

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 1099/96  
 (22) Anmeldetag: 20. 6.1996  
 (42) Beginn der Patentdauer: 15. 5.1997  
 (45) Ausgabetag: 26. 1.1998

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : **G01N 33/52**  
 G01N 33/70, 33/84, 33/72, 33/66,  
 33/64, 33/68, C12Q 1/54










(30) Priorität:  
 14. 6.1996 DE 19623747 beansprucht.

(73) Patentinhaber:  
 LEHMANN JÜRGEN  
 D-58840 PLETTENBERG (DE).

(56) Entgegenhaltungen:  
 WO 96/04554A1 EP 485940A2 EP 327934A1 EP 301524A2  
 EP 212601A2 EP 185982A1 EP 131194A2 US 5464777A

(54) **TESTSTREIFEN FÜR URINANALYTEN UND AUSWERTEFARBTAFELN**

(57) Ein Teststreifen zur Bestimmung von Urinanalyten im Spontanurin mit volumendefinierten Nachweisfeldern, die einen Farbindikator und einen Puffer enthalten, und mit Auswertefarbtafeln, bei dem zusätzlich ein pH-Nachweisfeld und ein Creatinin-Nachweisfeld vorgesehen sind und die Auswertefarbtafeln Warnfelder für den pH-Wert und den Creatininwert zur Ausgrenzung von nicht auswertbaren Urinproben aufweist. Das technische Problem liegt in der Bereitstellung eines einzigen Teststreifens, der sowohl die Beurteilung der Brauchbarkeit der Urinprobe als auch die Bestimmung und Auswertung der Urinanalyte ermöglicht.

	Mg <sup>2+</sup>	20	100	200	500
	Ca <sup>2+</sup>	20	100	200	500
	Phosphat	20	100	300	500
	pH	5	6		
	Kreatinin		100	300	

**AT 403 325 B**

Die Erfindung betrifft einen Teststreifen zur Bestimmung von Urinanalyten im Spontanurin mit volumen-definierten Nachweisfeldern (Menge Analyt pro Volumen), die einen Farbindikator und einen Puffer enthalten, und eine Auswertetafel.

Die Erkennung von Funktionsstörungen der Nieren und anderer Organe erforderte heute noch aufwendige Blutuntersuchungen, da Urinproben vor allem aus technischen Gründen nur eine begrenzte Aussage erlauben. Insbesondere lassen sich Fehler beim Sammeln des Urins nicht ohne weiteres erkennen.

Aufgabe der Erfindung ist eine Optimierung der Auswertung von Urinanalyten bei gleichzeitiger Beurteilung der Branchbarkeit der Urinprobe.

Diese Aufgabe wird nach der Erfindung durch einen Teststreifen gelöst, bei dem zusätzlich ein pH-Nachweisfeld und ein Creatinin-Nachweisfeld vorgesehen sind und die Auswertefarbtabel Warnfelder für den pH-Wert und den Creatininwert zur Ausgrenzung von nicht auswertbaren Urinproben aufweist.

Im Einzelnen ist vorgesehen daß die Farbtabel Warnfelder für die pH-Werte 7, 8, 9 und für die Creatininwerte <20 und >500 mg/ml aufweist.

Die Erfindung unterscheidet sich insofern vom Stand der Technik, als die Creatininmessung und die pH-Messung die Auswertbarkeit der Urinprobe optimal und unmittelbar anzeigt. Dieses ist ein überraschendes Ergebnis.

Weiterbildungen der Erfindung sind durch die Merkmale der Unteransprüche angegeben.

Von großem diagnostischem Interesse sind vor allem die folgenden Urinanalyte: Magnesium; Calcium; Phosphat; Natrium-Kalium-Stoffwechsel; Harnzucker; Protein; Hämoglobin; Esterase-Aktivität der Erythrozyten, Bilirubin; Urobilinogen; Keton; pH-Wert; Creatinin;

Zur einfachen und sicheren Handhabung durch den Anwender enthält ein Teststreifen zwei Warnfarbfeldreihen und maximal drei Nachweisfeldreihen. Zur Bestimmung aller diagnostisch relevanten Urinanalyte sind daher mehrere Teststreifen erforderlich.

