



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 775 T2 2004.09.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 038 176 B1**

(51) Int Cl.7: **G01N 33/52**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 775.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/27096**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 964 813.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/032883**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(30) Unionspriorität:
68307 P 19.12.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, DK, FR, GB, IE, IT

(73) Patentinhaber:
Amira Medical, Scotts Valley, Calif., US

(72) Erfinder:
DOUGLAS, S., Joel, Los Altos Hills, US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **GEPRÄGTES TESTSTREIFENSYSTEM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein System und ein Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins oder der Konzentration von Analyten oder biologischen Agenzien in einer Körperfluidprobe unter Verwendung einer spezifischen Membranmenge, die mit einem trockenen Reagens imbibiert ist. In der am meisten bevorzugten Ausführungsform werden das Meßgerät und eine spezifische Menge von Reagens-Einwegteststreifen verwendet, um die Konzentration von Glucose im Vollblut zu messen.

[0002] Die Notwendigkeit von einfachen Verfahren zur Bestimmung der chemischen und biologischen Bestandteile in Körperfluiden hat zugenommen, da Point-of-Care-Tests (patientennahe Labordiagnose-Tests) an Popularität gewonnen haben. Die am meisten verbreitete Anwendung ist die Eigenüberwachung von Blutzuckerkonzentrationen durch Patienten mit Diabetes. Diabetespatienten verabreichen sich häufig Insulin oder ergreifen auf der Grundlage der Testergebnisse andere therapeutische Maßnahmen. Da das Testen im allgemeinen mehrmals täglich empfohlen wird und an jedem Ort durchgeführt werden kann, ist ein leicht anwendbarer Kleinprobenvolumentest erforderlich. Die Probleme in Verbindung mit dem Probenvolumen sind für viele Diabetespatienten erheblich, insbesondere für ältere Patienten mit beeinträchtigtem Kreislauf.

[0003] Zusätzlich zur Überwachung chronischer Krankheiten gibt es weitere Anwendungen, wo ein einfacher Test mit einer kleinen Probengröße im Point-of-Care (patientennahes Labor) erwünscht sein kann. Beispielsweise glauben viele Ärzte, daß bestimmte Medikamente viel effektiver verabreicht werden könnten, sowohl in bezug auf die medizinischen Ergebnisse als auch im Hinblick auf die Kosten, wenn der Zirkulationsgrad solcher Medikamente im Verlaufe der Behandlung überwacht werden könnte. Wenn der Wert eines Analyts oder biologischen Agens wichtig genug ist, muß der Patient im allgemeinen in eine Klinik oder ein Labor gehen und sich einer Venenpunktion unterziehen, so daß ein Test mit einem teuren klinischen Instrument durchgeführt werden kann. Die Möglichkeit, den Patienten entweder in der Praxis des Arztes oder zu Hause zu überwachen, könnte zu verbesserten Ergebnissen führen. Mit der Durchführung eines einfachen Kleinprobenvolumentests erhält der Arzt ein Mittel zur Durchführung eines Tests, der eine kleine Probe verwendet, die in den meisten Fällen unter Verwendung eines einfachen Fingerstiches leichter vom Patienten zu erhalten ist.

[0004] Das nationale Gesundheitsinstitut hat eine Großstudie durchgeführt, um den Vorteil einer strengen Langzeitkontrolle des Blutzuckers bei Diabetespatienten zu bewerten. Die Studie, die als DCCT bekannt ist, hat ergeben, daß eine strenge Langzeitkontrolle der Blutzuckerwerte bei Patienten eine direkte Beziehung zur Gesundheit des Patienten hat. Eine Möglichkeit für die Mediziner, die Kontrolle eines Patienten zu überwachen, besteht darin, daß der Patient ein Blutzuckerüberwachungssystem verwendet. Eines der Haupthindernisse bei diesem Test ist die Probengröße, die notwendig ist, um den Test durchzuführen. Da Patienten altern und ihr Kreislauf schwächer wird, ist die Möglichkeit, eine adäquate Körperfluidprobe abzunehmen, beeinträchtigt. Ein Test, der das Körperfluid effizienter nutzt, würde dazu beitragen, die Probleme bei einem Test mit einer größeren Probengröße zu reduzieren. Gegenwärtige Blutzuckerüberwachungsvorrichtungen, z. B. die One-Touch-Systeme (Systeme, die mit einem Tastendruck bedient werden), die von LifeScan Inc. in Milpitas, CA, hergestellt werden, setzen voraus, daß der Patient zwischen 8 und 12 Mikroliter Blut auf den Teststreifen aufbringt. Viele Patienten bringen wesentlich mehr Blut auf den Teststreifen auf, damit der Test infolge einer zu geringen Probenmenge auf dem Streifen möglichst nicht mißlingt. Diese schlecht bemessene Probe führt zu Genauigkeitsproblemen, da mehr Probenmenge als Trockenchemie auf dem Teststreifen vorhanden ist. Ein System, das von sich aus die Probenmenge einer spezifischen Größe eines Trägers zuteilt, der aus einer Matrix besteht, die eine relativ konstante Menge chemischer Stoffe enthält und ein beständiges Volumen zum Absorbieren der Probe bereitstellt, um die Testreaktion zu fördern, wäre ein bedeutender Fortschritt für die Patienten.

[0005] Viele Diabetiker verwenden gegenwärtig ein Testverfahren, das in US-Patent 5 304 468 von Phillips et al. beschrieben ist. Dieses System besteht aus einem elektronischen Meßgerät und einem Einweg-Reagensstreifen. Das Meßgerät liest die Farbänderung des Streifens ab, die mit der Konzentration des Analyts in der Probe korreliert, der auf den Streifen aufgebracht wird. Das Meßgerät ist ein teures und komplexes Instrument, das mehrere Lichtquellen oder Detektoren verwendet, um die Farbänderung des Reagens von der Probenfarbe zu unterscheiden. Der Anwender muß den Kalibriercode wählen, damit das Meßgerät den Kalibriercode der Teststreifen vergleichen kann. Daher bietet das Meßgerät eine große Auswahl von Teststreifenverhaltenswerten.

