(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 526980 A1 2024-09-15**

(12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 50162/2023
(22) Anmeldetag: 03.03.2023
(43) Veröffentlicht am: 15.09.2024

(51) Int. Cl.: ***G01N 33/52*** (2006.01)
G01N 33/72 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/80 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
US 6602716 B1
WO 2021045890 A1
WO 2022251736 A1

(71) Patentanmelder:
Ellmerer Martin Dipl.-Ing. Dr.
8010 Graz (AT)

(74) Vertreter:
Babeluk Michael Dipl.-Ing. Mag.
1080 WIEN (AT)

(54) VERFAHREN ZUR MESSUNG DER KALIUMKONZENTRATION EINER BLUTPROBE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und einen Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt

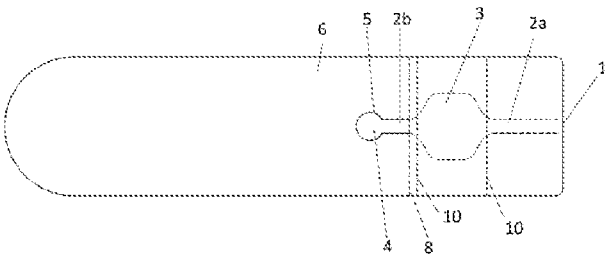


Fig. 1

AT 526980 A1 2024-09-15

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und einen Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt

Fig. 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe, wobei

eine bereitgestellte Blutprobe in einen Eingangsbereich eines Blutmessstreifens eingebracht wird und zumindest ein Teil der Blutprobe in einen Messbereich des Blutmessstreifens geführt wird; wobei

der Blutmessstreifen mit einem Auslesegerät zusammengeführt, vorzugsweise in ein Auslesegerät eingeführt wird; wobei

das Kalium der Blutprobe in dem Messbereich mit einem lumineszenten Indikatorfarbstoff reagiert und wobei durch zumindest eine Lichtquelle des Auslesegeräts der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Sie betrifft auch einen Blutmessstreifen zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts, wobei der Blutmessstreifen einen Eingangsbereich zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich verbundenen Messbereich, wobei in dem Messbereich ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Messungen mit Hilfe von Blutmessstreifen haben den enormen Vorteil, schnelle und exakte Messungen an jedem beliebigen Ort zu ermöglichen. Dabei sind diese Messungen einfach durchführbar und auch für den Patienten selbst ohne professionelle Hilfe möglich.

Mit Blut ist in diesem Sinne Vollblut, vorbehandeltes Blut oder auch nur ein Bestandteil des Blutes, beispielsweise das Serum oder das Plasma gemeint.

Blutmessstreifentestsysteme sind bereits für eine Vielzahl von Blutparametern, insbesondere für die Glukosekonzentration, bekannt. Es sind jedoch nur sehr wenige Blutmessstreifen bekannt, die für die Messung von Kalium geeignet sind.

Aus der WO 2022251736 A1 ist ein Blutmessstreifen bekannt, der mit Hilfe eines Auslesegeräts die Kaliumkonzentration einer Blutprobe bestimmen kann. Dazu wird ein optisches Verfahren verwendet, indem Ionophore, Ionentauscher und Chromoionophore verwendet werden. Dabei wird das gesamte Kalium der Probe im Zuge der chemischen Umsetzung verbraucht und anhand der so aufgenommenen Menge an Kaliumionen die Färbung im Messstreifen beeinflusst. Somit wird die Kaliumkonzentration kolorimetrisch bestimmt. Nachteilig an diesem Verfahren und Streifenaufbau ist jedoch, dass so die Farbänderung von der absoluten Menge an Kalium in der Probe abhängig ist. Es muss also eine genau definierte Menge an Blutprobe vom Blutmessstreifen aufgenommen werden, um die Kaliumkonzentration bestimmen zu können. Des Weiteren ist diese Messmethode stark pH-sensibel und benötigt eine Vorbehandlung der Blutprobe. Diese starke Beeinflussung der Blutprobe durch die Messung macht diese Messmethode auch schwer kombinierbar mit der Bestimmung von anderen Blutparametern in der gleichen Blutprobe. All das führt dazu, dass die Messung entweder recht ungenau ist oder die Messstreifen aufwendig aufgebaut und damit kostenintensiv sind. Darüber hinaus hängt die optisch gemessene Antwort von einer Reihe weiterer Faktoren, wie der Temperatur oder Verunreinigungen der Blutprobe ab.

Aufgabe der Erfindung ist daher, ein Verfahren zur Messung zumindest der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe und einen entsprechenden Blutmessstreifen bereitzustellen, das bzw. der kostengünstig, jedoch besonders genau, robust und zuverlässig ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass ein lumineszenter Referenzfarbstoff im Messbereich von der Lichtquelle angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt; dass von zumindest einem Detektor des Auslesegeräts das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird; und dass die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor detektierten Signals bestimmt wird.

Sie wird auch dadurch gelöst, dass in dem Messbereich ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Besonders sinnvoll ist, wenn ein Messsystem zur Messung der Kaliumkonzentration mit einem erfindungsgemäßen Blutmessstreifen und einem Auslesegerät vorgesehen ist, wobei vorgesehen ist, dass das Auslesegerät zumindest einen Aufnahmebereich zur Aufnahme des Blutmessstreifens, zumindest eine Lichtquelle zur Anregung des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes im Messbereich des Blutmessstreifens und zumindest einen Detektor zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes aufweist. Der Aufnahmebereich ist üblicherweise ein Einführkanal, dessen Querschnitt auf jenen des Blutmessstreifens abgestimmt ist. Gegebenenfalls kann im Aufnahmebereich eine Haltevorrichtung für den Blutmessstreifen angeordnet sein und der Aufnahmebereich wird durch eine solche Haltevorrichtung zumindest teilweise gebildet.

Die Amplitude, also die Intensität des vom Indikatorfarbstoff emittierten Signals ist von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängig. Jedoch kann diese Amplitude auch durch andere Faktoren wie Temperatur, pH oder Verunreinigungen beeinflusst werden.