Ausführungsbeispiele der Erfindung werden anhand der Zeichnungen erläutert, in denen darstellen:

Fig. 1 einen Teststreifen und Farbauswertetafel,

Fig. 2 ein weiteres Ausführungsbeispiel,

Fig. 3 ein drittes Ausführungsbeispiel,

Fig. 4 ein viertes Ausführungsbeispiel,

Fig. 5 ein fünftes Ausführungsbeispiel und

Fig. 6 ein sechstes Ausführungsbeispiel.

In allen Figuren ist links der Aufbau des Teststreifens und rechts der Aufbau der Farbvergleichstafel schematisch dargestellt. Bei allen Ausführungsbeispielen sind auf dem Teststreifen in den unteren Feldern Nachweisfelder für den pH-Wert und für Creatinin vorhanden. Die Farbvergleichstafel hat jeweils eine Reihe von Farbvergleichsfeldreihen, deren Farbe den jeweiligen Meßwerten zugeordnet ist. Einige Warnfelder, die in den Figuren schraffiert eingezeichnet sind, erlauben eine Diskriminierung der Urinprobe. Die Meßwerte der Urinprobe sind nur dann brauchbar und verwertbar, wenn die Warnfelder für pH-Wert und Creatinin nicht ansprechen.

Das Nachweisfeld für die pH-Messung ist mit einem pH-Indikator Methylrot/Bromthymolblau 1:1, je 5-50 mmol/l Tränklösung für den pH-Bereich 5-9 getränkt bzw. überschichtet. Die zugehörigen Farbvergleichsfelder der Farbauswertetafel sind auf die angegebenen pH-Werte eingestellt und ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Die Farbvergleichsfelder für die pH-Werte 5 und 6 zeigen die Normalwerte an. Das Meßergebnis muß in diesem Bereich liegen, nur dann sind die von der Urinprobe angegebenen Meßwerte brauchbar und auswertbar. Wenn die Farbvergleichsfelder für die pH-Werte 7, 8, 9 ansprechen, ist die Urinprobe unbrauchbar. Diese Farbvergleichsfelder sind also Warnfelder, die Fehler beim Sammeln der Urinprobe oder krankhafte Zustände anzeigen, die eine Auswertung der Analyten im Urin nicht zulassen. Infolgedessen muß die Urinprobe verworfen werden. Es ist die Konsultation des Arztes erforderlich.

Das Nachweisfeld Creatinin ist mit einem Creatininindikator getränkt bzw. überschichtet. Der Creatininindikator ist alkalische 3,5 Dinitrobenzoesäurelösung oder Pikrinsäurelösung, pH>12,5 - 12,6; 10--100 mmol/l Tränklösung Referenzintervall Creatinin 100 -300 mg/dl. Die Farbvergleichsfelder ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Die Farbvergleichsfelder für den Referenzbereich zeigen Normalwerte an, die eine Auswertung der Urinprobe zulassen. Das Meßergebnis muß in diesem Bereich liegen, nur dann sind die Meßwerte der Urinprobe aussagekräftig. Die anderen Farbvergleichsfelder sind Warnfelder, die die Unbrauchbarkeit der Urinprobe anzeigen. Es sind dann Fehler beim Sammeln der Urinprobe aufgetreten, oder das Warnfeld 20 mg/dl zeigt eine übermäßige Verdünnung des Urins an, oder es liegen krankhafte Zustände vor, die eine Auswertung der Analyten im Urin nicht zulassen. Infolgedessen muß dann die Urinprobe verworfen werden.

Es hat sich gezeigt, daß die Auswertung des Creatininwerts als Endprodukt des Creatininstoffwechsels zusammen mit dem pH-Wert eine Beurteilung der Urinprobe ermöglichen. Dadurch lassen sich fehlerhafte Messungen ausschließen. Insgesamt gilt, daß die Warnfelder nicht ansprechen dürfen, wie dies durch die Schraffur dieser Warnfelder hervorgehoben ist.