[0006] Das US-Patent 4 637 403, Garcia et al., beschreibt ein integriertes System, das ein Verfahren bietet, mit dem sich der Patient in den Finger sticht, um eine Blutprobe zu erhalten, die dann von der Vorrichtung verwendet wird, um die Menge des Analyts in der Probe anzuzeigen. Dieses System verwendet ein komplexes Reflexionssystem, um den Analytwert in der Probe anzuzeigen.

[0007] Das US-Patent 5 279 294, Anderson et al., beschreibt ein hemdtaschengroßes Handgerät zur quantitativen Messung von Glucose oder Analyten in biologischen Fluiden. Die Vorrichtung hat ein hochentwickeltes Elektroniksystem und ein Probenahmesystem, die in einer Vorrichtung integriert sind, um die Menge des Analyts in einer Körperfluidprobe zu bestimmen.

- [0008] Das US-Patent 5 515 170, Matzinger et al., beschreibt die Schwierigkeiten, einen Streifenhalter und ein OptiksysteM sauber zu halten, und die Notwendigkeit, den Teststreifen in der richtigen Perspektive zur Optik zu halten.
- [0009] Die europäische Patentschrift EP 0 351 891 B1, Hill et al., beschreibt ein elektrochemisches System und Elektroden, die zur In-vitro-Bestimmung von Blutzuckerwerten geeignet sind. Das System erfordert die Verwendung teurer Elektroden und eines hochentwickelten Lesegeräts, um Blutzuckerwerte zu bestimmen.
- [0010] Das US-Patent 4 994 167, Shults et al., beschreibt eine Meßvorrichtung zur Bestimmung des Vorhandenseins und der Menge einer Substanz in einem biologischen Fluid unter Verwendung elektrochemischer Verfahren. Dieses System erfordert ein komplexes Instrument und Verfahren, mit dem der Patient das quantitative Ergebnis bestimmen kann.
- [0011] Das US-Patent 5 580 794, Allen et al., beschreibt eine Einweg-Meßvorrichtung zur Bestimmung des Vorhandenseins und der Menge einer Substanz in einem biologischen Fluid unter Verwendung von Reflexionsverfahren. Dieses System verwendet ein Paket aus Optik und Elektronik, die in einer einzigen Ebene zusammengefügt sind.
- [0012] Einweg-Vorrichtungen sind zur Analyse von Analyten in Körperfluiden entwickelt worden. Das US-Patent 3 298 789 beschreibt ein System, in dem Vollblut auf einen Reagensstreifen aufgebracht wird. Nach einem genauen, vom Anwender einzuhaltenden Intervall muß das Blut vom Anwender abgewischt werden. Ein Enzymsystem reagiert mit der Glucose, die in der Probe vorhanden ist, um eine Farbänderung hervorzurufen, die proportional der Glucosemenge in der Probe ist. Der Streifen kann durch Sichtprüfung, durch Vergleich mit einer gedruckten Farbintensitätsskala oder in einem elektronischen Instrument abgelesen werden.
- [0013] Das US-Patent 5 418 142 beschreibt eine Einweg-Vorrichtung, die weder Blutentfernung noch Farbvergleich erfordert. Die Analytmenge, die in der Probe vorhanden ist, wird semiquantitativ angezeigt.
- [0014] Das US-Patent 5 962 215 beschreibt eine Serie von semiquantitativen Einweg-Vorrichtungen, die verwendet werden, um den Wert eines Analyts in einer biologischen Probe zu bestimmen. Diese Vorrichtungen erfordern weder Blutentfernung noch Farbvergleich.
- [0015] Das US-Patent 5 451 350 beschreibt ein Einweg-System zur Bestimmung eines Analyts in einer biologischen Probe.
- [0016] EP 0 759 555 A2 beschreibt einen Mehrschicht-Reagensteststreifen, der die Konzentration des Analyts in einer Flüssigkeitsprobe mißt, die auf diesen aufgebracht wurde.
- [0017] Das US-Patent 4 994 238 beschreibt eine Mehrschicht-Testvorrichtung, die einen definierten Bereich einer Matrix verwendet, der ein absorbierendes Reagens trägt.
- [0018] US-A-5 668 017 betrifft eine Radialabsorptionsvorrichtung zur Ermittlung eines Analyts in einer Lösung. Die Analysevorrichtung ist ein Teststreifen mit einer langgestreckten Trägertafel aus festem nichtporösen Material, die auf einer ähnlich geformten Tafel aus absorbierendem Material befestigt ist. Die absorbierende Tafel hat Perforationen, vorzugsweise kreisförmig, die Probenaufnahmevertiefungen bilden. Den Boden der Probenaufnahmevertiefungen bildet eine Fläche der Trägertafel, und befestigt an dieser Fläche sind Komponenten, die den Analyt spezifisch binden. Die Flüssigkeitsprobe für die Analyse wird in die Vertiefungen gebracht, und die Flüssigkeit wird in das absorbierende Material eingezogen.
- [0019] WO-A-97/12 242 betrifft einen chemischen Teststreifen, der aus einer Trägerschicht, einem ersten Analysebereich, einem zweiten Analysebereich und einer hydrophoben Zone besteht, die zwischen dem ersten Analysebereich und dem zweiten Analysebereich positioniert ist. Der erste und der zweite Analysebereich sind auf der Trägerschicht befestigt und weisen eine absorbierende Matrix mit einem Testreagens auf, das als Antwort auf eine erste oder eine zweite Konzentration eines Analyts seine Farbe ändert.
- [0020] WO-A-96/32 635 offenbart eine elektrochemische Erfassungsvorrichtung mit: einem porösen Substrat und einer Elektrode auf einer Seite des Substrats, wobei ein Bereich des Substrats so komprimiert wird, daß eine Barriere gegen die Migration des Elektrolyts im Substrat entsteht, wobei der komprimierte Bereich allein oder in Kombination mit einem Rand des Substrats oder der Elektrode eine Zone auf der Elektrode eines vorbestimmten Bereichs bildet.
- [0021] US-A-5 202 268 betrifft eine mehrschichtige Testkarte zur Bestimmung von Substanzen in Flüssigkeiten, die aufweist: in Kombination mindestens eine erste und eine zweite Schicht aus porösem Material in Kontakt miteinander, mindestens eine Probenaufnahmestelle in der Vorrichtung und mindestens eine Reaktionsstelle, die mit der Probenaufnahmestelle über eine zweite Schicht verbunden ist. Ein vorbestimmter Flüssigkeitsstrom ist durch die Flüssigkeitsbarriere-Einrichtung definiert, die sich in diesen Schichten befindet, so daß Flüssigkeit, die sich an der Probenaufnahmestelle sammelt, entlang eines Teils von dem einen Konstruktions- teil zum anderen zur Reaktionsstelle übertragen wird.
- [0022] EP-A-852 336, veröffentlicht am 08.07.1998 und mit Prioritätsanspruch vom 31.12.1996, betrifft einen optisch lesbaren Reagens-Teststreifen, der die Konzentration des Analyts in einer Flüssigkeitsprobe mißt, die auf ihn aufgebracht wird. Die Probe wird zu einer Anzahl von Analysebereichen geführt, die entlang eines Weges angeordnet sind, der durch Ausquetschen der gewählten Bereiche einer Membran gebildet wird, und die Analysebereiche sind nichtgequetschte Bereiche der Membran. Jeder Analysebereich weist auch einen Inhi-