In dem Messbereich kann der Indikatorfarbstoff mit dem Referenzfarbstoff gemischt vorliegen. Es kann aber auch vorgesehen sein, dass der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff räumlich zumindest teilweise getrennt vorliegen. So kann beispielsweise eine Hälfte des Messbereichs den Indikatorfarbstoff aufweisen und die andere Hälfte den Referenzfarbstoff. Dabei ist jedoch wichtig, dass die Farbstoffe so angeordnet sind, dass die Messung des Summensignals der beiden Lichtsignale der Farbstoffe möglich ist.

Durch die Verwendung eines Referenzfarbstoffes in Kombination eines Indikatorfarbstoffes z.B. Kaliumsensitiver Farbstoff wird erreicht, dass das Dual-Lifetime-Referencing-Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration verwendet werden kann. Dies ermöglicht eine akkurate Messung, die weitgehend unsensibel auf Verunreinigungen und andere Parameteränderungen der Blutprobe reagiert.

Das emittierte Licht des Referenz Indikators weist eine vom Analyten unabhängige Phasenverschiebung zum Anregungssignal auf. Durch die gemeinsame Auswertung des Summensignals aus der Lichtemission des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffs wird die kaliumkonzentrationsbedingte Amplitudenänderung des Indikatorfarbstoffs in eine robuste Phasenänderung umgewandelt. Somit wird die

Kaliumkonzentration nicht anhand der Amplitude der Lumineszenzantwort des Indikatorfarbstoffes alleine berechnet, sondern eine Referenzgröße aus dem gemessenen Phasenverhalten des Gesamtsignals wird zur Bestimmung der Kaliumkonzentration herangezogen.

Eine Amplitudenänderung z.B. durch Verschmutzung betrifft beide Indikatoren gleichermaßen und kompensiert sich dadurch. So wird die Messung unabhängig von Störfaktoren und eine einfache und dennoch robuste Messung ist durch den Blutmesstreifen möglich.

Dem entsprechend ist besonders vorteilhaft, wenn das Auslesegerät eine Recheneinheit aufweist, das zur Auswertung des vom Detektor detektierten Signals und zur Bestimmung der Kaliumkonzentration anhand der Phasenverschiebung ausgebildet ist.

Der besondere Vorteil der Erfindung liegt auch darin, dass auch das Auslesegerät einfach und damit kostengünstig aufgebaut sein kann. Es ist bloß eine oder mehrere Lichtquellen notwendig, die das Licht in den notwendigen Wellenlängen zur Anregung von Indikator- und Referenzfarbstoff bereitstellen, sowie einen oder mehrere Detektoren, die das Licht jener Wellenlängen, die von diesen Farbstoffen durch ihre Lumineszenz emittiert werden, detektieren können. Dies kann im einfachsten Fall durch eine einzelne Lichtquelle und einen einzelnen Detektor erfolgen, alternativ auch durch jeweils zwei oder mehr.

Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass lumineszente Indikatorfarbstoffe üblicherweise reversibel mit Kalium binden. Es bildet sich also ein Gleichgewicht zwischen mit am Indikatorfarbstoff gebundenen Kalium und dem freien Kalium bzw. freien Indikatorfarbstoff. Somit ist die Lumineszenzantwort des Indikatorfarbstoffs nicht von der absoluten Zahl an freien Kaliumionen in der zur Verfügung gestellten Menge an Blutprobe abhängig, sondern von der Kaliumkonzentration – die auch bestimmt werden soll. Somit ist nicht wichtig, wie viel Blutprobe tatsächlich zur Interaktion mit dem Indikatorfarbstoff gebracht wird, solange eine Mindestmenge zur Messung vorhanden ist. Diese Mindestmenge ist aber sehr klein und liegt im Bereich von wenigen Mikrolitern, beispielsweise 5-15 Mikroliter.

Darüber hinaus muss die Blutprobe nicht vorab aufbereitet werden, damit eine genaue Messung möglich wird.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass der Indikatorfarbstoff durch die reversible Bindung an Kaliumionen nicht verbraucht wird. Es ist also möglich, den Blutmessstreifen zu reinigen und wiederzuverwenden. Dies ermöglicht eine besonders ressourcensparende Verwendung, die insbesondere im professionellen Bereich, also in Krankenhäusern, Laboratorien oder in Arztpraxen eine erhöhte Rolle spielt. Dadurch, dass ein solcher Blutstreifen auch leicht sterilisierbar ausführbar ist, wird eine einfache Herstellung und gleichzeitig auch die Wiederverwendbarkeit ermöglicht.

Darüber hinaus kann in einem solchen Blutmessstreifen einfach eine weitere Parameterbestimmung vorgenommen werden, etwa beispielsweise eine pH-Bestimmung, Glukose- oder Natriumbestimmung. Da die Blutprobe nicht zur Messung der Kaliumkonzentration verändert werden muss, können diese Messungen sogar im gleichen Messbereich durchgeführt werden.

Mit Messbereich ist dabei ein räumlicher Bereich gemeint, in dem der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind.

Vorzugsweise regt die Lichtquelle den Indikatorfarbstoff und den Referenzfarbstoff mit einem zeitlich veränderlichen Lichtsignal, also einem oszillierenden Signal wie beispielsweise einem Sinusschwingungs-Lichtsignal an. So wird als Antwortsignal vom Detektor die ebenso oszillierenden Lichtsignale der beiden Farbstoffe empfangen und es kann kontinuierlich und wiederholt gemessen werden. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle dazu eingerichtet ist, ein oszillierendes Lichtsignal zu erzeugen.

Es muss nicht die gesamte Blutprobe in den Messbereich geführt werden. Es kann vorgesehen sein, dass nur ein gewisser volumetrischer Teil in den Messbereich geführt wird. Es kann auch vorgesehen sein, dass nur bestimmte Bestandteile in den Messbereich geführt werden, beispielsweise nur das Blutplasma.

Die genannten Verfahrensschritte müssen nicht zwangsläufig in der genannten Reihenfolge durchgeführt werden. Es kann sein, dass Verfahrensschritte in anderer

Reihenfolge durchgeführt werden und/oder Verfahrensschritte überlappend und/oder gleichzeitig ablaufen.

Die Steuerung der Lichtquelle und/oder des Detektors und/oder die Auswertung der Messergebnisse und Bestimmung der Kaliumkonzentration können von einer Recheneinheit des Auslesegeräts durchgeführt werden.