5 Fig. 1 zeigt einen Teststreifen und ein Auswertefarbtabel für Mineralien

Der Teststreifen 1 hat neben den Kontrollfeldern für pH-Wert und Creatinin drei volumendefinierte Nachweisfelder, die mit einem Farbkuppler bzw. Farbindikator und einem Puffer getränkt bzw. überschichtet sind. Eine zugehörige Auswertefarbtabel trägt Reihen von Farbvergleichsfeldern. Im Einzelnen sind die Nachweisfelder und die Farbvergleichsfelder wie folgt belegt:

10 Ein Nachweisfeld für Magnesium ist mit Calmagit bzw. Xylidylblau als Indikator für die Urin-Magnesiumausscheidung getränkt. Beispiel einer Tränklösung 1,2 g 2-Amino-2-methyl-1-propanolhydrochlorid als Puffer, 300 mg EGTA 3,12-Bis(carboxymethyl)-6,9-dioxa-3,12-diazatetradecandisäure und 50-100 mg Calmagite 3-Hydroxy-4-[(2 hydroxy-5-methylphenyl)azo-1-napthalinsulfonsäure auf 100 ml mit Wasser auf pH=11,5 auf magnesiumfreier, stationärer Phase oder 1,4 mmol/l Xylidylblau, 250 mmol/l tris-6-Amino-15 Capronsäure-Puffer, pH 11, EGTA 50 µmol/l.

Die zugehörigen Farbvergleichsfelder ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Die Farbvergleichsfelder für die Meßwerte 100 und 200 zeigen Normalwerte des Urin-Magnesium an. Die Farbvergleichsfelder für die Meßwerte 20 und 500 zeigen krankhafte Magnesiumwerte an. Danach können weitere diagnostische Maßnahmen durch den Arzt durchgeführt werden.

20 Das Nachweisfeld Calcium ist mit o-Cresolphtalein-Komplexon als Indikator für die Urin-Calciumausscheidung getränkt. Beispiel einer Tränklösung: 1,2g 2-Amino-2-methyl-1-propanolhydrochlorid als Puffer, 300 mg EDTA Ethylendiamintetraessigsäure, 50-100 mg Phtaleinpurpur auf 100 mg mit Wasser auf pH=11,7 auf calciumfreier, stationärer Phase.

Die zugehörigen Farbvergleichsfelder für die Werte 100 und 200 sind Calciumnormalwerten zugeordnet. 25 Die Farbvergleichsfelder für die Werte 20 und 500 sind Indikatoren für fehlerhafte oder krankhafte Calciumwerte. Danach können weitere diagnostische Maßnahmen durch den Arzt durchgeführt werden.

Das Nachweisfeld für den Phosphat-Nachweis ist mit Ammoniumheptamolybdat-Malachitgrün-Komplexbildner für die Urin-Phosphatausscheidung getränkt. Beispiel einer Tränklösung: 200-250 mg Malachitgrün-Oxalat, 8-12 g Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat, 30 ml 10 N HCl auf 100 ml mit Wasser auf 30 phosphatfreier stationärer Phase. Das Farbvergleichsfelder für die Werte 100 und 300 mg/dl zeigt Normalwerte an. Die anderen Farbvergleichsfelder ermöglichen entsprechend den Meßwerten eine Abschätzung des fehlerhaften oder krankhaften Phosphatwertes. Danach können weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden.

Fig. 2: zeigt einen Teststreifen für Nierenfunktion.

35 Das Nachweisfeld für den Blutanalyten ist mit o-Tolidin/Cumolhydroperoxid 1:10 getränkt bzw. überschichtet. Meßgröße ist die peroxidatische Katalyse des Hämoglobins/Myoglobins im Citratpufferbereich 3-5.

Die zugehörigen Farbvergleichsfelder ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Ein Farbvergleichsfeld zeigt eine negative Reaktion an, also einen Normalwert der Erythrozyten. Die 40 Farbstufen der weiteren Farbvergleichsfelder sind den angegebenen Werten zugeordnet und ermöglichen so eine Abschätzung der Hämaturie. Danach können weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden.

