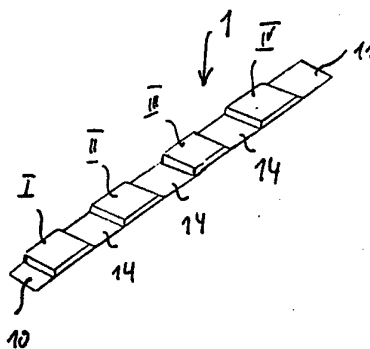




<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b>  <b>G01N 33/84, 33/52</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/00767</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Januar 1994 (06.01.94)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP93/01581 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. Juni 1993 (22.06.93)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 20 046.6 22. Juni 1992 (22.06.92) DE	<b>(74) Anwalt:</b> MÜLLER-GERBES, Margot; Friedrich-Breuer-Str. 112, D-5300 Bonn 3 (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> WILDMEISTER, Wolfgang [DE/DE]; Gustav-Fünders-Weg 3, D-4150 Krefeld-Forstwald (DE).  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> WILLMEN, Gottfried [DE/DE]; Königsstr. 19, D-4152 Kempen St. Hubert (DE). HANFLAND-SCHMIDT, Maria [DE/DE]; Nettesheimstr. 8, D-4172 Straelen (DE).		

**(54) Title:** METHOD AND TEST REAGENT FOR THE DETERMINATION OF IODINE IN URINE

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN UND TESTMITTEL ZUR BESTIMMUNG VON JOD IM URIN



**(57) Abstract**

The invention concerns a method and test reagent for the determination of iodine in urine using starch as indicator. The iodine concentration of a urine sample is first increased by a known amount by addition of a pre-determined quantity of iodine, the amount of iodine added being smaller than the smallest reliably measurable amount of iodine which, by virtue of the colour change it produces, can demonstrate the presence of iodine, but the amount added being large enough to form, together with the iodine originally contained in the urine, a reliably measurable amount of iodine. The minimum amount of iodine originally contained in the urine sample can be determined from the difference between the smallest reliably measurable amount of iodine and the known amount of iodine added to increase the iodine concentration.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und Testmittel zur Bestimmung von Jod im Urin mittels einer Stärke als Indikator, bei dem die Jodkonzentration einer Urinprobe, definiert mittels einer vorher bestimmten Zugabemenge Jod, erhöht wird, wobei die der Erhöhung der Konzentration dienende definierte Zugabemenge Jod kleiner als die wirksame Nachweismenge Jod ist, die durch ihre Farbänderung die Gegenwart von Jod anzuzeigen vermag, jedoch so groß ist, daß sie zusammen mit der im Urin originär enthaltenen Jodmenge die Bildung einer wirksamen Nachweismenge Jod erwarten läßt und aus der Differenz der wirksamen Nachweismenge Jod und der der Erhöhung dienenden definierten Zugabemenge Jod, die mindestens in der Urinprobe enthaltene originäre Mengen Jod ermittelt werden kann.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

1

**Beschreibung**

5

**Verfahren und Testmittel  
zur Bestimmung von Jod im Urin**

10

Für die Kontrolle der Jodbelastung oder der Jodversorgung der Schilddrüse steht keine Screening-Methode für die Jodidmessung im Urin zur Verfügung. Bekannt ist die Bestimmung der Harn-Jodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode nach Wawschinek, siehe Berichte der ÖGKC, Jahrgang 8, 1985, 13-15 oder die Bestimmung des Jods im Harn mit Hilfe einer Jod-sensitiven Elektrode (ISE Orion Research Model 54/53A). Die beiden vorgenannten Methoden zum Nachweis von Jod im Urin beruhen auf aufwendigen chemisch-physikalischen Reaktionen, die eine intensive Aufbereitung des Urins vor der Messung voraussetzen, wie Veraschung, und mit einem hohen Personalaufwand und Geräteinsatz verbunden sind.