Mit lumineszenter Farbstoff ist dabei eine Substanz gemeint, die – gegebenenfalls durch Interaktion mit einer anderen Substanz (wie bei dem Indikatorfarbstoff in Bezug auf Kaliumionen der Fall) – nach Anregung durch Licht in bestimmter Wellenlänge Licht in einer weiteren bestimmten Wellenlänge emittiert oder die Wellenlänge des emittierten Lichts in Abhängigkeit von der Interaktion mit der anderen Substanz ändert. Dabei kommen die Fluoreszenz und die zeitlich dazu versetzte Phosphoreszenz in Frage.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass der Indikatorfarbstoffmittels Fluoreszenz auf die Anregung reagiert und/oder dass der Referenzfarbstoff mittels Phosphoreszenz auf die Anregung reagiert. So kann eine Antwort durch den Indikatorfarbstoff ohne Phasenverschiebung zum Anregungssignal und eine phasenverschobene Antwort durch den Referenzfarbstoff erreicht werden.

Um ein möglichst klares Signal zu erhalten und um Verfälschungen zu vermeiden kann vorgesehen sein, dass zumindest die Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise alle zellulären Bestandteile der Blutprobe, von dem Eintritt in den Messbereich zurückgehalten werden, vorzugweise indem die Blutprobe vor Eintritt in den Messbereich durch eine Separationsmembran geführt wird. Da in aller Regel nur die extrazelluläre Kaliumkonzentration relevant ist, ist eine solche Filterung unschädlich für die Messung. Gleiches gilt auch sinngemäß, wenn vorgesehen ist, dass der Blutmessstreifen zwischen dem Eingangsbereich und dem Messbereich eine Separationsmembran zum Zurückhalten von zumindest den Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise aller zellulären Bestandteile der Blutprobe aufweist.

Die notwendigen Blutproben weisen sehr geringe Volumina auf. Daher werden sie üblicherweise durch Punktation, wie Fingerpunktation, erhalten. Dies kann dazu führen, dass einige Zellen beschädigt oder zerstört werden und deren intrazelluläres Kalium in den flüssigen Bestandteil der Blutprobe gelangt. Da die Kaliumkonzentration in den Zellen wesentlich höher als im extrazellulären Raum ist,

kann dies die Messung verfälschen. Daher ist besonders vorteilhaft, wenn vorgesehen ist, dass der Hämolysegrad in der Blutprobe, vorzugsweise optisch und/oder vorzugsweise durch Messung des freien Hämoglobins im Blutplasma, bestimmt wird und der bestimmte Hämolysegrad bei der Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass das Auslesegerät dazu eingerichtet ist, den Hämolysegrad in der Blutprobe zu bestimmen. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem durch Farbbestimmung die Menge an Erythrozyten im Blutplasma bestimmt wird und aufgrund dieser Menge auf die Menge an aus den hämolysierten Zellen freigesetzten Kaliums geschlossen wird und dies in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird.

Es kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle den Messbereich von einer Seite mit Licht versorgt und der Detektor das durch die Anregung abgegebene Licht von der gegenüberliegenden Seite oder von der gleichen Seite detektiert. Dies kann erreicht werden, indem zumindest ein Teil des Aufnahmebereichs zwischen der Lichtquelle und dem Detektor angeordnet ist. Mit anderen Worten kann entweder ein Durchlichtverfahren angewendet werden, bei dem die Farbstoffe von einer Seite angeregt und von der gegenüberliegenden Seite deren Lichtemissionen detektiert werden, oder es wird ein Rücklichtverfahren verwendet, bei dem das emittierte Licht von der gleichen Seite detektiert wird, von der der Farbstoff angeregt wird. Wird das Durchlichtprinzip verwendet, so muss sichergestellt sein, dass das Licht der jeweiligen relevanten Wellenlängen von beiden Seiten zu den Farbstoffen und von den Farbstoffen zu dem Detektor gelangen kann. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem die Farbstoffe zwischen transparenten Halteschichten angeordnet sind. Wird das Rücklichtprinzip verwendet, so ist nur notwendig, dass das Licht der jeweiligen relevanten Wellenlängen von der dem Detektor und der Lichtquelle zugewandten Seite zu den Farbstoffen und von den Farbstoffen zu dem Detektor gelangen kann. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass der Messbereich bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich angeordnetem Blutmessstreifen zwischen der Lichtquelle und dem Detektor angeordnet ist, oder dass die Lichtquelle und der Detektor bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich angeordnetem Blutmessstreifen auf der gleichen Seite des Blutmessstreifens angeordnet sind.

Besonders vorteilhaft ist, wenn neben der Kaliumkonzentration zumindest ein weiterer Blutparameter der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise mit zumindest einem weiteren Indikatorfarbstoff. So kann mit einem Messstreifen mehr als ein Parameter des Blutes bestimmt werden. Dabei kann vorgesehen sein, dass die Messung des weiteren Parameters zeitlich oder räumlich versetzt zur Messung der Kaliumkonzentration erfolgt. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dass die Messung des weiteren Parameters in einem weiteren Messbereich stattfindet, der von dem Messbereich für die Kaliumkonzentration getrennt sein kann oder an ihm angrenzt. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass zumindest ein weiterer Messbereich zu Messung des weiteren Parameters Transportkanal verbunden ist. Entsprechendes gilt auch, wenn der Blutmessstreifen zumindest einen weiteren Farbstoff zur Messung zumindest eines weiteren Blutparameters der Blutprobe aufweist, wobei dieser weitere Farbstoff vorzugsweise räumlich vom Indikatorfarbstoff getrennt angeordnet ist. Es können auch zusätzliche Lichtquellen und/oder Detektoren vorgesehen sein, die zur Messung des weiteren Blutparameters eingerichtet sind.

Die Messung des weiteren Parameters kann unter Verwendung eines lumineszenten Farbstoffs, analog zur Kaliumkonzentrationsmessung, erfolgen. Alternativ können auch andere Messmethoden wie beispielsweise andere optochemische Methoden oder elektrochemische Methoden zur Anwendung kommen.