Das Nachweisfeld für den Glucosenachweis ist mit einem Glucoseindikator, z. B. 4-Aminophenazon/Pyrazolon, Verhältnis 1:2, pH 7,5-8,5, getränkt oder überschichtet. Der Nachweis erfolgt über die 45 Glucoseoxidase-peroxidase-Reaktion, molares Verhältnis Indikator/Glucose 0,1-1. Referenzintervall Glucose 6-20 mg/dl, erhöhte Ausscheidung >100 mg/dl.

Die zugehörigen Farbvergleichsfelder ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Es sind der Glucosenormalwert und weitere Werte in mg/dl angegeben, so daß eine Abschätzung des fehlerhaften oder krankhaften Glucosewertes möglich ist. Danach können weitere diagnostische Maßnah- 50 men durchgeführt werden.

Das Nachweisfeld für den Eiweiß- oder Proteinnachweis ist mit Tetrabromphenolphtaleinester/ Tetrabromphenolblau 1:1 als Eiweißindikator getränkt bzw. überschichtet. Meßgröße ist der Eiweißfehler des 55 Indikators im pH-Bereich 3. Molares Verhältnis Indikator/Eiweiß 0,1-1. Referenzintervall 30 mg/dl, erhöhte Ausscheidung ab 30 mg/dl.

Die zugehörigen Farbvergleichsfelder ermöglichen eine Auswertung des Ergebnisses der Farbreaktion. Es sind negative Eiweißreaktion und positive Reaktionen angezeigt, so daß eine Abschätzung des fehlerhaften oder krankhaften Eiweißwertes möglich ist. Danach können weitere diagnostische Maßnahmen durchge- 55 führt werden.

Fig. 3 zeigt einen Teststreifen für Diabetes. Im obersten Nachweisfeld erfolgt der Ketonnachweis. Die Reaktion erfolgt über Nitroprussidnatrium. Die Nachweisfelder für Harnzucker und Eiweißnachweis entsprechen den vorbeschriebenen Feldern. Auch die Warnfelder sind vorhanden. Dieser Teststreifen dient zur Überwachung und Kontrolle des Diabetes mellitus.

5 Fig. 4 zeigt einen Teststreifen für einen Zuckertest zur Überwachung des Blutzuckerspiegels. Neben den Warnfeldern ist ein Nachweisfeld für Harnzucker vorhanden.

Fig. 5 zeigt einen Teststreifen für Funktionsstörungen mit Nachweisfeldern für Hämoglobin zur Anzeige von Infektionen der Nieren und Harnwege, für Bilirubin zur Anzeige von Galleabflußstörungen und für Urobilinogen zur Anzeige der Leberfunktion.

