

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 634 215 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94110708.8**

(51) Int. Cl.⁶: **B01L 3/00**

(22) Anmeldetag: **09.07.94**

(30) Priorität: **15.07.93 DE 4323672**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.01.95 Patentblatt 95/03

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**

D-68298 Mannheim (DE)

(72) Erfinder: **Goerlach-Graw, Ada, Dr.**
Zum Weinberg 11

D-67229 Grosskarlbach (DE)

Erfinder: **Baer, Reinhard, Dr.**

Mollstrasse 18

D-68165 Mannheim (DE)

Erfinder: **Lerch, Rolf**

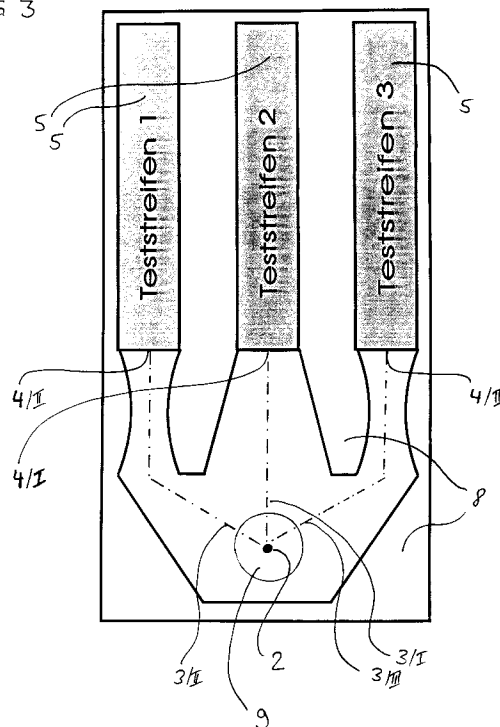
Kanzelbachstrasse 22

D-68549 Ilvesheim (DE)

(54) **Vorrichtung zur gleichzeitigen Bestimmung von Analyten.**

(57) Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten mit einem Probenaufgabepunkt, mehreren getrennten Probenentnahmezonen, die durch jeweils eine kapillare Transportstrecke mit dem Probenaufgabepunkt verbunden sind und mehreren Testelementen zur Einzelbestimmung von Analyten, wobei auf mindestens einer der Transportstrecken eine Verzögerungszone vorgesehen ist.

FIG 3



EP 0 634 215 A1

Gegenstand der Erfindung sind ein Verfahren zur Bestimmung mehrerer Analyten in einer mehrzonigen Vorrichtung sowie eine dafür geeignete Vorrichtung.

In der medizinischen Diagnostik hat in jüngerer Zeit die Entwicklung stattgefunden, dem behandelnden Arzt oder dem Patienten selbst die Diagnose von Krankheitszuständen durch Nachweis von charakteristischen Analyten in Körperflüssigkeiten zu erleichtern. Wenn es sich um komplexe Krankheitsbilder handelt oder wenn die Ursache einer Krankheit noch nicht exakt lokalisiert werden konnte, ist es oft ratsam oder sogar erforderlich, die Bestimmung mehrerer unterschiedlicher Analyten vorzunehmen. So müssen beispielsweise bei Tests auf Drogenmißbrauch wegen der Vielzahl möglicher Drogen und der oft unbekannten Vorgeschichte des Patienten Einzeltests auf viele Drogen durchgeführt werden. Eine ähnliche Problematik stellt sich z.B. bei der Diagnose von Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen oder Infektionskrankheiten.

Für schnelle und einfache Bestimmungen von Analyten haben sich die sogenannten Trockentests bewährt. Bei ihnen befindet sich ein Reagenz oder eine Vielzahl von Reagenzien in getrockneter Form auf einem kapillaren Träger, der zur Durchführung des Tests mit der Probenflüssigkeit in Kontakt gebracht wird. Die Reagenzien lösen sich in der Flüssigkeit und ergeben ein für den Analyten charakteristisches Signal, beispielsweise eine Farbänderung, anhand derer dann eine Auswertung vorgenommen werden kann. Bei einfachen Tests ist es manchmal möglich, die kapillaren, reagenzienhaltigen Träger auf einem einzigen Testelement anzuordnen, welches dann so in die Flüssigkeit eingetaucht wird, daß alle Träger von der Flüssigkeit benetzt werden. Ein Beispiel für solche Testelemente sind Harnteststreifen, die Testfelder für mehrere Analyten, z. B. Leukozyten, Dichte, pH u.ä. enthalten.

Eine so einfache Vorgehensweise durch einmaliges Eintauchen der Testfelder ist jedoch beispielsweise für immunologische Bestimmungen von Analyten, wie Antigene, Haptene und Antikörper nicht möglich, da diese Bestimmungen Prozesse mit mehrstufiger Reaktionsführung sind. Dabei durchläuft die den Analyten enthaltende Flüssigkeit eine Teststrecke mit mehreren Zonen, auf der ein Austausch der verschiedenen Reagenzien zwischen der Flüssigkeit und den Testfeldern erfolgt. In einer Zone gegen Ende der Teststrecke kann ein für die Anwesenheit des Analyten charakteristisches Signal erhalten und ausgewertet werden.

In der EP-A-0 467 165 wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung mehrerer Analyten aus einer pastösen Probe, z. B. von Stuhl, vorgeschlagen. Die Vorrichtung enthält ein Elu-

tionsmittelaufgabefeld und mehrere Eluattransfermittel, die den Fluidkontakt mit Teststreifen für die gewünschten Bestimmungen sicherstellen. Zwischen dem Elutionsmittelaufgabefeld und den Eluattransfermitteln liegt ein Bereich zur Aufgabe der pastösen Probe. Zwischen dem Elutionsmittelaufgabefeld und dem Probenaufgabebereich liegt eine Transportstrecke für das reine Elutionsmittel, welche so angelegt ist, daß der Elutionsmittelstrom durch die Probe stark verlangsamt ist, um eine effektive Elution der relativ heterogenen festen Probe zu erreichen. Zunächst wird das reine Elutionsmittel auf dieses Elutionsmittelaufgabefeld gegeben und von dort ohne Änderung der Inhaltsstoffe bis zum Probenaufgabebereich transportiert. Nach Elution des Analyten aus der Probe im Probenaufgabebereich durchströmt das nun analythaltige Eluat eine sich in Richtung auf die Testträger verbreiternde Transportzone, in der die Transportstrecken nicht voneinander getrennt sind. Das in der EP-A-0 467 165 beschriebene Verfahren hat den Nachteil, daß die verschiedenen Teststreifen und somit auch Reagenzien zu unterschiedlichen Zeiten mit dem Eluat in Kontakt kommen und somit in manchen Fällen für gleiche Teststreifen an verschiedenen Eluattransfermitteln verschiedene Testergebnisse erhalten werden. Insbesondere für eine quantitative Auswertung von Analysen kann dies nachteilhaft sein. Außerdem verstärken sich die Probleme mit steigender Anzahl von Eluattransfermitteln.