Beispielsweise aus Römpps Chemie Lexikon, 8. Auflage, Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart, 1983, S. 1916-1917 ist es bekannt, daß für elementares Jod die Bildung einer intensiv blau gefärbten Einschlußverbindung mit Stärke, der Jodstärke, charakteristisch ist, die in der sogenannten Jodometrie ausgenutzt wird. Als Indikator wird hierbei eine Stärkelösung verwendet, in der die Stärke mit Jodionen eine tiefblaue oder purpurfarbige Additionsverbindung bildet. Ebenso können Amylose oder Amylopectin, beides Komponenten von Stärke, Dextrin, alpha-Naphthaflavon, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Glycogen, Natriumstärkeglycolat oder andere Polysaccharide, die eine zufriedenstellende Farbreaktion mit Jod liefern, als Indikator benutzt werden. Die Indikatormenge sollte

35

-2-

1 vorzugsweise im Überschuß gegenüber der Gesamtmenge an  
potentiell verfügbarem Jod vorliegen, um sicherzustellen, daß  
das gesamte Jod unter Bildung des stark gefärbten  
Jod-Indikatorkomplexes, insbesondere des Jod-Stärkekomplexes,  
5 verbraucht wird. Auch partiell abgebaute Stärke, die  
sogenannten löslichen Stärken sind als Indikator geeignet und  
rufen eine Blaufärbung mit Jod hervor.

Aus der US-PS 3,592,604 ist ein Indikator auf Basis von  
10 2-(p-dimethylaminstyryl)-1-methyl-chinolinchlorid zur  
qualitativen und quantitativen Bestimmung von Jod in  
Körperflüssigkeiten bekannt.

Aus der DE-OS 27 02 434 ist es bereits bekannt, zur Bestimmung  
15 der Gegenwart von Harnsäure oder eines anderen durch Jod  
oxidierbaren Materials in einer Flüssigkeit unter alkalischen  
Bedingungen einen wasseraktivierbaren Jodgenerator zur  
in situ Bildung einer wirksamen Menge an freiem Jod und einem  
Indikator, insbesondere Stärke, zur Anzeige der Gegenwart von  
20 Jod zu verwenden. Hierbei enthält der Jodgenerator eine  
Verbindung, die Jod in einer starken kovalenten Bindung enthält  
und eine ausreichende Menge einer Säure, um das gesamte Jod aus  
der Verbindung freizusetzen, so daß es zusammen mit dem  
Indikator eine Farbänderung bewirkt, und bei Gegenwart von  
25 Harnsäure eine Reaktion des Jod mit der Harnsäure eintritt, die  
zu einem Abbau der Farbänderung führt, so daß die Farbänderung  
entsprechend der Konzentration an Harnsäure bis hin zur  
Farblosigkeit wieder abgebaut wird.

30 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gegenüber den  
bekannten Methoden zum Nachweis von Jod im Urin vereinfachte  
Methode und Mittel vorzuschlagen, das in der Arztpraxis, Klinik  
und im Hausgebrauch ohne Geräteaufwand einfach durchzuführen  
ist.

35 Die Erfindung nutzt die bekannte Tatsache, daß Jod und Stärke  
in Lösung eine chemische Farbreaktion auslösen. Hier stellt  
sich jedoch das Problem, daß die Jodkonzentrationen im Urin

1 außerordentlich gering sind und mindestens eine Zehnerpotenz  
kleiner sind als die für eine Farbänderung des Indikators  
Stärke notwendige wirksame Menge Jod, die auch als  
Nachweismenge bezeichnet wird. Hier setzt nun die Erfindung  
5 ein. Das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung der  
Gegenwart von Jod im Urin mittels einer Stärke als Indikator  
zeichnet sich dadurch aus, daß die Jodkonzentration einer  
Urinprobe, definiert mittels einer vorher bestimmten  
Zugabemenge, erhöht wird, wobei die der Erhöhung der  
10 Konzentration dienende definierte Zugabemenge Jod kleiner als  
die wirksame Nachweismenge Jod ist, jedoch so groß ist, daß sie  
zusammen mit der im Urin originär enthaltenen Jodmenge die  
Bildung einer wirksamen Nachweismenge Jod erwarten läßt und aus  
der Differenz der wirksamen Nachweismenge Jod und der der  
15 Erhöhung dienenden definierten Zugabemenge Jod, die mindestens  
in der Urinprobe enthaltene originäre Menge Jod ermittelt  
werden kann.