bitor für die Farbänderungsreaktion auf. Die InhibitorKonzentration erhöht sich in den aufeinanderfolgenden Analysebereichen; somit ist die Anzahl der Bereiche, die ihre Farbe ändern, ein Maß für die Analytkonzentration.

[0023] Obwohl viele Verbesserungen durchgeführt worden sind, sind die Kosten und die Komplexität beim Messen von Analytwerten in biologischen Proben weiterhin ein bedeutendes Problem für Patienten und für das Gesundheitssystem. Die Notwendigkeit, eine entsprechend große Probe eines Körperfluids an das Meßgerät und an die verwendeten Streifen oder Elektroden zu liefern, führt zu Fehlern bei der Durchführung und bringt Probleme für den Patienten mit sich. Die Verfügbarkeit eines kleinen Probenvolumens, das die Probe für die Testmatrix bemißt, reduziert die Probleme mit der zu geringen bzw. übermäßigen Probendosierung für den Test. Dies ist ein großer Vorteil für den Patienten, der dabei einen genauen Test sicherstellt. Ein erfindungsgemäßes vereinfachtes quantitatives Testsystem zur periodischen Überwachung von Konstituenten von biologischen Fluiden, z. B. Glucose im Blut, würde den Test für Patienten zugänglicher machen und würde ihr Wohlbefinden verbessern.

[0024] Ein System, das eine kleinere Fluidprobe erfordert, ist für viele Patienten attraktiv. Es ist bisher ein Trend zu kleineren Probengrößen aufgetreten, aber die meisten Vorrichtungen erfordern immer noch etwa 10 µl Blut. Viele Patienten haben Schwierigkeiten, routinemäßig eine angemessene Probe auf die Streifen oder Elektroden aufzubringen. Eine unangemessene Probendosierung kann fehlerhafte Ergebnisse bewirken oder kann dazu führen, daß der Anwender einen teuren Teststreifen wegwerfen und den Probeaufbringablauf wiederholen muß. Ein System, das etwa 3 µl erfordern würde, was ein Bruchteil des Volumens ist, das für die meisten Blutzuckertests erforderlich ist, und auf einfache Weise vom Patienten bereitgestellt werden könnte, wäre vorteilhaft.

[0025] Eine Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Messung der Analytmenge in einer biologischen Fluidprobe unter Verwendung eines einfachen Kleinprobenvolumen-Reagensteststreifens mit einem eingebauten Zuteilungssystem bereitzustellen.

[0026] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, Reagensteststreifen bereitzustellen, die die Probe der Reaktionsmatrix zuteilen können.

[0027] Diese Aufgaben werden mit den Merkmalen der Ansprüche gelöst.

[0028] Das erfindungsgemäße Verfahren erfordert die Verwendung von Einweg-Teststreifen, die kleine Probengrößen lesen und die Menge eines Analyts in der kleinen Probe bestimmen können. Das Kleinprobengrößenmerkmal des Streifens erlaubt dem Patient, weniger invasive Systeme zur Probenahme zu verwenden als die Stechvorrichtung der Größe 21, die gegenwärtig in Gebrauch ist. Die Vorrichtung ist mit einer Kapillare strukturiert, um der Testmatrix eine spezifische Probenmenge zuzuteilen, wobei eine erhebliche Fehlerquelle, die mit einer unzureichenden Probendosierung verbunden sind, beseitigt wird. Die Kapillare ist so gestaltet, daß, wenn sie mit einer Körperfluidprobe in Kontakt gebracht wird, sie die Probe an die Testmatrix übergibt. Wenn die Probe nicht ausreicht, die volle Länge der Kapillare zu durchwandern, dann erreicht sie nicht die Testmatrix und läßt sich nicht in die Testmatrix einsaugen, wodurch verhindert wird, daß der Patient eine unzureichende Probendosierung des Teststreifens durchführt. Man kann der Kapillare eine zusätzliche Probe hinzufügen, um den Test zu vollenden. Wenn die Probe die Testmatrix berührt, wird die Probe in die Testmatrix eingesaugt, bis die Testmatrix gefüllt ist, und dann zum Stehen gebracht. Der Probenüberschuß verbleibt in der Kapillare und dient als Signal für den Patienten, daß die Testmatrix die richtige Probenmenge für den Test hat. Dies hat viele Vorteile für den Patienten, einschließlich der Beseitigung von Abfallstreifen infolge der unzureichenden Probendosierung, was zu wesentlichen Kosteneinsparungen für den Patienten führt und die Anzahl der ungenauen Tests mit Proben reduziert, die im Grenzbereich liegen.