Aufgabe der Erfindung war es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung von in einer Flüssigkeit enthaltenen Analyten bereitzustellen, welches eine im wesentlichen gleichzeitige, an verschiedenen Entnahmestellen gleichmäßige Bestimmung der Analyten auf mehreren Testelementen ermöglicht. Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Bestimmung von Analyten enthaltend

- einen Probenaufgabepunkt,
- mehrere getrennte Probenentnahmezonen, die durch jeweils eine Transportstrecke mit dem Probenaufgabepunkt verbunden sind,
- mehrere Testelemente zur Einzelbestimmung von Analyten,

wobei auf mindestens einer der Transportstrecken eine Verzögerungszone vorgesehen ist, sowie eine zur Ausführung des Verfahrens geeignete Vorrichtung.

Analyten des erfindungsgemäßen Verfahrens sind vor allem Bestandteile von Körperflüssigkeiten, wie von Harn, Blut, Serum, Speichel, Schweiß oder Plasma oder davon abgeleitete (z. B. mit Wasser, Puffer oder Alkoholen verdünnte) Flüssigkeiten oder andere Flüssigkeiten, wie z. B. Lösungen von Pulvern, die auf Drogengehalt geprüft werden sollen.

Bevorzugte Körperflüssigkeit ist Harn. Bevorzugte Analyten sind gelöste chemische Stoffe, de-

ren Anwesenheit oder Abwesenheit oder Konzentration in der jeweiligen Körperflüssigkeit ein Hinweis auf eine Erkrankung oder einen Körperzustand darstellt. Besonders bevorzugt sind Analyten, die immunologisch nachweisbar sind, also Hapten, Antigene oder Antikörper, jedoch auch Nukleinsäuren und andere biospezifisch nachweisbare Stoffe. Bevorzugte Analyten im Harn sind Drogen, wie Cocain, Cannabis (Haschisch) oder Opiate (Heroin), oder Nierenparameter wie Albumin, 1M, β -NAG.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist mindestens 4 Zonen auf, die miteinander kapillaraktiv verbunden sind nämlich 2 oder mehr Transportzonen und 2 oder mehr Probenentnahmezonen. Außerdem enthält sie einen Probenaufgabepunkt.

Der Probenaufgabepunkt liegt bevorzugt auf einem gegenüber der Probenflüssigkeit chemisch inerten kapillaren Vlies oder Gewebe. Er ist bevorzugt durch entsprechende Kennzeichnung, z. B. durch Aufbringen von sichtbaren Zeichen wie Kreisen, Kreuzen, Pfeilen oder ähnlichem oder durch konstruktive Abtrennung, z. B. durch Abdecken des den Aufgabepunkt umgebenden Vlieses festgelegt.

Die Transportzonen erstrecken sich von dem Probenaufgabepunkt bis zu den Probenentnahmezonen. Bevorzugt enthält eine erfindungsgemäße Vorrichtung so viele Transportzonen wie Probeentnahmezonen, wobei die Transportzonen zumindest in der Nähe der Probenentnahmezonen voneinander räumlich getrennt sind, sodaß keine Flüssigkeit von einer Transportstrecke auf eine andere übertreten kann. Die Transportzonen sind aus kapillarem Material, insbesondere einen gegenüber der Probenflüssigkeit chemisch inerten kapillaren Vlies oder Gewebe aufgebaut. Als Transportzone wird im Folgenden eine Fläche verstanden, auf der sich ein flaches, zur Flüssigkeitsaufnahme fähiges Material erstreckt. Dieses Material hat eine Dicke, die geringer ist als die Breite und Länge der Fläche. Die Probenflüssigkeit durchfließt die Länge der Transportzone. Die Transportzonen sind untereinander entweder räumlich getrennt oder ihre Grenzen gegeneinander sind dadurch gegeben, daß sich Segmente der Flüssigkeitsvolumina innerhalb der Transportzonen auf die zugehörige Probenentnahmezonen hinbewegen.

Als Probenentnahmezonen wird ein ebenfalls kapillaraktiver Bereich der Vorrichtung verstanden, der mit einem Testelement in einer einen Flüssigkeitskontakt ermöglichenden Anordnung steht oder gebracht werden kann. Sobald die Probenentnahmezonen Flüssigkeit aus der Transportzone erhält, kann ein Übertritt der Flüssigkeit auf das angrenzende Testelement erfolgen.

Durch das Saugvolumen der Transportzonen und der Probenentnahmezonen wird ein kapillares Volumen definiert. Dieses Volumen ist kleiner oder

höchstens gleich groß wie das Volumen der aufgegebenen Probenflüssigkeit. Besonders bevorzugt ist das Volumen der aufgegebenen Flüssigkeit soviel größer als das kapillare Volumen, wie es dem zusätzlichen Saugvolumen der an die Probeentnahmezonen angrenzenden Testelemente entspricht.

Die Strecken, welche ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen zwischen dem Probenaufgabepunkt und der Probenentnahmezonen zurücklegt, werden im folgenden als Transportstrecken bezeichnet. Auf diesen Transportstrecken wird die aufgegebene Probenflüssigkeit zumindest im Hinblick auf die Analyten nicht verändert.

Als kapillaraktives Material eignen sich insbesondere Vliese aus Synthesefasern (z. B. Polyester), denen gewünschtenfalls Zellulosefasern beigemischt sein können. Solche Materialien sind für die Konstruktion von Teststreifen bestens bekannt. Die Vliese sind bevorzugt zwischen 0,35 und 1,5 mm dick.