Erfindungsgemäß wird die Empfindlichkeit, d.h. die  
20 Ansprechbarkeit für die Testreaktion Jod und Stärke durch eine  
definierte Erhöhung der Jodkonzentration in der Probe erhöht.  
Dies entspricht einer Vorbeladung mit Jod, die zum Messen bzw.  
Erfassen des Jodgehaltes bzw. der Gegenwart von Jod im Urin  
eingesetzt wird. Die vorgegebene Jodkonzentration ist so  
25 gewählt, daß sie mit Sicherheit unterhalb der  
Nachweiskonzentration von Jod zum Auslösen einer Farbreaktion  
mit Stärke liegt. Die Differenz zwischen der für den Nachweis  
bzw. das Auslösen der Farbreaktion erforderlichen Jodmenge und  
der Zugabemenge Jod für die vorzugebende und damit bekannte  
30 Jodkonzentration entspricht einer Menge von Jod bzw.  
Jodkonzentration, die durch die originär in dem zu messenden  
Urin enthaltene Jodmenge bzw. Jodkonzentration erwartungsgemäß  
aufgefüllt wird, um aus vorgegebener Zugabemenge Jod und  
originärer aus der Urinprobe erhaltener Jodmenge die  
35 Nachweismenge Jod zum Auslösen der chemischen Farbreaktion mit  
Stärke zu bilden bzw. zu überschreiten. Hierbei ist es möglich,  
unterschiedliche Zugabemengen an Jod vorzugeben, so daß  
unterschiedliche Differenzjodmengen zum Erreichen der

1 Nachweismengen an Jod für die Auslösung der Farbreaktion  
erforderlich sind, so daß neben qualitativer Aussage über die  
Gegenwart von Jod auch semi-quantitative Aussagen über einen  
genaueren Jodgehalt der Urinprobe erhältlich sind. Bei Vorgabe  
5 beispielsweise von drei unterschiedlichen Zugabemengen an Jod  
für die einzelnen Messungen, kann die in der Urinprobe  
enthaltene originäre Jodmenge beispielsweise zwischen zwei  
Bereichen mit unterschiedlichen vorgegebenen Jodkonzentrationen  
eingeordnet werden, bei denen die eine Messung noch keine  
10 Farbreaktion und die andere bereits eine Farbreaktion auslöst.

Die Nachweismenge Jod ist dabei zu bestimmen am eingesetzten  
Indikator, das ist erfindungsgemäß bevorzugt ein z.B. mit einer  
gesättigten Lösung von Stärke im Überschuß mit Stärke  
15 imprägnierter und getrockneter Indikatorträger.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung eines Testmittels zur  
Bestimmung der Gegenwart von Jod im Urin, auch unter Benutzung  
des erfindungsgemäßen Verfahren, zeichnet sich dadurch aus, daß  
20 es als Indikator Stärke im Überschuß und eine definierte als  
Zugabemenge bezeichnete Menge Jod enthält, wobei die  
Zugabemenge Jod kleiner als die wirksame Nachweismenge Jod ist,  
die eine Farbänderung der vorhandenen Stärke bewirkt und so  
groß bemessen ist, daß sie zusammen mit der im Urin originär  
25 enthaltenen Menge Jod die Bildung einer für eine Farbänderung  
der Stärke auslösenden wirksamen Nachweismenge Jod erwarten  
läßt.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des Testmittels sind den  
30 Unteransprüchen 3 bis 12 entnehmbar.

Die Erfindung ermöglicht den Nachweis von Jod im Urin mit sehr  
einfacher Meßtechnik ohne Geräteaufwand und ohne  
Personalaufwand bei Benutzung von Testmitteln mit definierten  
35 vorgegebenen Jodkonzentrationen, die zum einen einen  
qualitativen Nachweis von Jod unmittelbar ermöglichen und die  
zum anderen semi-quantitative Aussagen über den Jodgehalt der  
Urinprobe ermöglichen, und zwar einerseits je nach Vorgabe über

1 Jodmangel bis hin zur Jodhyperkontamination im Urin. Durch die  
erfindungsgemäße Vorbeladung der zu messenden Lösung, hier  
Urin, mit zusätzlichem Jod, ist es möglich, die  
Anschwelle des Indikators Stärke auch mit Urin zu  
5 erreichen, obwohl dessen originärer Jodgehalt allein niemals  
ausreicht, um die Jod-Stärke-Farbreaktion auszulösen.

In Weiterbildung der Erfindung wird vorgeschlagen, die  
Testmittel so auszubilden, daß ein Testmittel mindestens zwei  
10 Testfelder oder auch mehr mit unterschiedlicher vorgegebener  
Jodkonzentration aufweist, so daß gleichzeitig neben dem  
qualitativen Nachweis von Jod auch eine semi-quantitative  
Aussage über den genaueren Jodgehalt der Urinprobe erhalten  
wird, je nachdem welche Testfelder einen Farbumschlag, eine  
15 Farbreaktion auslösen, der das optische Meßsignal bildet.