[0029] Der Aufbau der Kapillare hat auch einen weiteren interessanten Vorteil. Während das Blut durch die Kapillare zum Testbereich wandert, erwärmt das Blut den Stift, wodurch die Temperatur des Streifens und der Probe reguliert werden. Dies ist auf zweierlei Weise vorteilhaft; erstens wird jeder Test unter ziemlich kontrollierten Bedingungen durchgeführt, unabhängig davon, ob die Umgebungstemperatur warm oder kalt ist oder nicht. Zweitens umgeht dieser Effekt das Problem der Vernebelung über dem Testbereich. Dies ist ein Problem bei vielen Blutzucker-Überwachungseinrichtungen, wenn der Test unter kühleren Umgebungsbedingungen erfolgt.

[0030] Die Bildung einer befestigten Mikrotitrationszone ist in US-Patent 5 962 215 (veröffentlicht als PCT WO 97/38 126) beschrieben.

[0031] Bei erfindungsgemäßen Aufbau kann die Mikrotitrationszone mit einem spezifischen Volumen erreicht werden, indem eine einfache Serie von Schritten durchgeführt wird: (a) Aufbringen einer spezifischen Menge eines Reagens, das so aufgebracht wird, daß es nicht die Matrix sättigt, und sich so entwickelt, daß es einen spezifischen Analyt anzeigt, (b) Trocknen des Reagens, so daß die aktiven Bestandteile am Substrat der Matrix haften, (c) Prägen oder Komprimieren der Matrix, um die Matrix, die die Reaktionszone umgibt, zu komprimieren, so daß das Hohlraumvolumen des resultierenden Testmatrix-Mikrotitrationsvolumens annähernd gleich der gewünschten Probengröße ist, (d) Installieren derselben in einer perforierten Tasche, die vollständig die gesamte Umgebung des Kissens umgibt, wo die Kapillare mit der Oberseite/Probenseite des Kissens in

Verbindung steht, und (e) gemeinsames Dichten des Systems. Das Hohlraumvolumen der geprägten/komprierten Bereiche ist auf etwa null reduziert worden, und die Testmatrixreaktionszone bildet ein kleines saugfähiges Kissen, das sein Hohlraumvolumen beibehält und das das gewünschte Gesamtvolumen hat. Dies begrenzt die Fähigkeit der in die geprägte Matrix imbibierten Reagenzien, an der Reaktion der Ergebniszone mitzuwirken. Das Testfeld kann aus verschiedenen Matrixmaterialien hergestellt werden, die das Testreagens in einer getrockneten Form enthalten, einschließlich Polyethersulfon (Gelman sciences Supor 200D), Polysulfon (asymmetrische Filtrationsmembran von Memtec) und Nylon (Pall Biotec). Das Dochtmaterial, das aus verschiedenen Materialien gewählt werden kann, einschließlich Pall Accuwick und Whatman 41, die eine ausreichend hohe Kapillarwirkung haben, um die Probe aus dem Kapillartestfeld anzusaugen und zu absorbieren und sie in das Reaktionsmatrix-Mikrotitrationsvolumen ausbringen und dieses füllen.

[0032] Das aufgebrauchte Körperfluid reagiert mit den Reagenzien, mit denen das Testfeld im Teststreifen imprägniert worden ist, und die resultierende Farbänderung wird vom Optiksistem des Meßgeräts gelesen, das zum Lesen des Streifens geeignet ist.

[0033] Der Patient verwendet den Teststreifen, indem er ihn aus der Verpackung herausnimmt und in ein Meßgerät legt, das geeignet ist, den Teststreifen zu nutzen. Der Patient schaltet das Meßgerät ein, oder es kann beim Einfügen des Teststreifens automatisch gestartet werden. Der Patient verwendet entweder eine Probenahmevorrichtung aus dem Testausrüstungssatz oder eine, die getrennt bereitgestellt wird, um eine Kapillarblutprobe zu ziehen. Diese Probe wird auf den Teststreifen aufgebracht, das Meßgerät liest die Probe, und das Meßgerät zeigt nach einer entsprechenden Zeit das Ergebnis an.

Beschreibung der Zeichnungen

[0034] **Fig. 1** ist eine Seitenansicht einer Ausführungsform einer Testfeldmatrix und einer Dochtschicht, bevor diese in einem durch Platten gebildeten Formwerkzeug geprägt werden.

[0035] **Fig. 2** ist eine Seitenansicht einer Ausführungsform einer Testflächenmatrix und einer Dochtschicht während des Prägens in einem durch Platten gebildeten Formwerkzeug.

[0036] **Fig. 3** ist eine auseinandergezogene perspektivische Schnittansicht der Testfeldmatrix, der Dochtschicht und einer oberen und unteren Platte des Prägewerkzeugs.

[0037] **Fig. 4A** ist eine zusammengefügte Darstellung und **4B** ist eine auseinandergezogene perspektivische Ansicht einer Ausführungsform des Streifens, die die Anordnung eines Griffs, eines Testfeldes, einer Dochtschicht und einer Kapillare zeigt.

[0038] **Fig. 5** ist eine geschnittene Detailansicht der Testfeldanordnung.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0039] Die Erfindung betrifft Verbesserungen in verschiedener Hinsicht gegenüber der vorhandenen Technologie, die heute verwendet wird. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung erzeugt eine Mikrotitrationszone, die das genaue Testen einer kleinen Fluidprobe ermöglicht und eine Probenüberdosierung verhindert, wobei die integrierte Kapillare eine Einrichtung darstellt, die die Probleme im Zusammenhang mit einer unzureichenden Probendosierung beseitigt, die häufig bei den gegenwärtigen kommerziellen Produkten auftreten. Die Kapillare stellt auch eine Einrichtung zum Absorbieren der Fluidprobe aus einer Stelle ohne Fingerstich dar. Dies ermöglicht die Verwendung eines nichttraditionellen Einstechsystems. Das erfindungsgemäß verwendete kleine Testfeld reduziert die Kosten der verwendeten Matrix und der Menge der teuren Reagenzien, die benötigt werden, um eine genaue Analyse unter Verwendung von Oxydase- und Peroxydase-Chemie durchzuführen. Bei einem kleineren Testfeld ist ein kleineres Probenvolumen ausreichend. Man beachte außerdem, daß ein auf Elektroden beruhendes Testsystem mit der grundlegenden Struktur und grundlegenden Elementen der vorliegenden Erfindung verwendet werden könnte.