10 Fig. 6 zeigt einen Teststreifen zur Diätkontrolle mit Nachweisfeldern für Keton und Magnesium.

### Patentansprüche

- 15 1. Teststreifen zur Bestimmung von Urinanalyten im Spontanurin mit volumendefinierten Nachweisfeldern, die einen Farbindikator und einen Puffer enthalten, und mit Auswertefarbtabelle, **dadurch gekennzeichnet**, daß zusätzlich ein pH-Nachweisfeld und ein Creatinin-Nachweisfeld vorgesehen sind und die Auswertefarbtabelle Warnfelder für den pH-Wert und den Creatininwert zur Ausgrenzung von nicht auswertbaren Urinproben aufweist.
- 20 2. Teststreifen und Farbtabelle nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Farbtabelle Warnfelder für die pH-Werte 7, 8, 9 und für die Creatininwerte <20 und >500 mg/ml aufweist.
- 25 3. Teststreifen und Farbtabelle nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Magnesiumnachweis ein Nachweisfeld mit Calmagit bzw. Xylidylblau als Indikator für die Magnesiumausscheidung (Tränklösung 1,2 g 2-Amino-2-methyl-1-propanolhydrochlorid also Puffer, 300 mg EGTA und 50-100 mg Calmagit auf 100 ml mit Wasser auf pH = 11,5 oder 1,4 mmol/l Xylidylblau, 250 mmol/l tris-6-Amino-Caprone-Puffer, pH 11, EGTA 50 µmol/l, jeweils auf magnesiumfreier, stationärer Phase) getränkt ist.
- 30 4. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Calciumnachweis ein Nachweisfeld mit o-Cresolphthalein-Komplexon (Tränklösung: 1,2g 2-Amino-2-methyl-1-propanolhydrochlorid als Puffer, 300 mg EDTA, 50-100 mg Phthaleinpurpur auf 100 mg mit Wasser auf pH = 11,7 auf calciumfreier, stationärer Phase) getränkt ist.
- 35 5. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Phosphatnachweis ein Nachweisfeld mit Ammoniumheptamolybdat-Malachitgrün-Komplexbildner (Tränklösung: 200-250 mg Malachitgrün-Oxalat, 8-12 g Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat, 30 ml 10 N HCl auf 100 ml mit Wasser auf phosphatfreier stationärer Phase) getränkt ist.
- 40 6. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß zum Natrium/Kalium-Nachweis ein Nachweisfeld mit 7,8-Benzoflavone (Konzentration der Tränklösung 10 - 50 mmol/l auf natrium/kaliumfreier stationärer Phase) getränkt ist.
- 45 7. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Nachweisfeld für den Blutanalyten mit o-Tolidin/Cumolhydroperoxid 1:10 getränkt bzw. überschichtet ist und als Meßgröße die peroxidatische Katalyse des Hämoglobins/Myoglobins im Citratpufferbereich 3-5 ausgewertet wird.
- 50 8. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Nachweisfeld für den Glucosenachweis vorhanden ist, das mit einem Glucoseindikator, 4-Aminophenazon/Pyrazolon, Verhältnis 1:2, pH 7,5-8,5, getränkt oder überschichtet ist und der Nachweis über die Glucoseoxidaseperoxidase-Reaktion, molares Verhältnis Indikator/Glucose 0,1-1, Referenzintervall Glucose 6-20 mg/dl, erhöhte Ausscheidung >100 mg/dl erfolgt.
- 55 9. Teststreifen und Farbtabelle nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch ein Nachweisfeld für den Eiweiß- oder Proteinnachweis mit Tetrabromphenolphthaleinester/ Tetrabromphenolblau 1:1 als Eiweißindikator zur Messung des Eiweißfehlers des Indikators im pH-Bereich 3, molares Verhältnis Indikator/Eiweiß 0,1-1. Referenzintervall 30 mg/dl, erhöhte Ausscheidung ab 30 mg/dl.

## AT 403 325 B

10. Teststreifen und Farbtafel nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit einem Nachweisfeld für den Bilirubinnachweis
- 5 11. Teststreifen und Farbtafel nach einem der Ansprüche 1 bis 10 mit einem Nachweisfeld für den Urobilinogennachweis.
12. Teststreifen und Farbtafel nach einem der Ansprüche 1 bis 11 mit einem Nachweisfeld für den Ketonnachweis.

10

Hiezu 6 Blatt Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

mg/ dl	Mg <sup>2+</sup>	20	100	200	500
mg/ dl	Ca <sup>2+</sup>	20	100	200	500
mg/ dl	Phosphat	20	100	300	500
pH		5	6	7,8	8
mg/ dl	Creatinin	20	100	300	500

Fig.1












	Hämo- globin	neg	10	30	50	250
	Harn- zucker	20	50	100	300	1000
	Protein	neg	30	100	300	>1000
		5	6			
	Creatinin		100	300		

Fig. 2

mmol/ ul	Keton	neg	1,5	3	7,5	>15
mg/ dl	Harn- zucker	20	50	100	300	1000
mg/ dl	Protein	neg	30	100	300	>1000
pH		5	6	7	8	9
mg/ dl	Creatinin	20	100	300	500	