Bevorzugt werden absorbierende oder saugfähige Materialien mit  
dem Indikator bzw. der vorzugebenden Jodmenge imprägniert,  
insbesondere voneinander getrennt, d.h. ein Material mit  
20 Indikator und ein weiteres Material mit Jod. Das absorbierende  
Material für den Indikator bzw. das Jod sollte inert und  
farblos sein und nicht mit den Komponenten des  
Untersuchungssystems und Meßsystems reagieren. Als  
absorbierendes Material kommt beispielsweise Cellulose,  
25 Filterpapier oder Glasfaserfiltermaterial infrage, ebenso wie  
andere inerte Absorptionsmaterialien, wie Baumwolle,  
Kunststoffe, wie Polyester usw. Insbesondere können neben  
Papieren auch Vliespapiere oder Mikrofaservliese aus  
Kunststofffasern, die nach dem Meltblownverfahren hergestellt  
30 werden und ausreichende Absorptionsfähigkeit aufweisen,  
eingesetzt werden. Der Indikator, d.h. die Stärke, sollte in  
einer Überschußmenge gegenüber der Gesamtmenge an potentiell  
verfügbarem Jod in dem Meßsystem vorliegen, um eine  
entsprechend starke Farbreaktion zu erzielen.

35 Die Vorbeladung der absorptionsfähigen Materialien mit Jod  
erfolgt mit definierten Jodkonzentrationen, die entsprechend  
den zu untersuchenden Urinaten vorher bestimmbar sind.

1

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Testmittel sieht eine flächige schichtweise Anordnung der das Jod und den Indikator enthaltenden absorbierenden Materialien auf einem

5 Trägermaterial, insbesondere einem flächigen Trägermaterial vor, das zusätzlich mit einer flüssigkeitsdurchlässigen Deckschicht abgedeckt und zu einer Einheit verbunden ist. Vorteilhaft ist die streifenförmige Ausbildung des Testmittels, wobei ein oder mehrere Testfelder im Abstand voneinander in

10 einer Reihe auf dem Streifen, d.h. auf einem Trägermaterial, angeordnet sind und die Testfelder selbst wiederum zwei Schichten absorptionsfähiger Materialien, die zum einen mit Indikator imprägniert und zum anderen mit jeweils unterschiedlichen vorgegebenen Jodkonzentrationen imprägniert

15 sind, enthalten. Als Trägermaterialien kommen beispielsweise inerte Kunststofffolien, aber auch Glas in biegsamer oder steifer Ausführung infrage. Als flüssigkeitsdurchlässige Deckschicht kann ein textiles Flächengebilde aus Kunststoff- und/oder Naturfasern oder eine perforierte Kunststoffolie oder

20 dergleichen benutzt werden. Für eine bessere Handhabbarkeit des Teststreifens kann seine Oberseite, d.h. die Deckschicht, oder aber auch die Unterseite, d.h. die Trägerschicht, mit einer die Griffigkeit erhöhenden Riffelung oder Profilierung ausgestattet sein. Diese Oberflächengestaltung kann zudem farblich vom

25 hellen oder farblosen Untergrund abgehoben sein, um die Griffseite optisch hervorzuheben. Deckschicht und Trägerschicht sind zumindest bereichsweise außerhalb der absorbierenden imprägnierten den Indikator und das Jod enthaltenden Schichten haftfest miteinander verbunden, beispielsweise geklebt oder

30 auch bei Auswahl geeigneter Materialien miteinander verschweißt.

In Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, eine Vorsäuerung der zu untersuchenden Urinprobe

35 mittels einer Säure vorzunehmen, um auf diese Weise einen zumindest teilweisen Abbau der im Urin vorhandenen Amylose zu erreichen. Da auch ein Teil des originären Jods im Urin in Eiweiß gebunden vorliegt, gelingt es mit Hilfe der durch den

1 Zusatz einer Säure bewirkten Denaturierung des Urins zumindest  
einen Teil des im Eiweiß gebundenen Jods freizusetzen und damit  
der Erfassung und Messung mit der erfindungsgemäßen Methode  
zugänglich zu machen. Als Säuren kommen bevorzugt stärkere  
5 Säuren, wie beispielsweise Essigsäure oder Salzsäure, infrage.

Es ist aber auch möglich, mehrere Testmittel mit nur je einem  
Testfeld, jedoch mit unterschiedlicher Menge an Jod als  
Vorbeladung zu einem Test-Set zusammenzustellen, um hiermit den  
10 Jodgehalt einer Urinprobe zu ermitteln.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnung und von  
Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen

15 Figur 1 einen Teststreifen in perspektivischer  
schematischer Darstellung

Figur 2 den Teststreifen nach Figur 1, ausschnittsweise in  
vergrößerter Darstellung.