Wesentlich für die Erfindung ist, daß auf mindestens einer der Transportstrecken eine Verzögerungszone vorgesehen ist. Bevorzugt befindet sich die Verzögerungszone in der Transportzone. Die Verzögerungszone bewirkt, daß der Flüssigkeitsstrom nicht mehr so schnell vom Probenaufgabepunkt zu mindestens einer Probenentnahmezonen gelangt, wie ohne die Verzögerungszone. Eine erste Möglichkeit, die Verzögerung zu bewirken, besteht darin, die Transportstrecken, die zu den unterschiedlichen Probenentnahmezonen führen, gleich lang zu machen. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die Flächen der Transportzonen gleich groß zu machen. Zur Erreichung gleich langer Transportstrecken muß ggf. eine oder mehrere Transportstrecken verglichen mit der kürzesten Verbindung zwischen Probenaufgabepunkt und Probenentnahmezonen verlängert werden oder eine oder mehrere Hydrophobsperrn eingebracht werden. Zur Realisierung gleicher Volumina sind prinzipiell folgende Maßnahmen geeignet:

1. (horizontale) Vergrößerung der Breite des Materials der Transportzone an mindestens einer Stelle im Vergleich zu einer anderen Transportzone,
2. (vertikale) Verengung der Dicke des Materials der Transportzone an mindestens einer Stelle verglichen mit einer anderen Transportzone,
3. Verringerung des Durchflußquerschnitts auf der Transportstrecke durch Zusammendrücken des Materials der Transportzone an mindestens einer Stelle mit einer anderen Transportzone.

Diese Maßnahmen können auch miteinander kombiniert werden.

Insbesondere wenn es nicht möglich ist (z. B. wenn sehr viele Probenentnahmezonen vorhanden sind) die gewünschte Verzögerung durch Verwendung gleich großer Volumina sicherzustellen, emp-

fiehl es sich, den Durchflussquerschnitt auf einer oder mehreren Transportstrecken zu verringern oder Hydrophobsperrern aufzubringen.

Je kürzer die kürzeste Verbindung zwischen Probenaufgabepunkt und Probenentnahmezone ist, desto größer muß die bewirkte Verzögerung sein. Sind die kürzesten Verbindungen zwischen verschiedenen Probenentnahmezonen und der Probenaufgabepunkt gleich groß, so müssen die bewirkten Verzögerungen auf allen Transportstrecken auch ungefähr gleich groß sein.

Als Testelement wird ein Mittel zum Nachweis der Anwesenheit oder der Menge eines Analyten verstanden, wobei die bevorzugten Elemente nach Art der Teststreifen aufgebaut sind. Das heißt, sie besitzen eine Trägerfolie, auf welcher saugfähige Materialien befestigt sind, auf welche die zum Nachweis erforderlichen Reagenzien aufgebracht sind. Ein solches Testelement ist beispielsweise beschrieben in der EP-A-0 374 684. Wenn ein solches Testelement in Kontakt mit der Probenentnahmezone gebracht wird, geschieht dies bevorzugt über eine Zone des Testelementes, welches noch keine Reagenzien enthält. Für den Fall, daß ein Testträger gemäß EP-A-0 374 684 zur Bestimmung eines Analyten gemäß der erfindungsgemäßen Vorrichtung verwendet werden soll, wird die dort beschriebene Startzone 21 mit der Probenentnahmezone 3 der erfindungsgemäßen Vorrichtung in Kontakt gebracht. Für die simultane Bestimmung mehrerer Analyten werden so viele Testelemente mit den Probenentnahmezonen in Kontakt gebracht, wie Bestimmungen erforderlich sind.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist, daß durch die Verzögerungszonen eine Überschwemmung der Testelemente mit Probenflüssigkeit vermieden wird. Außerdem bewirkt die Gleichzeitigkeit des in Kontaktbringens der Testträger mit der Probenflüssigkeit, daß nicht einer der Reagenzträger mehr Flüssigkeit erhält als ein anderer. Da zur Durchführung verlässlicher Bestimmungen oft eine Ablesung eines Signals von dem Testelement innerhalb einer bestimmten Zeitspanne nach in Kontaktbringen des Testelementes mit der Probenflüssigkeit vorgenommen werden muß, ist das erfindungsgemäße gleichzeitige Antreffen der Flüssigkeitsfront an allen Probenentnahmestellen ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung. Das gleichzeitige Eintreffen der Flüssigkeit bewirkt außerdem, daß die Testelemente für verschiedene Analyten nicht unbedingt in einer auf die jeweilige Probenentnahmestelle abgerichteten Reihenfolge in die Vorrichtung eingebracht werden müssen, sondern daß sie untereinander vertauscht werden können. Dies spielt insbesondere bei Bestimmungen eine Rolle, bei denen die Benutzer selbst, je nach Bedarf, Nachweise durchführen können. Ein weiterer Vorteil der gleichmäßigen Benetzung ist es, daß

Testelemente zur Bestimmung mehrerer Analyten, je nach Bedarf, zu Profilen zusammengestellt werden können. So kann beispielsweise die erfindungsgemäße Vorrichtung durch Einsetzen entsprechender Testelemente entweder für die Erstellung eines Nierenfunktionsprofils, d. h. Bestimmung von mehreren für die Nierenfunktion charakteristischen Analyten, oder eines Drogenprofils, z. B. Bestimmung mehrerer gebräuchlicher Drogen (Drugs of Abuse), verwendet werden. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann daher in einer Form verkauft werden, bei der die Testelemente schon mit den Probenentnahmezonen verbunden sind, z. B. durch Einbezug der Testelemente in das Gehäuse, oder in einer Form, daß das Gehäuse mit der Probenaufgabezone, der Transportstrecke und der Probenentnahmezone als ein Teil und eine Anzahl von Testelementen in einem weiteren Behälter, der von demjenigen, der die Analyse durchführen möchte, in das Gehäuse eingesteckt werden können, verkauft werden.