Fig. 3

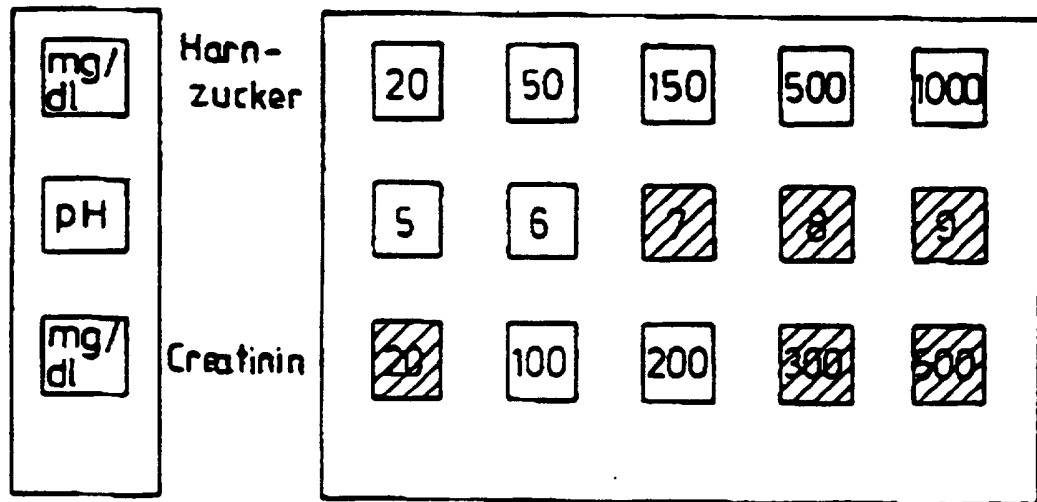


Fig.4

Ery/ ul	Hämo- globin	neg	10	50	250
	Bilirubin	neg	♦	♦♦	♦♦♦
mg/ dl	Urobi- linogen	300	850	1700	3500
pH		5	6	7/8	9
mg/ dl	Creatinin	5	100	300	500

Fig. 5

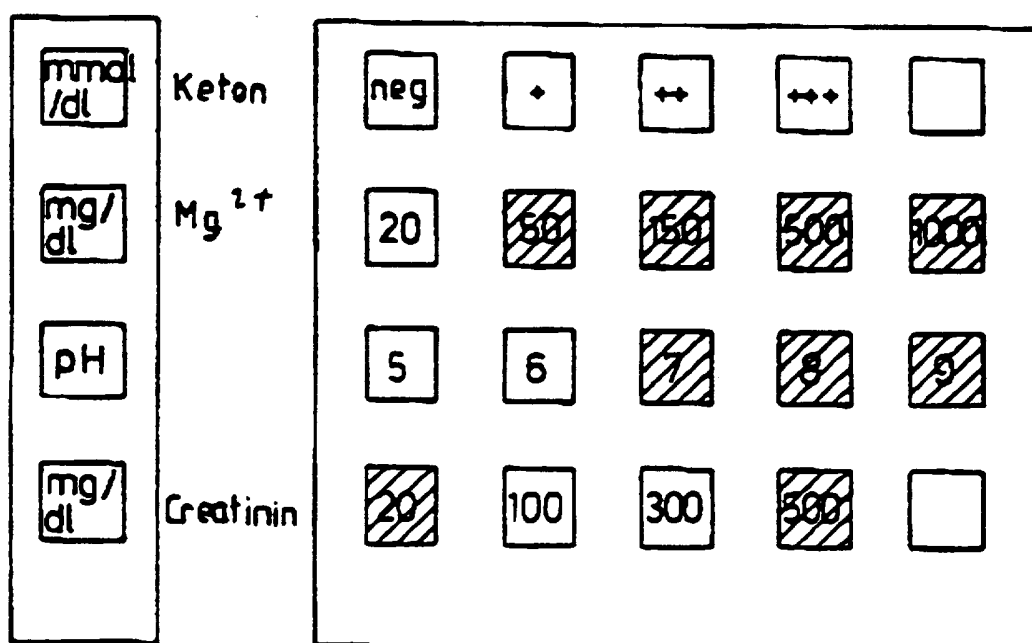


Fig. 6