[0040] Der Teststreifen besteht aus einem Testfeld, das sich in einem Testfeldhalter befindet. Dieser Halter verfügt über eine Einrichtung zum genauen Positionieren des Testfeldes in bezug auf das Optiksistem im Meßgerät und zum Bereitstellen einer Einrichtung, die verhindert, daß Umgebungslicht die Analyse beeinträchtigt. Das Testfeld ist mit einer entsprechenden Chemie imprägniert, um eine kolorimetrische Analyse des zu testenden Analyts durchzuführen, und muß daher ein stabiles absorbierendes Substrat aufweisen. Wenn das System mit einem Elektrodenbasissystem entwickelt ist, besteht die Funktion des Testfeldhalters darin, die Elektrodenkontakte auf dem Streifen mit denen zu positionieren, die dem Meßgerät entsprechen. Das Testfeld kann aus verschiedenen Materialien hergestellt sein, die das Testreagens in einer getrockneten Form enthalten, einschließlich Polyethersulfon (Gelman Sciences Supor 200D), Polysulfon (Memtec asymmetrische Filtrationsmembran) und Nylon (Pall Biotec). Die Dochtschicht kann ebenso aus verschiedenen Materialien gewählt werden, einschließlich Pall Accuwick und Whatman 41, die eine ausreichend hohe Kapillarwirkung bereitstellen, um die Probe zu absorbieren und sie auf der Reaktionsmatrix zu verteilen.

[0041] Der erfindungsgemäße Teststreifen stellt einen Träger für das Testfeld und den Kapillartestfeld dar, der das

Testfeld berührt. Der Stift sitzt formschlüssig im Meßgerät in einer Vertiefung und ist gegen Drehung gesichert durch einen entsprechenden Vorsprung im Teststreifen, der in einen Schlitz im Teststreifenhalter des Meßgeräts paßt. Der Teststreifenhalter ist mit Stiften am Optikkblock positioniert, wodurch die richtige Ausrichtung des Teststreifens sichergestellt wird. Er dichtet auch die Optikfläche gegen Umgebungslicht und jegliche Kontamination durch überschüssiges Blut ab. Diese Merkmale sind im US-Patent 5 872 713 vollständig offenbart.

[0042] Das Signalerzeugungssystem, das in die Testfeldmatrix imprägniert ist, kann aus verschiedenen Indikatorsystemen bestehen, z. B. aus 3-Methyl-2-Benzothiazolinon-Hydraxon (MBTH) und 8-Anilino-1-Naphthalsulfonat (ANS) [US-Patent 5 453 360 Yu], MBTH und 3-Dimethylaminobenzoessäure (DMAB) [US-Patent 5 049 487, Phillips et al.], 3-Methyl-2-Benzothiazolinon-Hydraxon-Sulfonat-Natriumsalz (MBTHS) und Ethyl-N-(3-Sulfopropyl)anilin (ALPS) [US-Patent 4 396 714, Maeda et al.]. Für den Fachmann ist auch ein alternatives Indikatorsystem denkbar. Das Oxydase-Enzymsystem, das im Reagensfeld enthalten ist, erzeugt Wasserstoffperoxid, das verwendet wird, um den Indikator mit Hilfe von Peroxydase umzuwandeln, die als Katalysator wirkt.

[0043] In der am meisten bevorzugten Ausführungsform werden die Reagenzien in eine poröse Membran imprägniert, indem die trockene Membran in ein Reagensbad getaucht wird. Überschüssiges Fluid wird von der Membranfläche weggewischt, und die Membran wird in einem Ofen behutsam getrocknet. An diesem Punkt kann nachfolgendes Eintauchen und Trocknen durchgeführt werden. Eine bevorzugte Ausführungsform für einen Prozeß mit zwei Tauchvorgängen ist folgende:

MBTHS- und ALPS-Formulierung

	endgültige Konzentrationen
Tauchbad A	
im Citratpuffer, pH 7	0,1 M
Ansatz für Bad A	
EDTA	0,08%
Mannit	0,19%
Gantrez-S95	0,53%
Klucel 99-EF	20 µM
Crotein-SPA	7,45%
Enzymreagens	
Glucoseoxydase	0,92%
Peroxydase	0,54%
Tauchbad B in 70% Ethanol	
MBTHS	0,66%
ALPS	2,00%
SOS	0,20%

[0044] Die Farbe, die nach dem Aufbringen des Körperfluids auf das Reagenstestfeld entsteht, ist proportional der Analytmenge in der aufgebrachten Probe. Das Meßgerät mißt die Änderung des Reflexionsgrades, der auf die Entwicklung der im Indikator erzeugten, spezifischen Farbe zurückzuführen ist. Dies wird entweder als Eingabewert einer Funktion verwendet, die den Reflexionsgrad mit dem Analytwert oder mit einer Tabelle in Beziehung setzt, die den Reflexionsgradwert mit dem Analytwert korreliert. Die Funktion oder die Tabelle ist im Meßgerätesystem gespeichert, damit dieses eine Anzeige des Analytwertes herstellen und anzeigen kann. Während die meisten Meßgeräte, die heute verwendet werden, Funktionen verwenden, um Reflexionsgradanzeigen in Analytkonzentration umzuwandeln, erfordert diese Methode, daß die Funktion stabil und gut verständlich ist. Die Verwendung einer Nachschlagtabelle ermöglicht die Speicherung spezifischer Werte für den Reflexionsgrad und dessen entsprechende Analytwerte. Das Meßgerät verwendet diese Tabelle und interpoliert zwischen den Tabellenwerten, um relativ genaue Ergebnisse anzuzeigen. Dies wird in einem System wie dem erfindungsgemäß beschriebenen erreicht, wenn die Tabelle schnell für jede erzeugte Reagenscharge erzeugt werden kann. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen, die einen einmal lesbaren Kalibrierchip verwenden oder ganz und gar für einmaligen Verbrauch bestimmt sind, können eine chargenspezifische Nachschlagtabelle verwenden, um den Reflexionsgrad in die Analytwerte umzuwandeln.