Es haben sich zwei bevorzugte Ausführungsformen für die Vorrichtung herausgestellt. Bei der ersten Form sind die Probenentnahmezonen 4 im wesentlichen vollständig oder teilweise radial um den Probenaufgabepunkt 2 angeordnet (FIG 1). Im besonders bevorzugten Fall sind dann die kürzesten Verbindungsstrecken gleich lang. Die Transportstrecken können dann zunächst durch ein radialsymmetrisches kapillaraktives Vlies und dann parallel durch so viele Vliese gehen, wie Probenentnahmezonen vorhanden sind. Die letztgenannten Vliese sind so gestaltet, daß zwischen ihnen kein Flüssigkeitsstrom möglich ist. Sie können beispielsweise die Form von Stegen annehmen, die vom Rand des Probenaufgabevlieses bis zu den Probenentnahmezonen reichen. Bevorzugt überlappt das Material der Stege ein wenig mit dem Probenaufgabevlies, wodurch sich bei Zusammendrücken der Materialien an der Überlappungsstelle Stellen mit geringerem Durchflußquerschnitt ergeben, die als Verzögerungszone 7 wirken. Die Überlappungsstelle ist bevorzugt ca. 1 bis 2 mm breit. Im gezeigten Fall der FIG. 1 ist die Verzögerung auf allen Transportstrecken gleich groß. Für den Fall, daß die Probenflüssigkeit nicht exakt auf den Probenaufgabepunkt dosiert wird, wird die Flüssigkeit nach Erreichen der Verzögerungszone der kürzesten Transportstrecke zunächst bis zu den Verzögerungszonen der übrigen Transportstrecken fließen, bis der Kapillardruck an allen Verzögerungszonen gleich ist. Dann wird die Flüssigkeit durch alle Verzögerungszonen im wesentlichen gleichzeitig hindurchtreten. Da die anschließenden Teile der Transportstrecken gleich lang und gleich beschaffen sind, wird die Flüssigkeit die Testelemente gleichzeitig erreichen. Die von der Aufgabestelle entfernt liegenden Enden der Stege können

selbst schon die Probenentnahmezonen darstellen, oder es können dafür separate Vliese vorgesehen sein. Die Testelemente 5 stehen in kapillarem Kontakt mit den Probenentnahmezonen 4. In dieser Ausführungsform wird insbesondere einem Überfluten der Teststreifen vorgebeugt.

In FIG. 2 ist die Vorrichtung im Schnitt X - Y gezeigt.

In einer zweiten, besser handhabbaren Ausführungszone (FIG 3) liegen die Probenentnahmezonen 4 auf einer gedachten geraden Linie, sodaß alle Testelemente 5 im wesentlichen in dieselbe Richtung zeigen. In diesem Fall unterscheiden sich die Verzögerungszonen in ihrer Verzögerungswirkung, wenn die Probenentnahmezonen unterschiedlichen Abstand vom Probenaufgabepunkt 2 haben. Da sich Flüssigkeiten in uniformem kapillarkaktivem Material radial ausbreiten würden, käme ohne Verzögerungszone die Flüssigkeit an der der Probenaufgabepunkt am nächsten liegenden Probenentnahmestelle 4/I zuerst an und würde auf das Testelement übergehen. Auf dieser Transportstrecke muß daher die Verzögerung am stärksten sein. Je weiter die übrigen Probeentnahmestellen 4/II bzw. 4/III von der Probenaufgabestelle 2 entfernt sind, desto schwächer muß die Verzögerung sein. Auch hier laufen die Transportstrecken 3/I, 3/II bzw. 3/III bevorzugt teilweise durch Stege aus Vliesmaterial.

Die Materialien, aus denen die Transportzonen und die Probenentnahmezonen bestehen, befinden sich in einem Gehäuse. Dieses Gehäuse besitzt im Bereich des Probenaufgabepunkts eine Öffnung 9, sodaß die Probenflüssigkeit auf das Material unter dem Probenaufgabepunkt aufgegeben werden kann. Das Gehäuse weist ferner Öffnungen 6 im Bereich der Probenentnahmezonen auf, in welche die Testelemente eingeführt werden können, sodaß die Vliese oder Gewebe der Testelemente in Kontakt mit dem Material der Probenentnahmezonen kommen können. Als Material für das Gehäuse kann jedes probenflüssigkeitsundurchlässige Material eingesetzt werden, z. B. eines, welches aus einem Kunststoff oder einem gegen Feuchtigkeitsaufnahme imprägnierten Papier besteht.

Figur 4 zeigt, wie eine Verzögerung des Flüssigkeitsstroms vom Probenaufgabepunkt 2 zu den Probenentnahmezonen 4/I, 4/II und 4/III erreicht werden kann. Die gleichzeitige Benetzung der Probenentnahmezonen 4 wird dadurch erreicht, daß Strecke B nicht den kürzesten Transportweg der Flüssigkeit darstellt, sondern diesem gegenüber verlängert ist, so daß die Strecken A, B und C etwa gleich lang sind.

In Figur 5 ist gezeigt, wie eine für die gleichzeitige Benetzung der Probenentnahmestellen 4/I, 4/II und 4/III geeignete Form des kapillaraktiven Materials ermittelt werden kann. Die Flächen F1,

F2 und F3, die von Probenflüssigkeit auf dem Weg zu den einzelnen Probenentnahmestellen durchflossen werden, und die zwischen Probenaufgabepunkt und Probenentnahmezonen liegen, sollen dazu im wesentlichen gleich groß sein.

In Figur 6 ist das Material auf einem Transportweg gezeigt, bei dem eine Verzögerung des Flüssigkeitsstromes durch vertikale Verengung, in diesem Fall durch konstantes leichtes Zusammenpressen des Vliesmaterials erreicht wird. Der Druck kann durch gegenüber oder versetzt liegende Stege in Boden und/oder Deckenteil der Vorrichtung erzeugt werden. Die Höhe dieser Stege kann für eine unterschiedliche Transportverzögerung auf unterschiedlichen Transportstrecken benutzt werden.