20 Der Teststreifen 1 zum Nachweis von Jod im Urin gemäß Figur 1  
ist mit vier Testfeldern I, II, III, IV ausgestattet, zwischen  
denen Abstandsbereiche 14 und die an den Enden überstehenden  
Randbereiche 10, 11 sich befinden. Ein solcher Teststreifen hat  
25 beispielsweise die Abmessungen: Länge 12 cm, Breite 0,6 cm und  
Dicke von etwa 1 bis 2 mm. Jede Testfeld hat dann  
beispielsweise eine Flächenerstreckung von 0,6 cm x 0,6 cm.

Aus Figur 2 ist der Aufbau des Teststreifens im Detail  
30 ersichtlich. Der Teststreifen weist eine durchgehende, und zwar  
unterseitig durchgehende Trägerschicht 12 auf, beispielsweise  
eine Kunststoffolie, beispielweise eine PVC-Folie von 0,05 cm  
Dicke. Jedes Testfeld enthält zwei übereinander angeordnete  
Schichten B, A. Die Schicht A besteht aus einem im Überschuß  
35 mit Indikator, hier Stärke, beladenen absorptionsfähigen  
Material, hier Reagenzpapier. Diese Schicht A wird  
beispielsweise durch Tränken des Reagenzpapieres in einer  
gesättigten Stärkelösung und anschließenden Trocknen

1 hergestellt.

Die so hergestellte Schicht A mit im Überschuß beladener Stärke  
wird anschließend getestet, bei welcher Jodkonzentration in  
5 einer Lösung sie anspricht, d.h. eine chemische Farbreaktion  
auslöst, beispielsweise die bekannte Blaufärbung. Ausgehend von  
dieser wirksamen Jodkonzentration, die auch als  
Nachweisjodkonzentration bezeichnet wird, werden die Schichten  
B mit einer definierten, jedoch niedrigeren Jodkonzentration  
10 als der wirksamen getesteten Jodkonzentration entspricht,  
beladen. Als Schicht B werden ebenfalls absorbierende  
Materialien, beispielsweise ein feines Filterpapier eingesetzt,  
wobei jedes Testfeld I, II, III, IV eine Schicht B mit einer  
anderen durch Imprägnierung hergestellten Jodkonzentration,  
15 also BI, BII, BIII, BIV erhält.

Ist beispielsweise die wirksame Jodkonzentration, um eine  
Farbreaktion in dem mit Überschuß von Stärke imprägnierten  
Schicht auszulösen, festgestellt worden mit 3500 µg J (für  
20 Jod), so werden die Schichten B der einzelnen Testfelder mit  
einer demgegenüber geringeren Jodbeladung mittels einer  
entsprechenden Zugabemenge Jod ausgestattet. Die Differenz  
richtet sich nach den originären zu erwartenden  
Jodkonzentrationen in den zu untersuchenden Urinproben. Die  
25 Jodausscheidung eines gesunden Menschen, d.h. bei gesunder  
Schilddrüsenfunktion, soll liegen im Bereich von größer 100,  
besser 100 bis 200 µg J/dl Urin. Unter Zugrundelegung dieser  
Daten werden beispielsweise dann die Schichten BI bis BIV des  
Teststreifens mit folgenden definierten Zugabemengen Jod  
30 beladen:

BI	3480 µg J
BII	3450 µg J
BIII	3300 µg J
35 BIV	3050 µg J.

Der so hergestellte und mit unterschiedlichen Testfeldern mit

1 unterschiedlicher Menge an Jod vorbeladen ist, ist es nun  
möglich, auch unterschiedliche, und zwar sehr geringe Mengen an  
originärem Jod in einer Urinprobe nachzuweisen. Da die  
Ansprechgrenze, wie bereits ausgeführt, in dem Beispiel bei  
5 3500 µg J liegt, um einen Farbumschlag zu erreichen, sind  
bereits sehr geringe zusätzliche Mengen Jod ausreichend, um  
diese wirksame Jodmenge zu erreichen. So wird es möglich, die  
geringen Gehalte von Jod in Urinproben nachzuweisen, da das  
oder die entsprechenden Testfelder bei Erreichen der wirksamen  
10 Jodmengen von 3500 µg J bei Zugabe einer Urinprobe ihren  
Jodgehalt durch einen Farbumschlag des Indikators, d.h. der in  
der Schicht A enthaltenen Stärke, anzeigen.