Weiters kann vorteilhaft sein, dass neben der Kaliumkonzentration die Temperatur der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise über einen temperatursensitiven Farbstoff und dass vorzugsweise die Temperaturbestimmung in einem von dem Messbereich verschiedenen Temperaturmessbereich erfolgt. Da die Temperatur einen starken Einfluss auf die Messung der Kaliumkonzentration haben kann, kann durch die Temperaturmessung der Blutprobe dieser Einfluss zumindest teilweise kompensiert werden. Dieser temperatursensitive Farbstoff kann der Referenzfarbstoff sein oder ein weiterer Farbstoff. Im ersteren Falle kann vorgesehen sein, dass eine weitere Referenzmessung vorgesehen ist. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass der Blutmessstreifen zumindest einen Temperatursensitiven Farbstoff zur Bestimmung der Temperatur aufweist. Alternative Temperaturmessmethoden wären beispielsweise eine Messung der Infrarotstrahlung der Blutprobe oder, in dem Auslesegerät eine Infrarotmesseinrichtung zur Bestimmung der Temperatur vorzusehen.

Es kann auch vorgesehen sein, dass das Auslesegerät den Blutmessstreifen zumindest teilweise temperiert. Dementsprechend kann auch das Auslesegerät eine Temperiereinrichtung für den Blutmessstreifen aufweisen. So kann eine definierte Temperatur eingestellt und dessen Einfluss auf die Messung vermindert werden.

Es kann vorgesehen sein, dass die Blutprobe im Messbereich in eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, eindringt, in dem der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff angeordnet ist. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass zumindest im Messbereich eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, angeordnet ist, in der der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind. Dies ermöglicht eine stabile Lagerung der Farbstoffe im Blutmessstreifen, da die Polymermatrix die Farbstoffe immobilisieren kann. Gleichzeitig kann sie die Blutprobe aufnehmen und so mit den Farbstoffen in Kontakt bringen. Hydrogele sind dafür besonders geeignet, da sie hydrophil sind. Ein weiterer Vorteil der Polymermatrix ist, dass so das Verhältnis der Farbstoffe zueinander genau eingestellt werden kann. Dabei kann zuerst die Polymermatrix vorbereitet werden und anschließend die genau dosierte Menge an Indikatorfarbstoff und Referenzfarbstoff eingebracht werden. Alternativ kann auch zumindest einer, der Indikatorfarbstoff oder der Referenzfarbstoff, in eine Polymermatrixbasis eingebracht werden und aus dieser dann die Polymermatrix hergestellt werden.

Vorzugsweise enthält die Polymermatrix zumindest eine reflektierende Substanz, beispielsweise Titanoxid, vorzugsweise Titan(IV)-oxid. Dies führt zu einer besseren Detektierbarkeit der Lumineszenzsignale. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass die Signale der Farbstoffe durch zumindest eine reflektierende Substanz, beispielswese Titanoxid in der Polymermatrix reflektiert werden.

Besonders vorteilhaft ist, wenn vorab zum Auftragen der Blutprobe der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff, vorzugsweise zusammen mit der Polymermatrix, auf eine Trägeroberfläche des Blutmessstreifens über ein kontinuierliches Beschichtungsverfahren, vorzugsweise über ein Piezo-Jet-Verfahren und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol jet printing aufgebracht wird. Dies ermöglicht eine kostengünstige Herstellung einer großen Zahl von Blutmessstreifen, wobei gleichzeitig die Einstellung der Konzentration an Farbstoffen genau möglich ist und eine hohe

Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit erreicht wird. Entsprechendes gilt auch, wenn vorgesehen ist, dass die Polymermatrix auf einer transparenten Außenfolie des Blutmessstreifens angeordnet ist und vorzugsweise mittels eines kontinuierlichen Druckverfahrens wie Piezo-Jet aufgedruckt, und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol Jet Printing aufgebracht ist.

Besonders vorteilhaft ist, wenn die Blutprobe vom Eingangsbereich über einen Transportkanal zu dem Messbereich geführt wird und dass vorzugsweise die Luft stromabwärts des Messbereichs entlang des Transportkanals durch zumindest eine Luftaustrittsöffnung entweicht. So kann eine räumliche Trennung zwischen Eingangsbereich und Messbereich erreicht werden und der Messbereich besser vor äußeren Einflüssen oder Verunreinigungen geschützt werden. Entsprechendes gilt auch, wenn vorgesehen ist, dass der Blutmessstreifen einen Transportkanal zum Transport der Blutprobe aufweist, entlang dem der Eingangsbereich und der Messbereich angeordnet ist, und dass vorzugsweise eine Luftaustrittsöffnung entlang des Transportkanals zum Entweichen der Luft vorgesehen ist und dass besonders vorzugsweise der Messbereich entlang des Transportkanals zwischen dem Eingangsbereich und der Luftaustrittsöffnung angeordnet ist. Die Luftaustrittsöffnung stellt sicher, dass die Blutprobe problemlos entlang des Kanals fließen kann und kein Überdruck im Kanal entsteht. Denn vorzugsweise ist der Kanal im Wesentlichen geschlossen, um Verunreinigungen oder Manipulationen zu vermeiden.

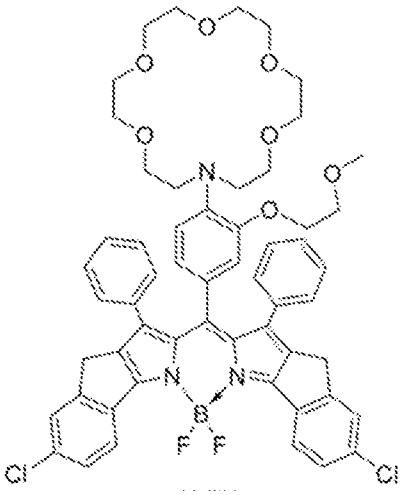
Vorteilhaft ist, wenn vorgesehen ist, dass im Transportkanal und vorzugsweise auch im Messbereich ein hydrophiles Transportmaterial, vorzugsweise ausgeführt als hydrophile Folie, angeordnet ist. Dies verbessert den Transport der Blutprobe entlang des Kanals.

