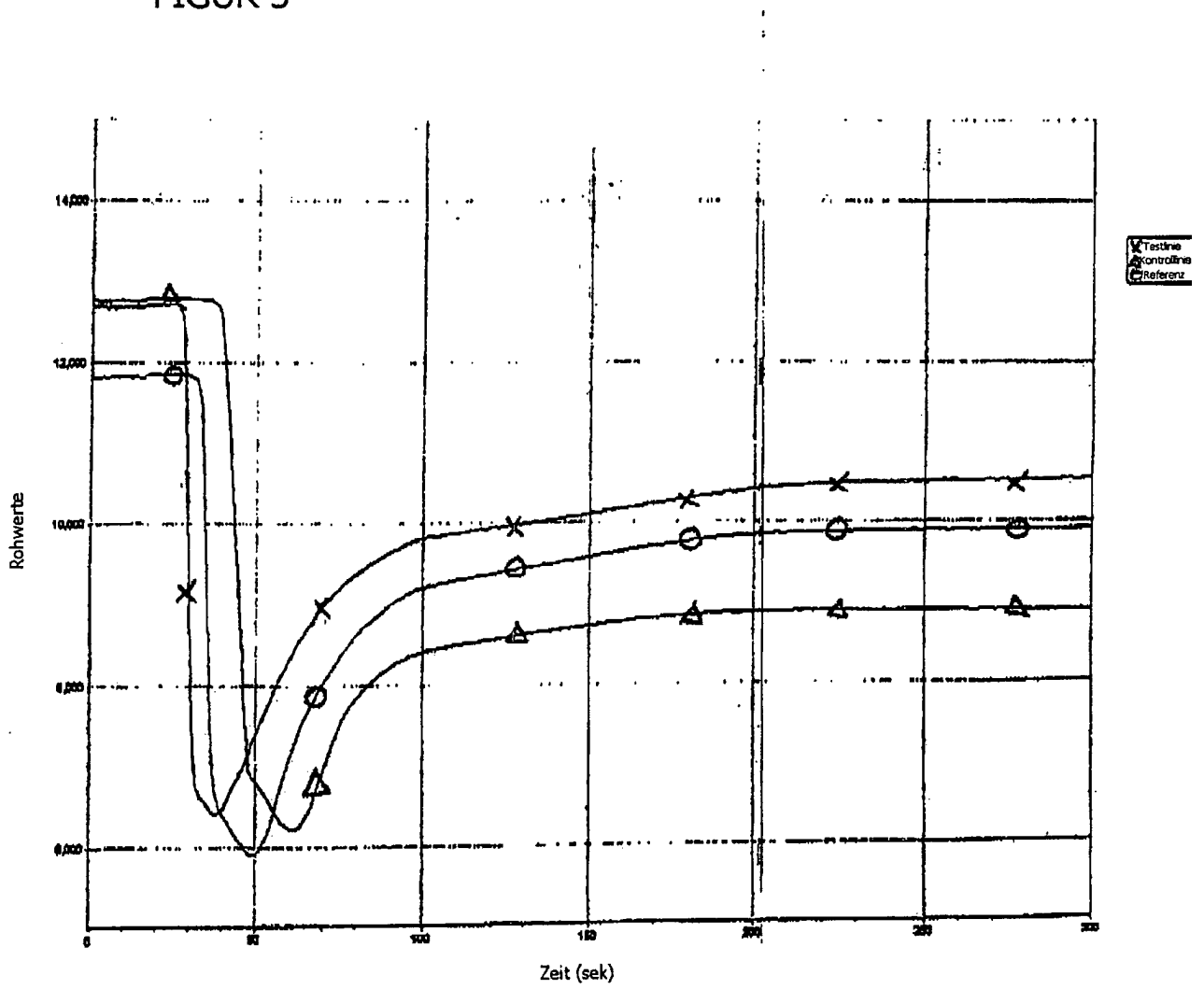
FIGUR 1



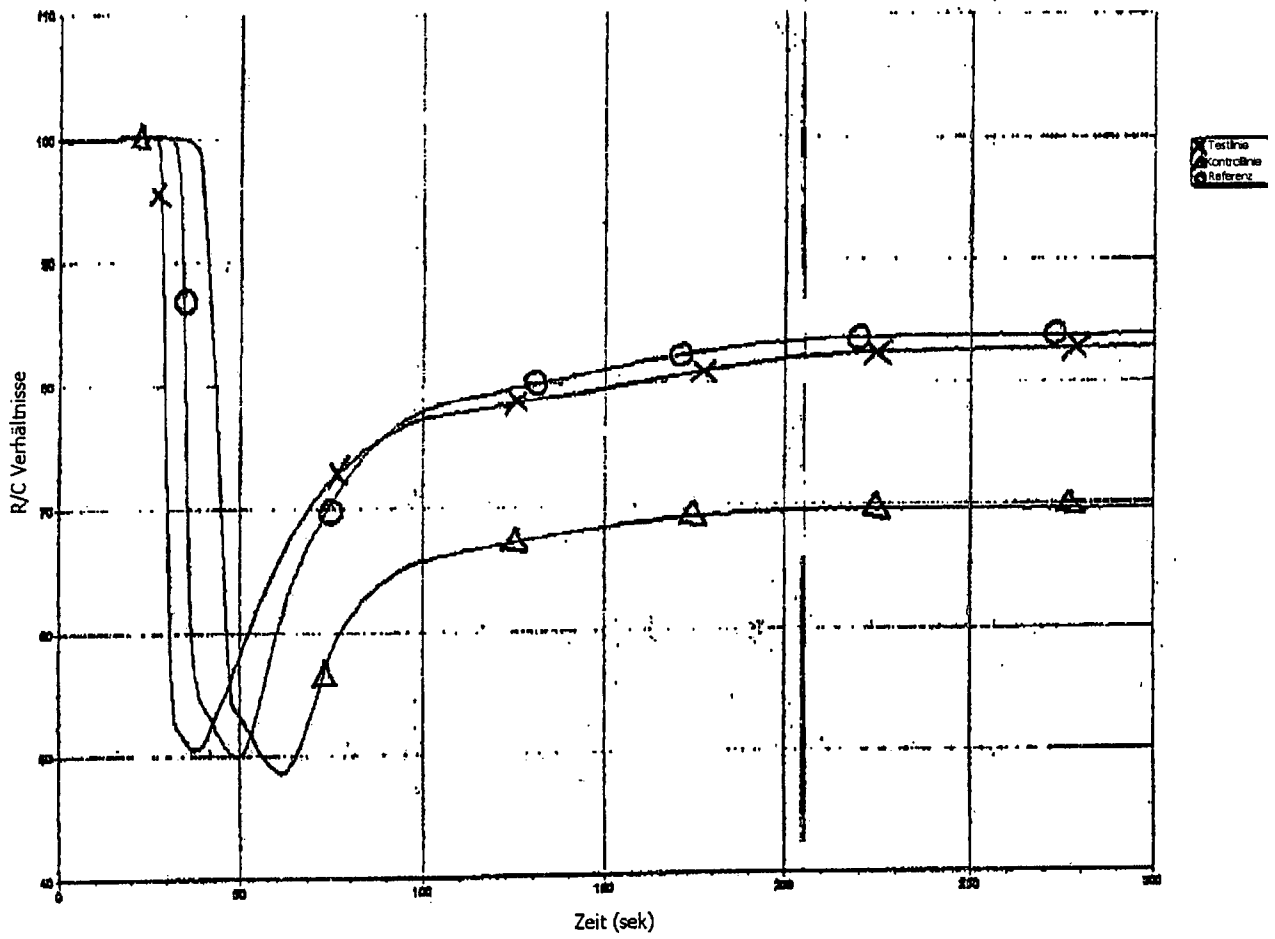
FIGUR 2



FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5