Für die Herstellung des Teststreifens werden die Schichten BI  
15 bis BIV im Abstand von 1 cm beispielsweise auf der  
Trägerschicht 12 aufgebracht, hierüber werden dann die  
Schichten A aufgelegt und dann wird flüssigkeitsdurchlässige  
Deckschicht 13, beispielsweise ein hydrophobes Vlies oder eine  
gelochte Kunststoffolie aus PVC über die geschichteten  
20 Testfelder und die Trägerschicht aufgebracht und mit der  
Trägerschicht verschweißt. Hierbei werden die Testfelder I bis  
IV allseitig bis auf die Unterseite von der Deckschicht 13  
überdeckt. Es ist auch möglich, den Teststreifen I, wie er  
beispielsweise in Figur 1 dargestellt ist, auch noch mit  
25 seitlichen in Längserstreckung des Testrandes verlaufenden  
überstehenden Randstreifen, die von der Trägerschicht 12 und  
der Deckschicht 13 gebildet werden, auszustatten.

Auch andere Ausbildungen des Teststreifens, auch eine andere  
30 Konfiguration sind möglich.

#### Beispiel 1:

Der Teststreifen, wie vorangehend ausgerüstet und beschrieben,  
wird in eine Urinprobe eingetaucht und die Testfelder I und II  
35 mit den Schichten BI und BII zeigen einen Farbumschlag, die  
Testfelder III und IV mit den Schichten BIII und BIV nicht.  
Dies bedeutet, daß die Urinprobe eine originäre Jodmenge  
zwischen 50 bis 100 µg J/dl Urin enthält. Damit ist also nicht

1 nur eine qualitative Aussage möglich, sondern auch eine  
semi-quantitative. Diese semi-quantitative Aussage kann  
entsprechend der Differenzierung der Vorbeladung mit Jod der in  
den einzelnen Testfeldern verfeinert oder vergrößert werden.

5 Der Patient, von dem die Urinprobe nach Beispiel 1 abgenommen  
wurde, ist somit im medizinischen Sinne entweder  
kontrollbedürftig oder jodsubstituiert.

10 Beispiel 2:

Der Teststreifen, wie vorangehend ausgestattet und beschrieben,  
wird wiederum in die Urinprobe eines weiteren Patienten  
eingetaucht. Keines der Testfelder I bis IV zeigt einen  
Farbumschlag. Dieses bedeutet, daß der Patient kein Jod oder  
15 nur in geringen Mengen unter 20 µg J/dl Urin ausscheidet. Der  
Patient droht also im medizinischen Sinn ein Jodmangelstruma zu  
entwickeln, Hypothyreose.

Beispiel 3:

20 Der Teststreifen, wie vorangehend beschrieben ausgestattet,  
wird wiederum in die Urinprobe eines weiteren Patienten  
eingetaucht, alle Testfelder BI bis BIV zeigen einen  
Farbumschlag. Dies bedeutet, daß der Patient mindestens  
450 µg J/dl Urin ausscheidet. Im medizinischen Sinn zeigt das  
25 den Zustand nach massiver Jodkontamination zum Beispiel infolge  
von Kontrastmittelbelastung oder Jodintoxikation an, also eine  
drohende thyreotoxische Krise.

Durch die Erfindung erzielte Vorteile: Orientiert man sich an  
30 der von der WHO geforderten Jodausscheidung im Bereich von  
kleiner 100 oder besser 150 bis 200 µg J/dl Urin, so ergeben  
sich aus der Untersuchung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren  
und Testmitteln, Teststreifen entscheidende Vorteile, da sowohl  
Patienten mit niedriger Jodausscheidung unproblematisch erfaßt  
35 werden können, bevor sie klinisch auffällig werden oder gar  
manifest erkranken, als auch Patienten mit sehr hoher  
Jodausscheidung registriert werden können, ohne daß sie  
unwillkürlich dem lebensbedrohenden Risiko der thyreotoxischen

1 Krise ausgeliefert sind. Weitere wesentliche Vorteile der  
Erfindung sind die freie Verfügbarkeit ohne jegliche Geräte-  
und Personalbindung. Durch diese Screeningmethode für den  
Hausgebrauch ist in Kombination mit dem TSH - Spiegel bereits  
5 durch den praktischen Arzt der Regelkreis der Schilddrüse zu  
kontrollieren. Dies führt zu einer selektiven Überweisung der  
Patienten an den Facharzt und wirkt neben den niedrigen  
Herstellungskosten deutlich kostendämpfend auf die Beträge der  
Schilddrüsendiagnostik, die jährlich in Milliardenhöhe liegen.  
10 Zudem wird der Patient keiner Belastung ausgesetzt, da die  
Methode nicht invasiv ist.