Vorzugsweise weist der Blutmessstreifen eine Trägerplatte auf. Diese dient dazu, dem Blutmessstreifen die notwendige mechanische Festigkeit zu geben. Dabei kann diese Trägerplatte Öffnungen oder Ausnehmungen aufweisen, beispielsweise die Luftaustrittsöffnung und/oder Öffnungen, die Teil des Eingangsbereichs sind oder diesen darstellen.

Wird das Durchlichtverfahren verwendet, so kann vorgesehen sein, dass die Trägerplatte zumindest in einem Teil des Messbereichs oder auch die gesamte

Trägerplatte transparent ausgeführt ist, um das Licht der Lichtquelle oder die Lumineszenzsignale der Farbstoffe durchzulassen. Wird das Rücklichtverfahren verwendet, so ist vorteilhaft, wenn die Trägerplatte zumindest auf der den Farbstoffen zugewandten Seite im Wesentlichen einfärbig, vorzugsweise schwarz ist, damit störende Lichtsignal möglichst unterbunden werden.

Vorzugsweise wird als Indikatorfarbstoff ein Farbstoff mit der folgenden Struktur verwendet:



In weiterer Folge wird die Erfindung anhand nicht einschränkender Ausführungsformen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 2 die Ausführungsform aus Fig. 1 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 3 eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens;

Fig. 4 die Ausführungsform aus Fig. 3 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 5 eine schematische Schnittdarstellung eines erfindungsgemäßen Systems in einer ersten Ausführungsform.

Die in den Figuren 1 und 2 gezeigte Ausführungsform eines Blutmessstreifens ist – wie es typisch ist für solche Blutmessstreifen - im Wesentlichen streifenförmig und flach ausgeführt. Dabei weist er an einer Breitkante eine schmale Öffnung auf, die den Eingangsbereich 1 darstellt. Dieser ist mit einem ersten Teil des Führungskanals 2a strömungsverbunden, welcher zu einem Messbereich 3 mit größerer Breite führt. Stromabwärts des Messbereichs führt ein weiterer Teil des Führungskanal 2b weiter zu einem etwas weniger verbreiterten Bereich 4, der mit einer Luftaustrittsöffnung 5 in einer Trägerplatte 6 strömungsverbunden ist. Während sich das Blut entlang des Führungskanals 2a, 2b im Blutmessstreifen verteilt kann so die Luft aus dem Führungskanal 2b entweichen.

In den gezeigten Ausführungsformen ist nur ein Messbereich vorgesehen. Es können auch mehrere Messbereiche vorgesehen sein, wobei diese Messbereiche entlang der Strömungsrichtung des Kanals hintereinander oder nebeneinander angeordnet sein können. Dabei kann ein Messbereich den Indikatorfarbstoff, also zur Messung der Kaliumkonzentration, und der andere Messbereich zur Messung für zumindest einen weiteren Blutparameter vorgesehen sein. Dies gilt auch für andere Ausführungsformen.

Der Blutmessstreifen weist vorzugsweise und wie in den Ausführungsformen der Figuren gezeigt einen Schichtaufbau auf, wobei zumindest eine Trägerplatte, zumindest eine Abdeckfolie und zumindest eine zwischen Trägerplatte und Abdeckfolie angeordnete Reaktionsschicht aufweist, die den Indikatorfarbstoff und den Referenzfarbstoff enthält. Die Abdeckfolie kann nur zum Abschluss vom Außenbereich dienen oder wie die Trägerplatte steif ausgeführt sein und somit tragende Funktion entwickeln.

Die Trägerplatte 6 ist aus schwarzem Kunststoff ausgeführt und weist die notwendige Biegesteifigkeit auf, damit mit dem Blutmessstreifen entsprechend hantiert werden kann und auch in ein Auslesegerät eingesteckt werden kann.

Die Trägerplatte 6 weist eine im Wesentlichen flache Oberfläche auf, die den weiteren Schichten des Blutmessstreifens zugewandt ist. Über ein Doppelklebeband 7 ist die Trägerplatte 6 mit einer Spacerschicht 9 verbunden, die vorzugsweise als Folie ausgeführt ist. Sie ist in den äußeren Abmessungen und Form an jene der Trägerplatte 6 angepasst. Im Inneren weist sie jedoch eine Ausnehmung auf, die die Form und Größe der oben beschriebenen Bereiche und Kanäle 1-4 definieren.

Das Doppelklebeband 7 kann auch durch eine beliebige andere Klebeschicht ersetzt werden, beispielsweise durch einen Flüssigklebstoff, der auf der Trägerschicht angeordnet wird. Vorzugsweise, und wie in der Ausführungsform gezeigt, legt das Doppelklebeband 7 auch die Folie 8 in Bezug zur Trägerplatte 6 fest.

Mit anderen Worten ist also eine Spacerschicht 9 vorgesehen, deren innere Kontur die Breite von zumindest einem Teil des Führungskanals 2a, 2b und des Messbereich 3 definieren. Dies kann auch in anderen Ausführungsformen sinnvoll sein.

Die Spacerschicht 9 bildet die Seitenwände der Bereiche 1-4.

Zwischen der Spacerschicht 9 und dem Doppelklebeband 7 ist eine hydrophile Folie 8 im Bereich von Eingangsbereich 1, des ersten Teils des Führungskanals 2a bis zu dem Eingangsbereich 1 entfernten Ende des Messbereichs 3 erstreckt. Die Folie 8 bildet für den Eingangsbereich 1, den ersten Teil des Führungskanals 2a und den Messbereich 3 eine Oberwand. Sie verbessert den Fluss der Blutprobe. Die Folie 8 erstreckt sich über die Grenzwände des Führungskanals 2 und der weiteren Bereiche 1, 3 hinaus, was aber unschädlich ist. Denn durch die die Bereiche 1-4 bildenden Wände der Spacerschicht 9 wird die Verteilung des Blutes außerhalb dieser Wände verhindert. Die Folie8 ist vorzugsweise nicht wasserdurchlässig.