[0045] **Fig. 1** zeigt eine Seitenansicht der nichtgeprägten Schichten, der Dochtschicht **5** und der Testmatrixschicht **4**, zwischen dem Formwerkzeug **17**, das aus einer oberen Platte **16**, die ein Loch **18** aufweist, und einer Bodenplatte **15** besteht.

[0046] **Fig. 2** zeigt eine Seitenansicht der geprägten oder komprimierten Schichten, der Dochtschicht **5** und der Testmatrixschicht **4**, zwischen dem Formwerkzeug **17**, das aus der oberen Platte **16**, die ein Loch **18** aufweist, und der Bodenplatte **15** besteht. Das Loch **18** in der Formplatte **16** bildet das Mikrotitrationskissen **21** in der Dochtschicht **5** und in der Testmatrixschicht **4**. Die Bereiche der Schichten, die das Kissen **21** umgeben,

werden komprimiert, um sie für den Probenflüssigkeitsstrom im wesentlichen undurchlässig zu machen, wobei der Mikrotitrationsvolumenbereich um das Kissen **21** herum entsteht.

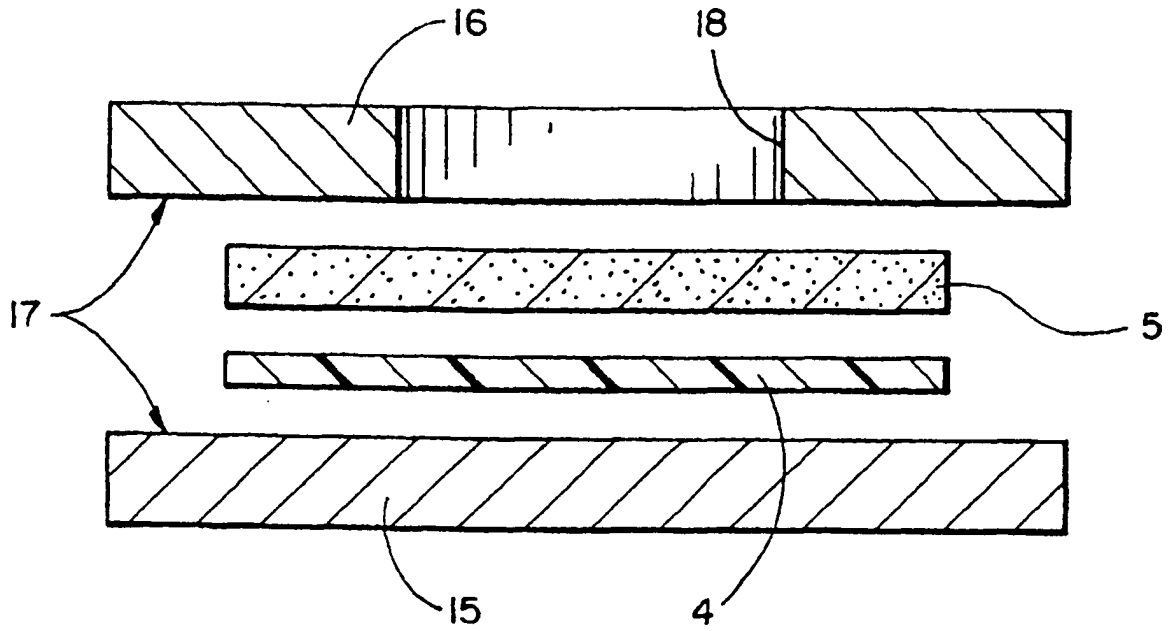
[0047] **Fig. 3** zeigt eine auseinandergezogene perspektivische Ansicht der geprägten oder komprimierten Schichten, der Dochtschicht **5** und der Testmatrixschicht **4**, wie sie im Formwerkzeug **17** ausgebildet worden sind, das aus der oberen Platte **16** und der Bodenplatte **15** besteht.

[0048] Die Montage eines Teststreifens **20**, der in **Fig. 4A** gezeigt ist, erfolgt wie in **Fig. 4B** gezeigt. In einer bevorzugten Ausführungsform hat das Boden- oder Trägerteil **6**, das den Kapillartift **7** und die darin einstückig (z. B. durch Spritzgießen) geformte Kapillare **10** aufweist und das so aufgebaut ist, daß die Mikrotitrationstasche **8** Entlüftungslöcher **9** hat, die sich in der Mikrotitrationstasche **8** befinden. Oder der Kapillartift **7** kann als getrenntes Element ausgebildet sein und bei Bedarf in das Trägerteil **6** eingefügt werden. **Fig. 2** zeigt die Ausbildung des Mikrotitrationskissens **21** in der Matrix **4** und der Dochtschicht **5**. Das Mikrotitrationskissen **21** wird unter Verwendung des Formwerkzeugs **17** ausgebildet, das aus der oberen Platte **16** und der Bodenplatte **15** besteht. Unter Verwendung eines Formwerkzeugs zur Ausbildung der Kissen kann der Abstand der Kissen **21** in der Matrix **4** und im Docht **5** so ausgebildet sein, daß sie sich mit der Mikrotitrationstasche **8** ausrichten. Wenn der Griff oder die obere Schicht **1** auf dem Bodenteil **6** angeordnet sind, sind die Testmatrixschicht **4** und die Dochtschicht **5**, wie gezeigt, zwischen der Schicht **1** und **6** einwandfrei positioniert. Das Testmatrixfeld **4** besteht aus einer saugfähigen Matrix, die mit einem Reagenssystem imprägniert worden ist, das aus Enzymen, Indikatoren und Bluttrennmitteln besteht, und das Dochtmatrixfeld **5** stellt eine Einrichtung zum Verteilen der Probe über das Testfeld **4** dar. Die Schichten oder Felder **4** und **5** werden vor der Zusammenfügung mit den Schichten **1** und **6** vorzugsweise geprägt oder komprimiert. Die Löcher **22** und **23**, die im Griff **1** ausgebildet sind, und die Ausrichtungsvorspünge **11** und **12**, die im Halter **6** ausgebildet sind, stellen eine Einrichtung zur Ausrichtung der Teststreifenanordnung, einschließlich Kissen **21** und Loch **18A**, mit der Mikrotitrationstasche **8** dar. Die Entlüftungslöcher **9** stellen einen Austrittsweg für die eingeschlossene Luft im Kissen **21** der Anordnung dar, wenn die Probe in der Kapillare **10** nach oben und in das Kissen **21** eingesaugt wird. **Fig. 5** zeigt ein zusätzliches erfindungsgemäßes Merkmal, wo der Kapillartift **7** und das Kapillarröhrchen **10** mit einem vorstehenden Ansatz **25** ausgebildet sind, der sich vom Kapillarröhrchen **10** erstreckt, um mit dem Kissen **21** in Eingriff zu treten und dieses weiter zu komprimieren. Dieses Merkmal stellt eine Dichtung zwischen dem Kapillarröhrchen **10** und der Oberfläche der Dochtschicht **5** dar, die den Probenstrom vom Kapillarröhrchen **10** in das Innere der Dochtschicht **5** besser fördert, um die Probe in der gesamten Testmatrixschicht **4** besser zu verteilen und das Mikrotitrationsvolumen **8** vollständig zu füllen und um besser zu verhindern, daß die Probe zwischen der Oberfläche der Dochtschicht **5** und der Oberfläche des Endes des Kapillartifts **7** abfließt.