15

20

25

30

35

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung von Jod im Urin mittels einer Stärke als Indikator, die in Gegenwart einer für eine Farbänderung ausreichenden als wirksame Nachweismenge Jod bezeichneten Menge Jod durch ihre Farbänderung die Gegenwart von Jod anzuzeigen vermag, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Jodkonzentration einer Urinprobe, definiert mittels einer vorher bestimmten Zugabemenge Jod, erhöht wird, wobei die der Erhöhung der Konzentration dienende definierte Zugabemenge Jod kleiner als die wirksame Nachweismenge Jod ist, jedoch so groß ist, daß sie zusammen mit der im Urin originär enthaltenen Jodmenge die Bildung einer wirksamen Nachweismenge Jod erwarten läßt und aus der Differenz der wirksamen Nachweismenge Jod und der der Erhöhung dienenden definierten Zugabemenge Jod, die mindestens in der Urinprobe enthaltene originäre Menge Jod ermittelt werden kann.

2. Testmittel zur Bestimmung von Jod im Urin, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als Indikator Stärke im Überschuß und eine definierte als Zugabemenge bezeichnete Menge Jod enthält, wobei die Zugabemenge Jod kleiner als die wirksame Nachweismenge Jod ist, die eine Farbänderung der vorhandenen Stärke bewirkt, und so groß bemessen ist, daß sie zusammen mit der im Urin originär enthaltenen Menge Jod die Bildung einer für eine Farbänderung der Stärke auslösenden wirksamen Nachweismenge Jod erwarten läßt.

3. Testmittel nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mindestens zwei Testfelder (I, II...) enthält, wobei die Testfelder als Indikator Stärke im Überschuß und jeweils unterschiedliche Jodkonzentrationen, das sind unterschiedliche Zugabemengen an Jod enthalten.

- 1
4. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 oder 3,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß es ein erstes mit dem Indikator  
imprägniertes absorbierendes Material (A) und ein zweites  
5 mit der Zugabemenge Jod imprägniertes absorbierendes  
Material (B) enthält.
5. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 4,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß es eine Trägerschicht (12)  
10 aufweist, auf der zumindest bereichsweise eine Schicht  
eines mit der Zugabemenge Jod imprägnierten Materials (B)  
und eine Schicht eines mit dem Indikator imprägnierten  
Materials (A) aufgebracht sind, und eine die Schichten von  
Material (B) und Material (A) zumindest teilweise  
15 abdeckende Deckschicht (13) vorgesehen ist.
6. Testmittel nach Anspruch 5,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß die Deckschicht (13)  
flüssigkeitsdurchlässig ist.
- 20 7. Testmittel nach Anspruch 5,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß die absorbierenden  
imprägnierten Schichten (A, B) zwischen der Trägerschicht  
(12) und der Deckschicht (13) zumindest teilweise  
25 eingeschlossen sind.
8. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 7,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß es streifenförmig mit mehreren  
im Abstand voneinander in einer Reihe angeordneten  
Testfeldern mit unterschiedlichen vorgegebenen  
30 Jodkonzentrationen der imprägnierten Schichten (B)  
ausgebildet ist.
9. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 8,  
**dadurch gekennzeichnet**, daß als Trägerschicht eine inerte  
35 Kunststoffolie vorgesehen ist.

- 1 10. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet, daß als flüssigkeitsdurchlässige  
Deckschicht ein textiles Flächengebilde aus Kunststoff  
und/oder Naturfasern oder eine perforierte Kunststoffolie  
5 vorgesehen ist.
11. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß als absorbierendes Material für  
die den Indikator und die Jodzugabe enthaltenden Schichten  
feines Filterpapier oder saugfähiges Vlies aus Natur-  
10 und/oder Kunststoffasern vorgesehen ist.
12. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Ober- und/oder Unterseite  
mit einer die Griffigkeit erhöhenden Riffelung oder  
15 Profilierung ausgestattet ist.
13. Testmittel nach einem der Ansprüche 2 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht und die  
Trägerschicht zwischen den die absorbierenden Schichten  
20 enthaltenden Testfeldern haftfest miteinander verbunden  
sind.
- 25
- 30
- 35