Weiters ist eine Abdeckfolie 11 vorgesehen, die die der Trägerplatte 6 gegenüberliegenden Seite der Spacerschicht 9 abschließt und somit für die Bereiche 1-4 eine Unterwand bildet. Auf Höhe des Messbereichs ist auf der Abdeckfolie 11 eine Reaktionsschicht 10 angeordnet, welche als Hydrogel ausgeführt ist, in dem der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff immobilisiert sind. Damit wurde die innere Seite der Abdeckfolie 11 als Trägeroberfläche verwendet.

Es kann vorgesehen sein, dass sich die Reaktionsschicht 10 wie in der Ausführungsform gezeigt über die Grenzwände des Führungskanals 2 erstreckt. Alternativ kann vorgesehen sein, dass die Reaktionsschicht 10 vollständig innerhalb der Grenzwände des Führungskanals 2 angeordnet ist.

In den Figuren 3-4 ist eine zweite Ausführungsform gezeigt, die der ersten stark ähnelt. Daher wird hier nur auf die wesentlichsten Unterschiede eingegangen, die obigen Erläuterungen gelten hier – soweit anwendbar – ebenso.

In dieser Ausführungsform ist der Eingangsbereich 1 auf der Trägerplatte 6 angeordnet und vorzugsweise kreisrund ausgeführt. Dem entsprechend ist auch in das Doppelklebeband 7 eine entsprechende Ausnehmung vorgesehen. Zwischen der Trägerplatte 6 und der hydrophilen Folie 8 ist eine Separationsmembran 12 angeordnet, welche die Passage von Erythrozyten in Richtung Führungskanal 2a verhindert. Insbesondere wenn in der Blutprobe anhand des Hämoglobingehalts die Hämolyse gemessen werden soll, ist dies vorteilhaft, da so bloß das freie Hämoglobin eine Rotfärbung der Blutprobe bedingt.

Unterhalb des Eingangsbereichs 1 ist der Führungskanal 2a rundlich erweitert, um besonders viel Blutprobe aufnehmen zu können.

In Fig. 5 wird ein erfindungsgemäßes System mit einem Blutmessstreifen 100 und einem Auslesegerät 200 gezeigt. Dabei kann beispielsweise ein Blutmessstreifen 100 wie in den vorherigen Figuren beschrieben zur Anwendung kommen. Dargestellt ist ein Blutmessstreifen 100 mit einem Eingangsbereich 1 an der Kantenseite. Dabei wurde bereits Blut über den Eingangsbereich 1 in den Blutmessstreifen 100 eingebracht und es ist bereits bis in den Messbereich 3 vorgedrungen. Daneben wurde der Blutmessstreifen 100 in einen schlitzförmigen Aufnahmebereich 204 des Auslesegeräts 200 gesteckt.

Eine Lichtquelle 201 strahlt von einer Seite des Blutmessstreifens 100 (vorzugsweise auf die Seite der Abdeckfolie 11) Licht mit zumindest jener Wellenlänge oder Wellenlängen, mit denen der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeregt werden können, auf den Messbereich 1. Der somit angeregten Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff geben mittels Fluoreszenz oder Phosphoreszenz entsprechende Lichtsignale ab, welche von einem Detektor 202 gemessen werden. Eine Recheneinheit 203, die mit der Lichtquelle 201 und dem Detektor 202 verbunden ist und die beiden Teile steuert, empfängt die Messdaten des Detektors 202 und errechnet aus der Phasenverschiebung des detektieren Summensignals von Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff mit dem Anregungssignal der Lichtquelle die Kaliumkonzentration der Blutprobe.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe, wobei

   eine bereitgestellte Blutprobe in einen Eingangsbereich (1) eines Blutmessstreifens (100) eingebracht wird und zumindest ein Teil der Blutprobe in einen Messbereich (3) des Blutmessstreifens (100) geführt wird; wobei

   der Blutmessstreifen (100) mit einem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird; wobei

   das Kalium der Blutprobe in dem Messbereich (3) mit einem lumineszenten Indikatorfarbstoff reagiert und wobei durch zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;

   dadurch gekennzeichnet, dass

   ein lumineszenter Referenzfarbstoff im Messbereich (3) von der Lichtquelle angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt; dass

   von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird; und dass

   die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor (202) detektierten Signals bestimmt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Indikatorfarbstoff mittels Fluoreszenz auf die Anregung reagiert und/oder dass der Referenzfarbstoff mittels Phosphoreszenz auf die Anregung reagiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise alle zellulären

Bestandteile der Blutprobe, von dem Eintritt in den Messbereich (3) zurückgehalten werden, vorzugweise indem die Blutprobe vor Eintritt in den Messbereich (3) durch eine Separationsmembran (12) geführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Hämolysegrad in der Blutprobe, vorzugsweise optisch und/oder vorzugsweise durch Messung des freien Hämoglobins im Blutplasma, bestimmt wird und der bestimmte Hämolysegrad bei der Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle (201) den Messbereich (3) von einer Seite mit Licht versorgt und der Detektor (202) das durch die Anregung abgegebene Licht von der gegenüberliegenden Seite oder von der gleichen Seite detektiert.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass neben der Kaliumkonzentration zumindest ein weiterer Blutparameter der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise mit zumindest einem weiteren Indikatorfarbstoff.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass neben der Kaliumkonzentration die Temperatur der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise über einen temperatursensitiven Farbstoff und dass vorzugsweise die Temperaturbestimmung in einem von dem Messbereich (3) verschiedenen Temperaturmessbereich erfolgt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutprobe im Messbereich in eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, eindringt, in dem der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff angeordnet ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass vorab zum Auftragen der Blutprobe der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff, vorzugsweise zusammen mit der Polymermatrix, auf eine Trägeroberfläche des Blutmessstreifens (100) über ein kontinuierliches Beschichtungsverfahren, vorzugsweise über ein Piezo-Jet-Verfahren und/oder

mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol jet printing aufgebracht wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutprobe vom Eingangsbereich (1) über einen Transportkanal (2a, 2b) zu dem Messbereich (3) geführt wird und dass vorzugsweise die Luft stromabwärts des Messbereichs (3) entlang des Transportkanals (2a, 2b) durch zumindest eine Luftaustrittsöffnung entweicht.

11. Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

12. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) zwischen dem Eingangsbereich (1) und dem Messbereich (3) eine Separationsmembran (12) zum Zurückhalten von zumindest den Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise aller zellulären Bestandteile der Blutprobe aufweist.

13. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) einen Transportkanal (2a, 2b) zum Transport der Blutprobe aufweist, entlang dem der Eingangsbereich (1) und der Messbereich (3) angeordnet ist, und dass vorzugsweise eine Luftaustrittsöffnung (5) entlang des Transportkanals (2a, 2b) zum Entweichen der Luft vorgesehen ist und dass besonders vorzugsweise der Messbereich (3) entlang des Transportkanals (2a, 2b) zwischen dem Eingangsbereich (1) und der Luftaustrittsöffnung (5) angeordnet ist.

14. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Transportkanal (2a, 2b) und vorzugsweise auch im Messbereich (3) ein

hydrophiles Transportmaterial, vorzugsweise ausgeführt als hydrophile Folie (8), angeordnet ist.

15. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest im Messbereich (1) eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, angeordnet ist, in der der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind.

16. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix auf einer transparenten Außenfolie (11) des Blutmessstreifens (100) angeordnet ist und vorzugsweise mittels eines kontinuierlichen Druckverfahrens wie Piezo-Jet aufgedruckt, und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol Jet Printing aufgebracht ist.

17. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) zumindest einen weiteren Farbstoff zur Messung zumindest eines weiteren Blutparameters der Blutprobe aufweist, wobei dieser weitere Farbstoff vorzugsweise räumlich vom Indikatorfarbstoff getrennt angeordnet ist.

18. System zur Messung der Kaliumkonzentration, wobei das System ein Auslesegerät (200) und einen Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 11 bis 17 aufweist und das Auslesegerät (200) zumindest einen Aufnahmebereich (204) zur Aufnahme des Blutmessstreifens (100), zumindest eine Lichtquelle (201) zur Anregung des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes im Messbereich (3) des Blutmessstreifens (100) und zumindest einen Detektor (202) zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes aufweist.

19. System nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Auslesegerät (200) eine Recheneinheit (203) aufweist, die zur Auswertung des vom Detektor (202) detektierten Signals, sowie zur Bestimmung der Kaliumkonzentration anhand der Phasenverschiebung ausgebildet ist.

20. System nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Messbereich (3) bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich (204) angeordnetem Blutmessstreifen (100) zwischen der Lichtquelle (201) und dem Detektor (202) angeordnet ist, oder dass die Lichtquelle (201) und der Detektor (202) bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich (204) angeordnetem Blutmessstreifen (100) auf der gleichen Seite des Blutmessstreifens (100) angeordnet sind.