In Figur 7 ist ein Querschnitt einer Transportstrecke gezeigt, bei der die beteiligten Materialien am Probenaufgabepunkt und der Probenentnahmezonen überlappen. Bei konstantem Abstand von Deckel- und Bodenteil der Vorrichtung wird eine pressende Überlappung erreicht, die wiederum eine Verzögerung bedingt. Der Effekt kann durch zusätzliche inerte Materialien verstärkt werden.

Im Falle einer Verzögerung durch Hydrophobsperrern sind prinzipiell mindestens zwei Möglichkeiten denkbar. Die Imprägnierung eines von der Flüssigkeit zu durchquerenden saugfähigen Materials mit einer temporär oder dauerhaft hydrophobisierenden Substanz (z.B. Nadelimprägnierung 5 mm breit mit 3%iger Mowiol/Polyvinylalkohollösung) verlangsamt den Flüssigkeitsstrom. In einer zweiten Möglichkeit kann ein Material mit höherer Hydrophobizität (z. B. ein Papier oder eine Membran) in die Transportstrecke eingebaut werden. Derartige Hydrophobsperrern können an beliebiger Stelle zwischen Probenauftragszone und erster Reagenzzone im Teststreifen integriert sein.

In einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Bestimmung mehrerer in einer Probenflüssigkeit enthaltene Analyten wird die Probenflüssigkeit auf einem einzigen Probenaufgabepunkt aufgegeben. Dies kann beispielsweise durch Pipettieren oder Auftröpfeln der Flüssigkeit geschehen. Bevorzugt wird ungefähr so viel oder etwas mehr Flüssigkeit aufgegeben, als die gesamte Vorrichtung kapillarkaktives Volumen aufweist. Durch kapillaren Transport wandert die Flüssigkeit über die Transportstrecken zu mehreren Probenentnahmezonen. Durch Verzögerung des Flüssigkeitstransports auf den Transportstrecken, die dem Probenaufgabepunkt am nächsten liegen, wird eine gleichzeitige Benetzung der Testelemente erreicht.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel

Aus einem Papier TI 532 (Firma Binzer) wird ein Stück Papier mit den Konturen 10 der Figur 3 ausgeschnitten. Dieses Papierstück wird in eine mittels Spritzguß aus Polystyrol hergestellte Gehäusehälfte 8, welche Aussparungen für die Kontur des Papiers sowie der Teststreifen 5 enthält, eingelegt. Anschließend werden die Teststreifen 5 (beispielsweise Mikral®-Teststreifen von Boehringer Mannheim GmbH) so eingelegt, daß das Startvlies oder das erste Vlies auf dem sich Reagenzien befinden, mit den Probeentnahmezonen 4 in direktem Kontakt stehen. Danach wird eine zweite Gehäusehälfte, die keine Aussparungen für das Papier bzw. die Teststreifen enthält, die aber in der Umgebung des Probenaufgabepunkts 2 eine Ausnehmung hat, durch die Probenflüssigkeit auf den Probenaufgabepunkt aufgegeben werden kann, aufgeklebt. Die gesamte Vorrichtung hat eine Länge von ca. 15 cm, eine Breite von 7 cm und eine Dicke von 0,5 cm.

Zur Durchführung eines Tests auf mehrere Analyten in einer Probe werden ca. 10 ml Urin auf den Probenaufgabepunkt aufpipettiert. Nach einer vorgegebenen Zeit, die von den Reagenzien der eingesteckten Teststreifen abhängt, wird die zu diesem Zeitpunkt entwickelte Farbe mit einer Vergleichsskala verglichen und daraus einen Wert für die Anwesenheit oder Menge des Analyten entnommen.

Sofern nur 2-3 ml Probenflüssigkeit zur Verfügung stehen, sollten die Dimensionen des kapillaraktiven Materials ungefähr halbiert werden.

Dieselbe Vorschrift kann auch für die Herstellung und Verwendung der in Figur 1 und 2 gezeigten Vorrichtung eingesetzt werden.

Bezugszeichenliste

1	erfindungsgemäße Vorrichtung
2	Probenaufgabepunkt
3	Transportstrecke
4	Probenentnahmezone
5	Testelement
6	Ausnehmung für Testelement
7	Verzögerungszone
4/I, 4/II, 4/III	Probenentnahmezonen
8	Gehäuse
9	Gehäuseöffnung
10	Kontur des kapillaraktiven Vlieses
F1, F2, F3	Flächen des kapillaraktiven Materials zwischen 2 und 4

Patentansprüche

- Verfahren zur Bestimmung mehrerer in einer Probenflüssigkeit enthaltener Analyten mit Hilfe einer mehrzonigen Vorrichtung
 - durch Aufgabe der Flüssigkeit auf einen einzigen Probenaufgabepunkt;
 - kapillarer Transport der Flüssigkeit zu mehreren Probenentnahmezonen über mehrere Transportstrecken, wobei mindestens eine der Transportstrecken eine Verzögerungszone enthält; und
 - Aufgabe der Flüssigkeit an den Probenentnahmezonen auf Testelemente, welche Reagenzien zur Bestimmung der Analyten enthalten.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Flüssigkeitstransport bis zum Erreichen der Reagenzien auf den Testelementen ohne Stillstand erfolgt.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit die Reagenzien auf verschiedenen Testelementen zur im wesentlichen gleichen Zeit erreicht.
- Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten enthaltend
 - einen Probenaufgabepunkt,
 - mehrere getrennte Probenentnahmezonen, die durch jeweils eine kapillare Transportstrecke mit dem Probenaufgabepunkt verbunden sind,
 - mehrere Testelemente zur Einzelbestimmung von Analyten,
 dadurch gekennzeichnet, daß auf mindestens einer der Transportstrecken eine Verzögerungszone vorgesehen ist.
- Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportstrecken gleich lang sind.
- Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportstrecken radial angeordnet sind.
- Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportstrecken ungleich lang sind.
- Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Querschnitt der Transportstrecke im Bereich der Verzögerungszone gegenüber der Transportstrecke ohne Verzögerungszone verkleinert ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verzögerungszone ein flüssigkeitstransportverzögerndes Material enthält.
10. Verwendung von Verzögerungszonen zur gleichzeitigen Benetzung von Testelementen mit einer Probenflüssigkeit.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