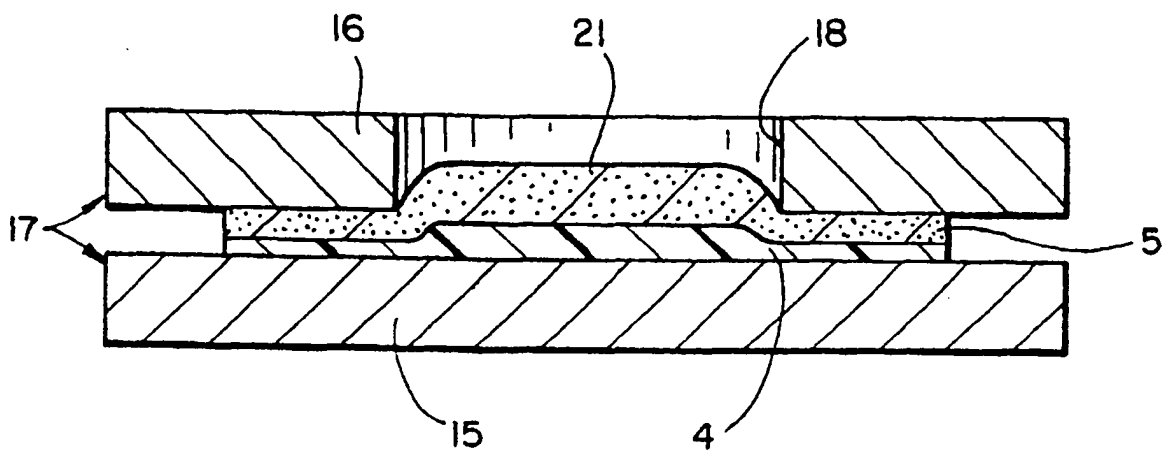
Patentansprüche

1. Teststreifen mit einer Dochtschicht (**5**) und einer geprägten Reaktionsmatrixschicht (**4**) in Form eines Kissens (**21**), die zu einer in dem Streifen ausgebildeten Mikrotitrationstasche (**8**) zusammengesetzt sind.
2. Teststreifen nach Anspruch 1, wobei die Mikrotitrationstasche (**8**) mit einem Kapillarröhrchen (**10**) in Verbindung steht, das zum Transport einer Probe zu dem Kissen (**21**) in der Tasche (**8**) geeignet ist.
3. Teststreifen nach Anspruch 2, wobei das Kapillarröhrchen (**10**) geeignet ist zum Befüllen mit einem spezifischen Volumen der Probe mit anschließender Abgabe der spezifischen Volumenprobe in das Kissen (**21**).