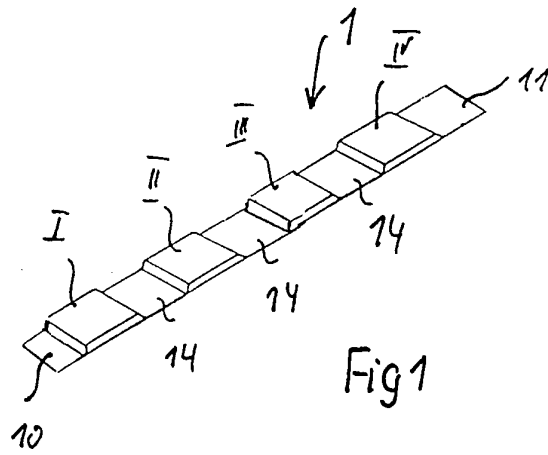


Fig 1

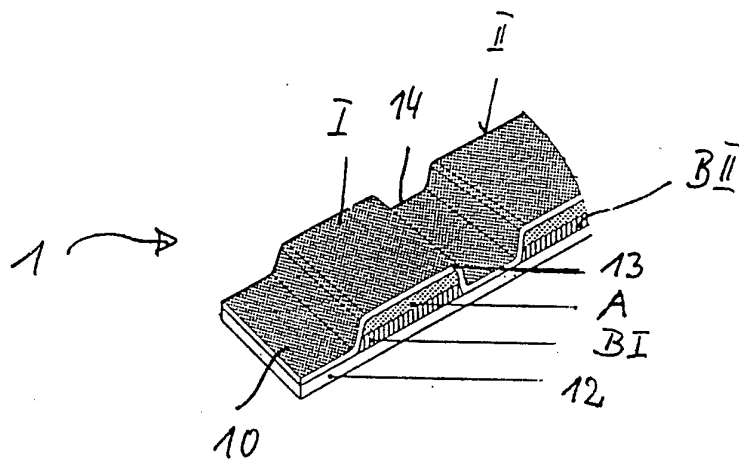


Fig 2

ERSATZBLATT

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 93/01581

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                  Int. Cl.<sup>5</sup> G01N33/84; G01N33/52                  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b>                  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                  Int. Cl.<sup>5</sup> G01N                  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>											
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>DE, A, 2 702 434 (THE WELLCOME FOUNDATION) 28 July 1977 (cited in the application) see the whole document</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US, A, 3 592 604 (W.N. COTTRELL) 13 July 1971 (cited in the application)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	DE, A, 2 702 434 (THE WELLCOME FOUNDATION) 28 July 1977 (cited in the application) see the whole document	1-13	A	US, A, 3 592 604 (W.N. COTTRELL) 13 July 1971 (cited in the application)	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	DE, A, 2 702 434 (THE WELLCOME FOUNDATION) 28 July 1977 (cited in the application) see the whole document	1-13									
A	US, A, 3 592 604 (W.N. COTTRELL) 13 July 1971 (cited in the application)										
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>							
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>										
<p>Date of the actual completion of the international search 31 August 1993 (31.08.93)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 14 September 1993 (14.09.93)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.</p>		<p>Authorized officer  Telephone No.</p>									

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301581  
SA 76093

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 31/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2702434	28-07-77	US-A- 4181500	01-01-80
		AT-B- 349156	26-03-79
		AU-B- 509856	29-05-80
		AU-A- 2149877	27-07-78
		BE-A- 850647	22-07-77
		CA-A- 1076936	06-05-80
		FR-A, B 2339172	19-08-77
		GB-A- 1571418	16-07-80
		JP-A- 52109994	14-09-77
		LU-A- 76614	08-02-78
		NL-A- 7700625	26-07-77
		SE-A- 7700632	23-07-77
		-----	-----
US-A-3592604	13-07-71	None	
-----	-----	-----	-----

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 G01N33/84; G01N33/52		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	G01N	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	DE,A,2 702 434 (THE WELLCOME FOUNDATION) 28. Juli 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-13
A	US,A,3 592 604 (W.N.COTTRELL) 13. Juli 1971 in der Anmeldung erwähnt -----	
<p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
31. AUGUST 1993		14. 09. 93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		HITCHEN C.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301581  
 SA 76093

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

31/08/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2702434	28-07-77	US-A- 4181500	01-01-80
		AT-B- 349156	26-03-79
		AU-B- 509856	29-05-80
		AU-A- 2149877	27-07-78
		BE-A- 850647	22-07-77
		CA-A- 1076936	06-05-80
		FR-A, B 2339172	19-08-77
		GB-A- 1571418	16-07-80
		JP-A- 52109994	14-09-77
		LU-A- 76614	08-02-78
		NL-A- 7700625	26-07-77
		SE-A- 7700632	23-07-77
		-----	-----
US-A-3592604	13-07-71	Keine	
-----	-----	-----	-----

EPO FORM P0473