7

FIG 1

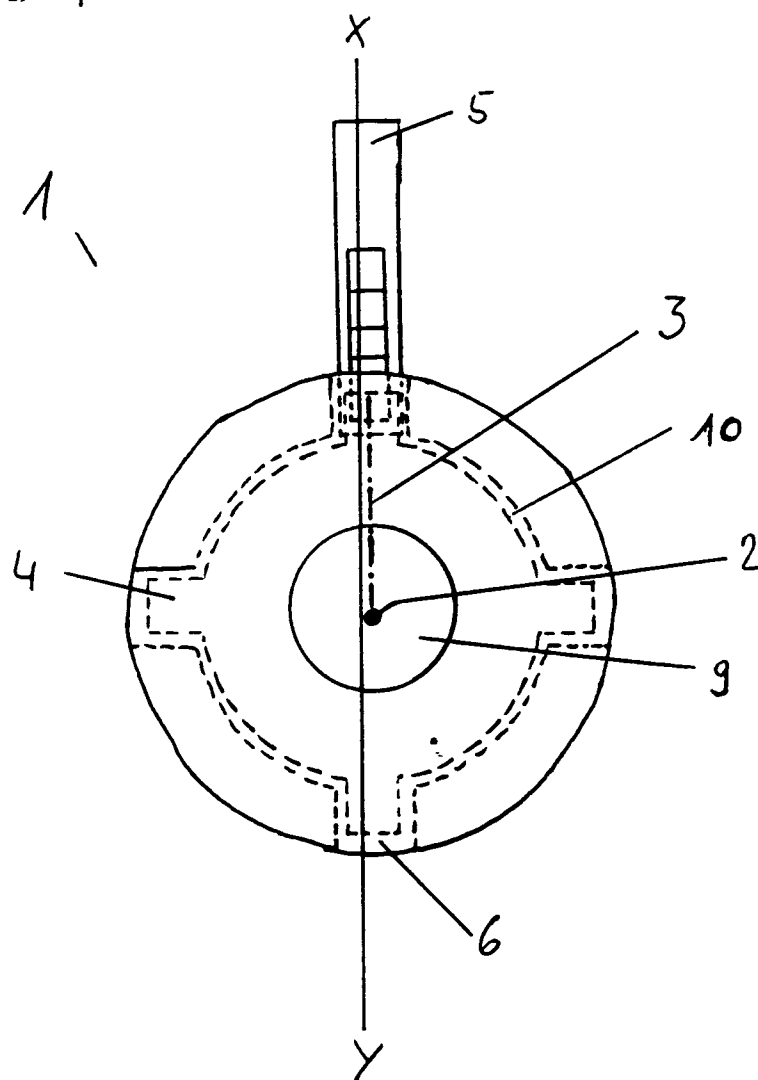


FIG 2

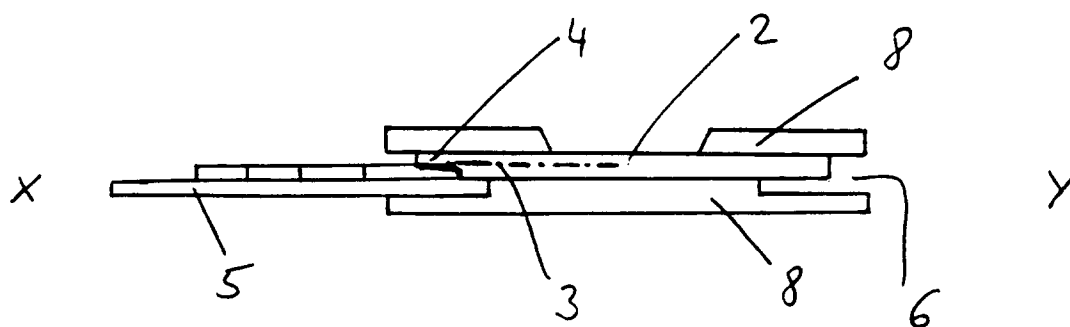


FIG 3