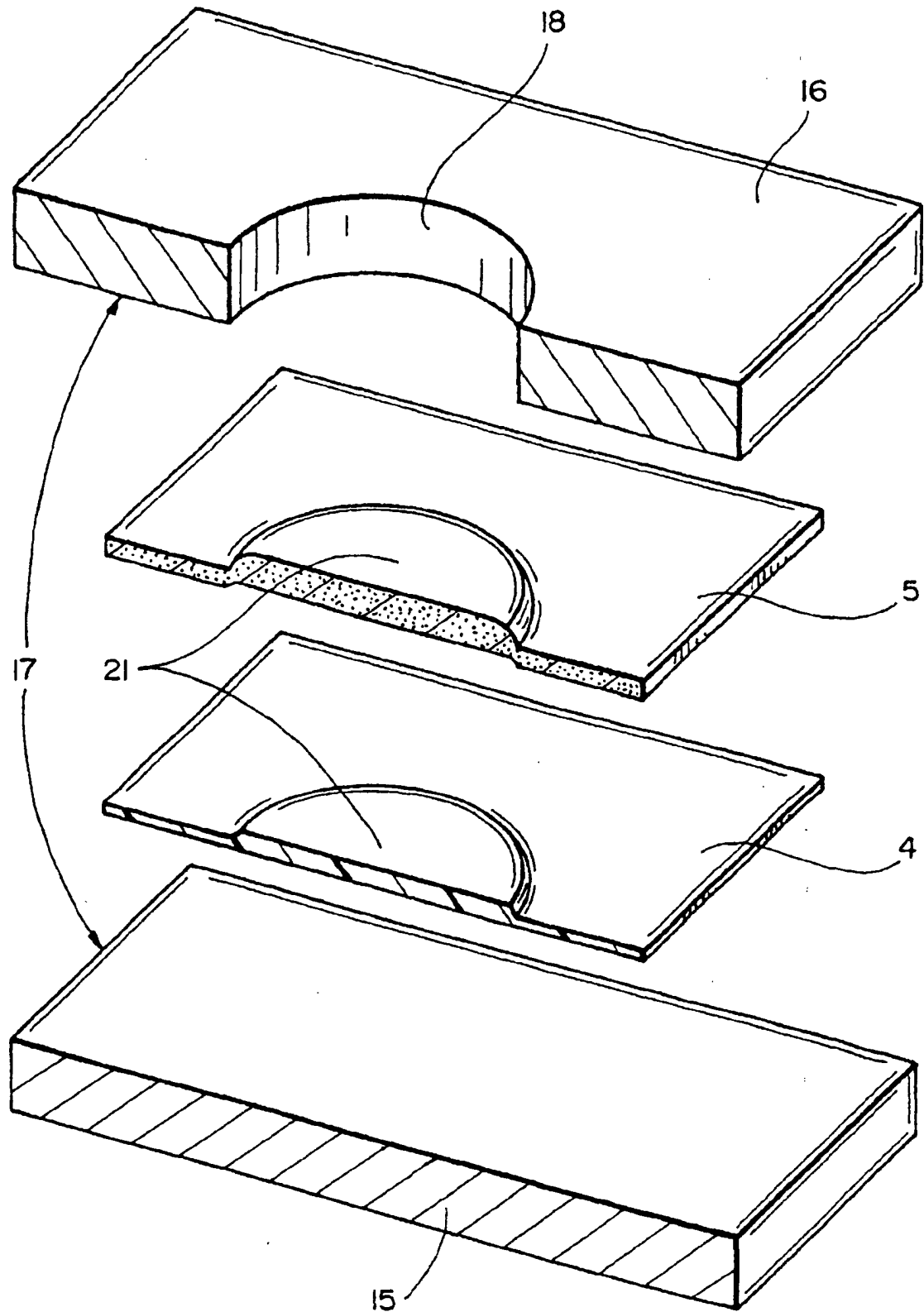
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen



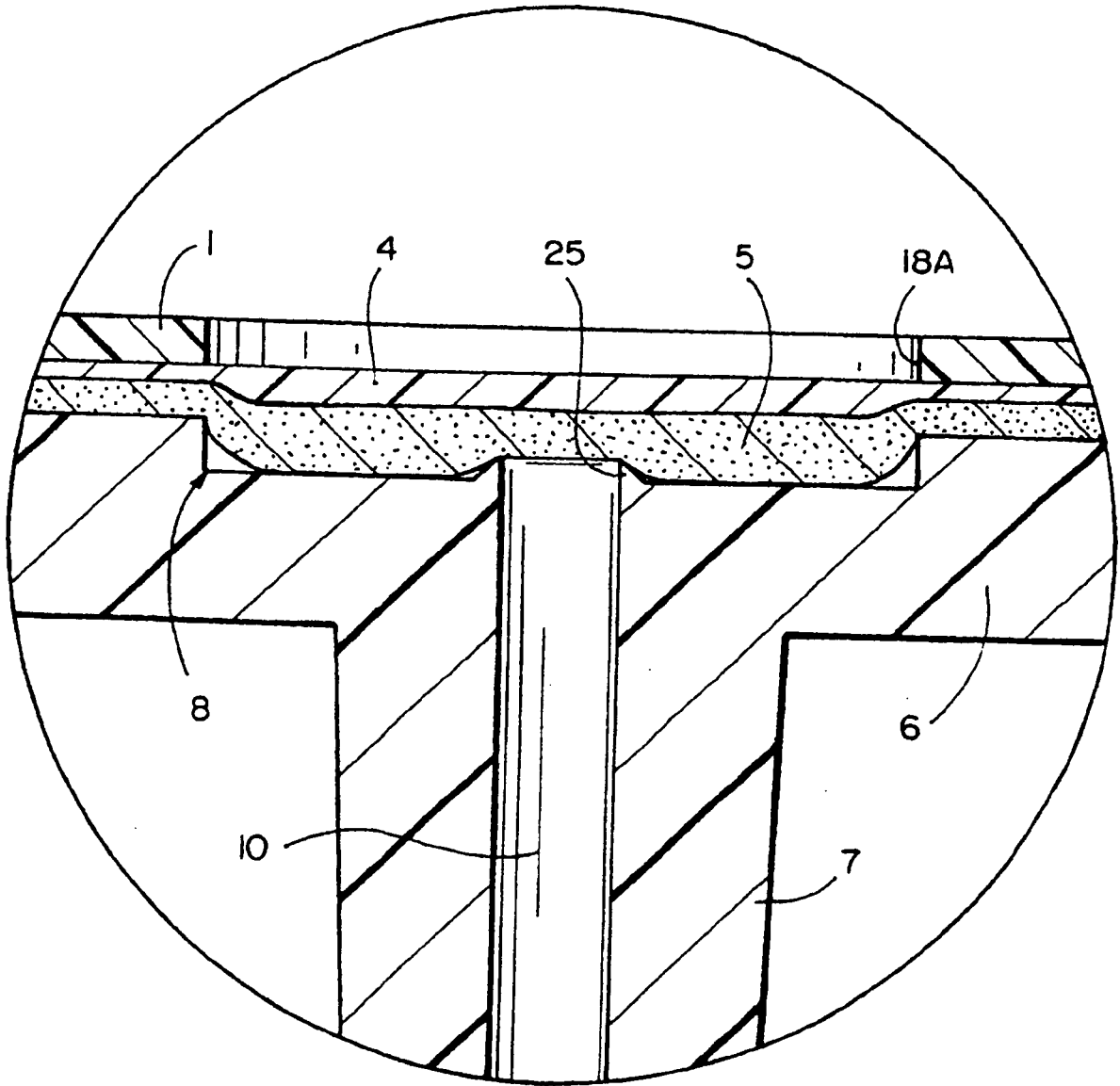
FIG_1



FIG_2



FIG_3



FIG_5