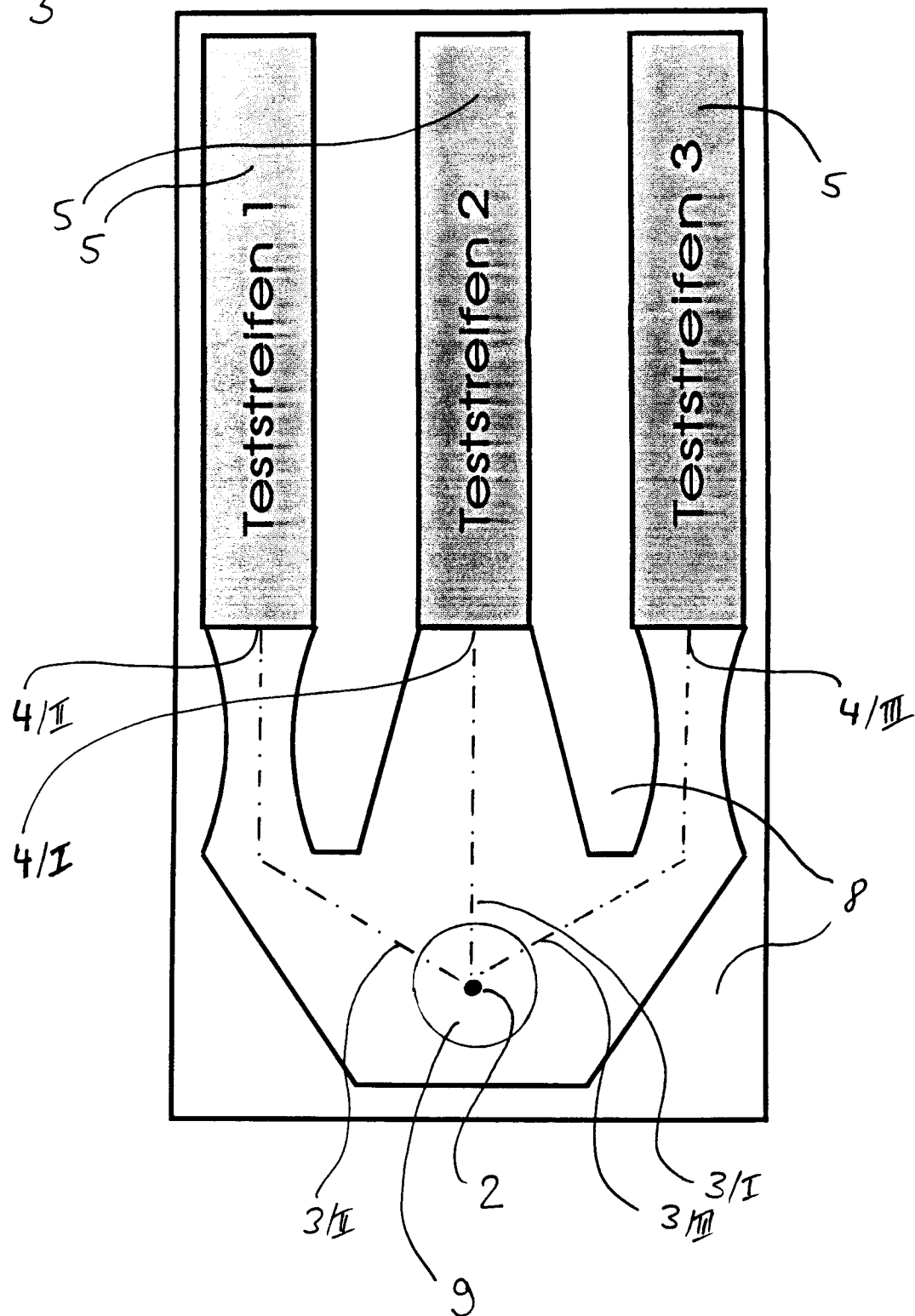


FIG 4

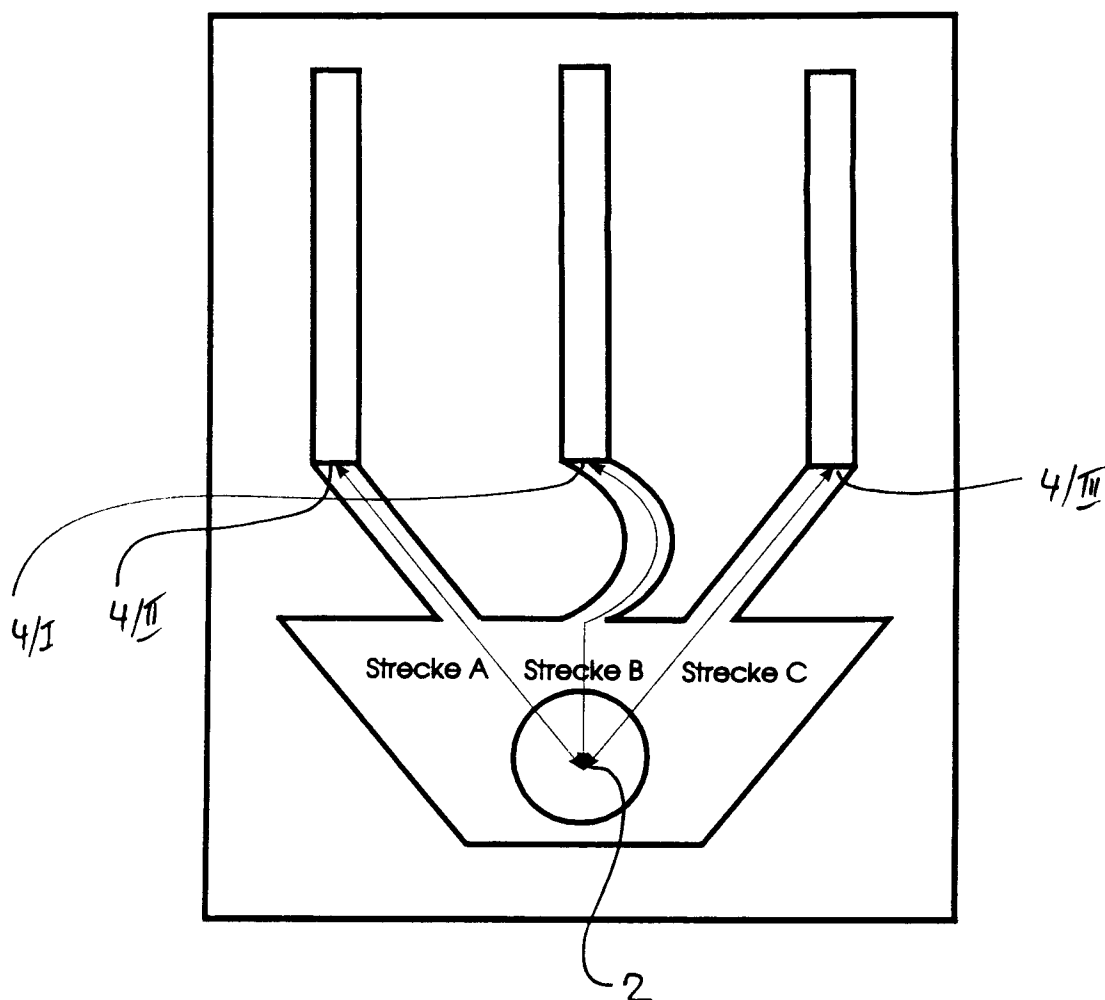
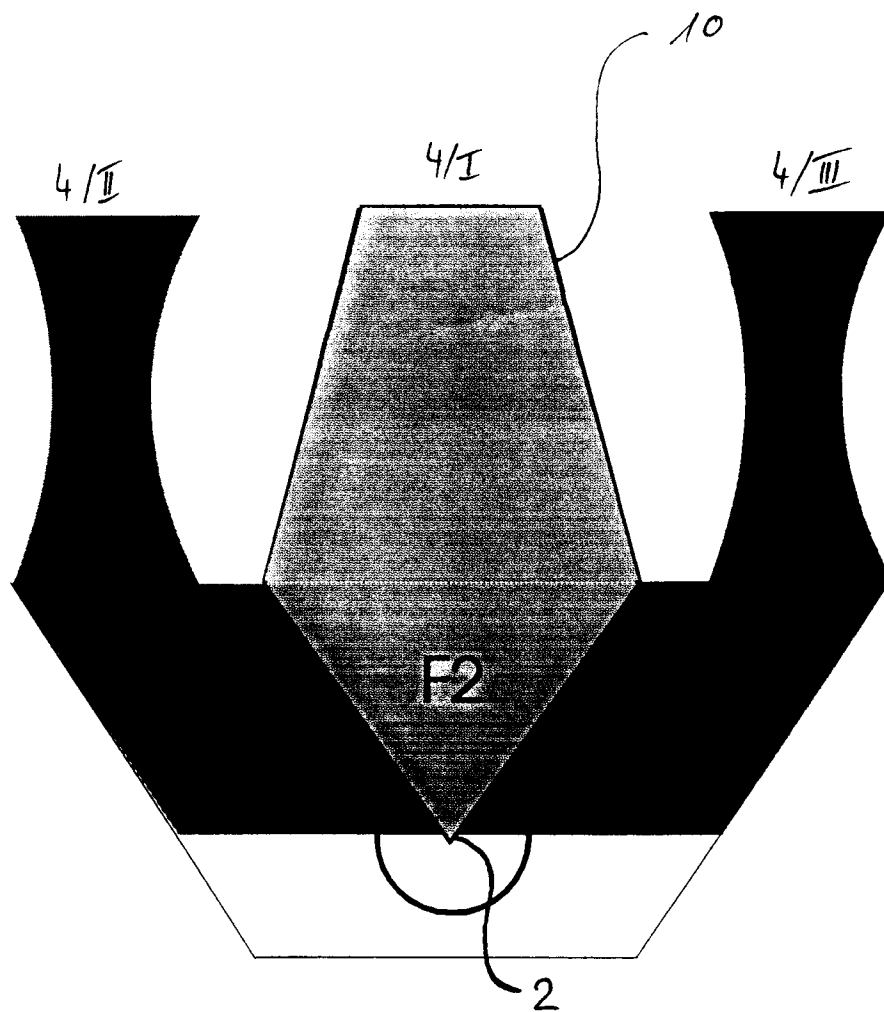


FIG 5



Fläche F1 = Fläche F2 = Fläche F3

FIG 7

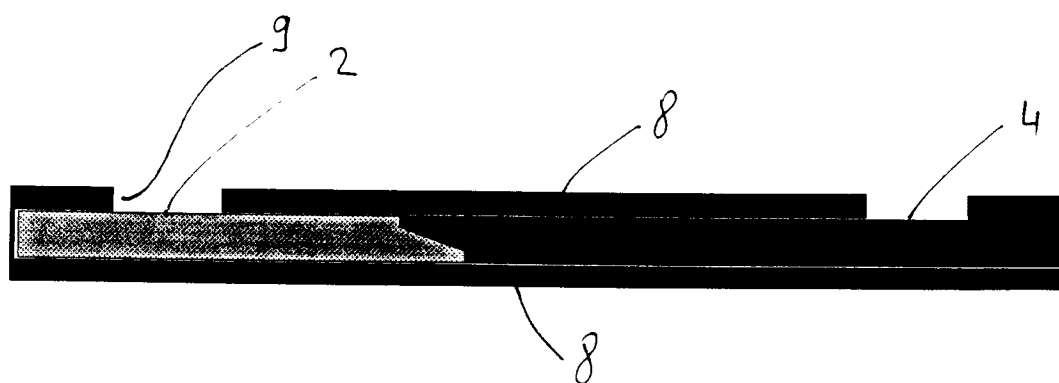
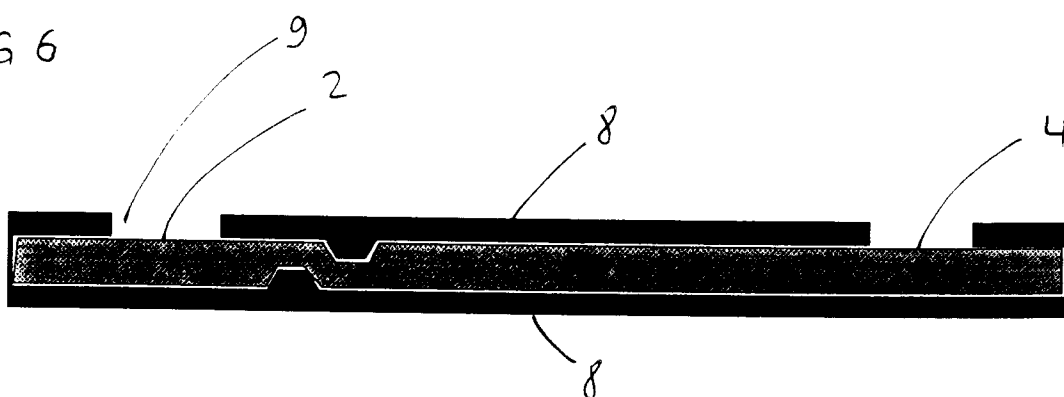


FIG 6





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 0708

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X Y	EP-A-0 034 049 (EASTMAN KODAK COMPANY) * Seite 10, Zeile 16 - Seite 14, Zeile 29; Abbildungen *	1-8,10 9	B01L3/00
Y	WO-A-90 11519 (BUNCE ET AL.) * Seite 12, Zeile 1 - Zeile 31 *	9	
Y	WO-A-88 07666 (CARDIOVASCULAR DIAGNOSTICS INC) * Seite 61, Zeile 1 - Zeile 26; Abbildung 42 * * Seite 68, Zeile 13 - Seite 69, Zeile 7; Abbildung 63 * * Seite 71, Zeile 12 - Zeile 21 *	1,2,4,5, 10	
Y	WO-A-81 00302 (EASTMAN KODAK COMPANY) * Seite 4, Zeile 20 - Seite 7, Zeile 27 * * Seite 14, Zeile 11 - Seite 15, Zeile 19 *	1,2,4,5, 10	
A	US-A-5 149 505 (ENGLISH ET AL.) * Zusammenfassung; Abbildungen 3,5-7 *	1,3-6,10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) B01L
A	WO-A-90 11830 (ARES-SERONO RESEARCH & DEVELOPMENT) * Zusammenfassung; Abbildungen *	1,3-6,10	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13. Oktober 1994	Prüfer Bindon, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			