03.03.2023
MT/iv

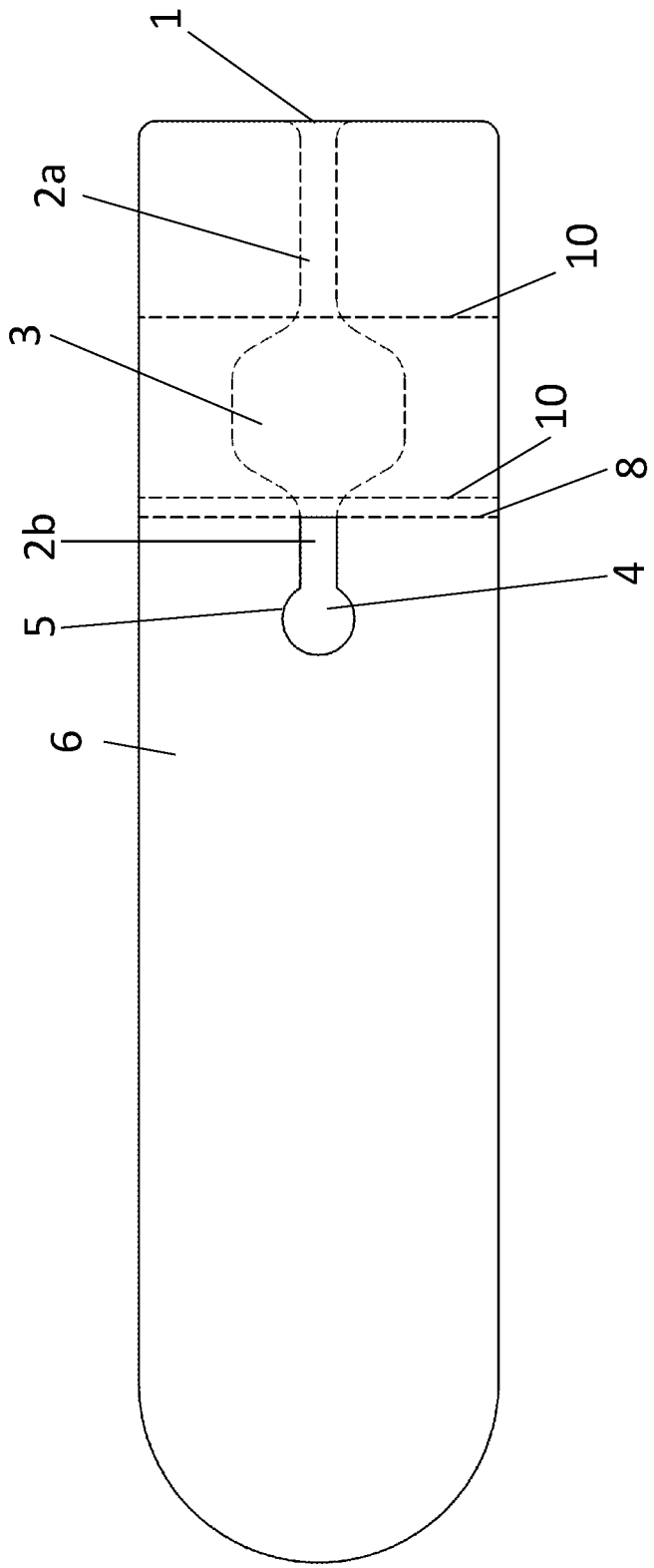


Fig. 1

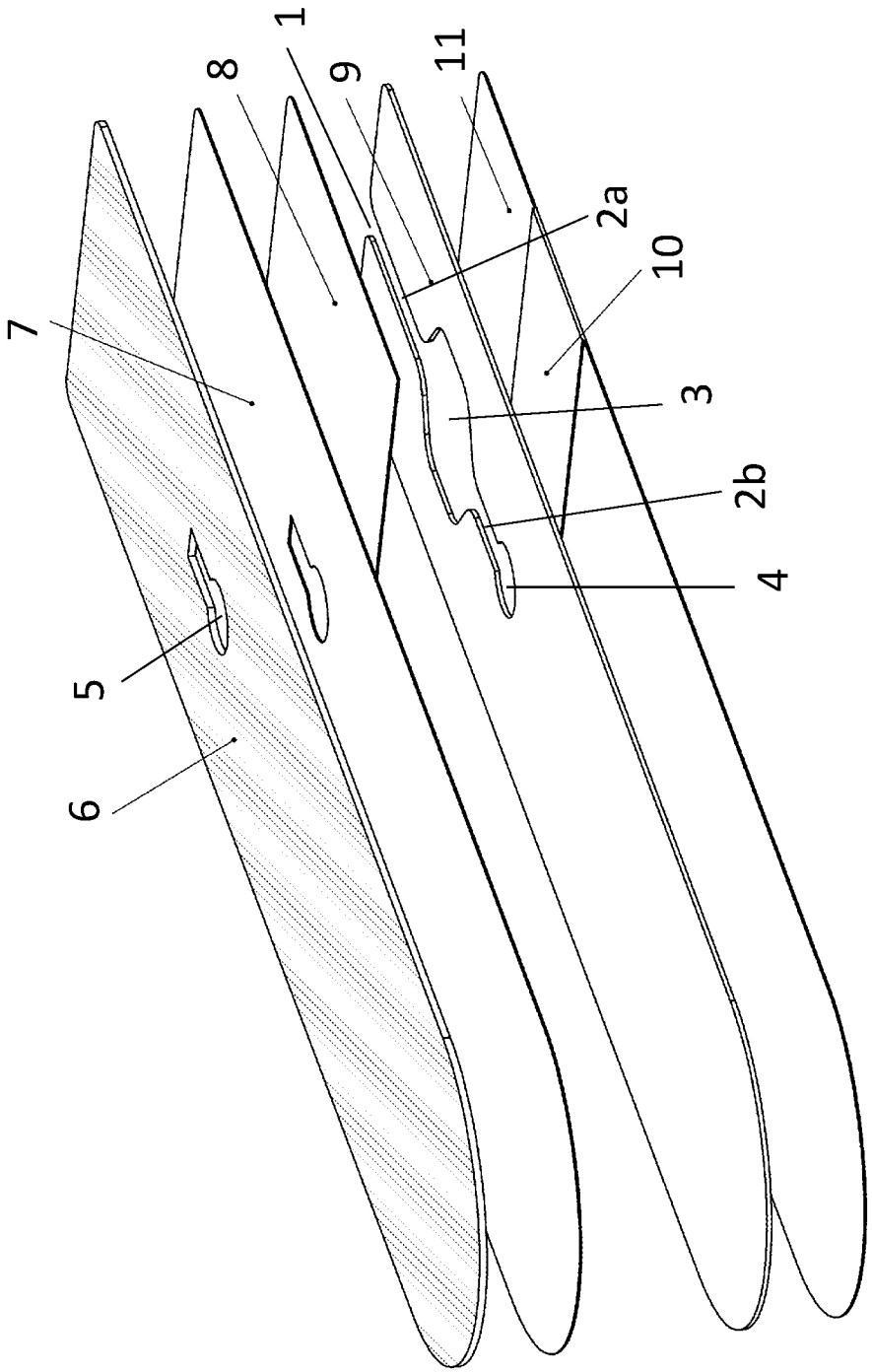


Fig. 2

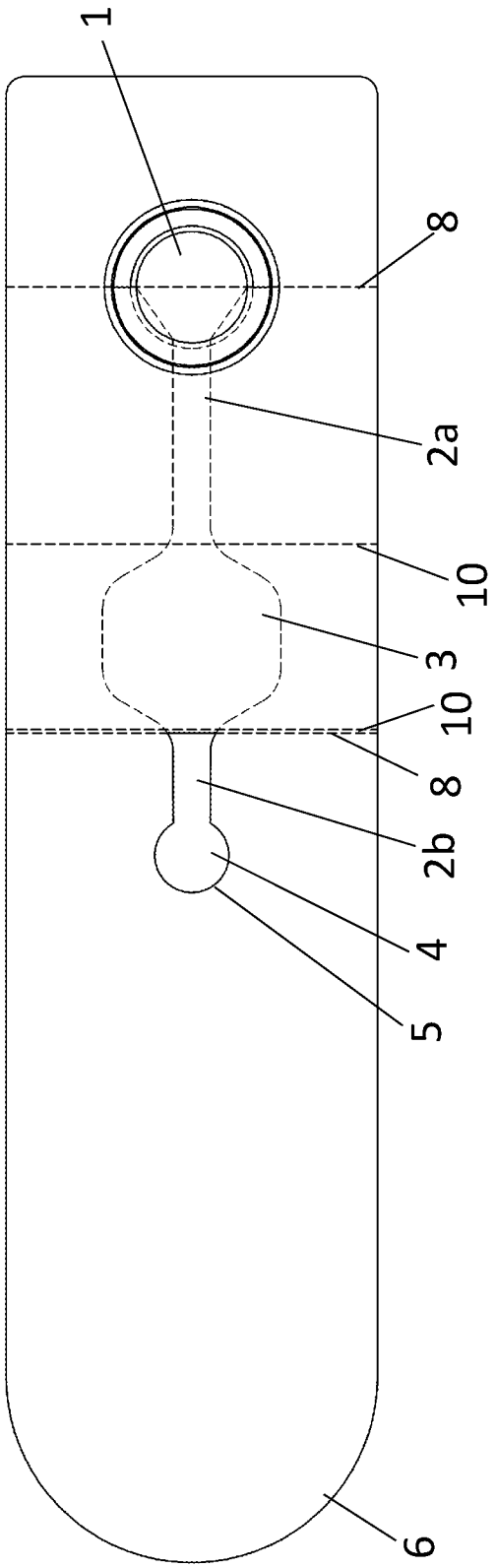


Fig. 3

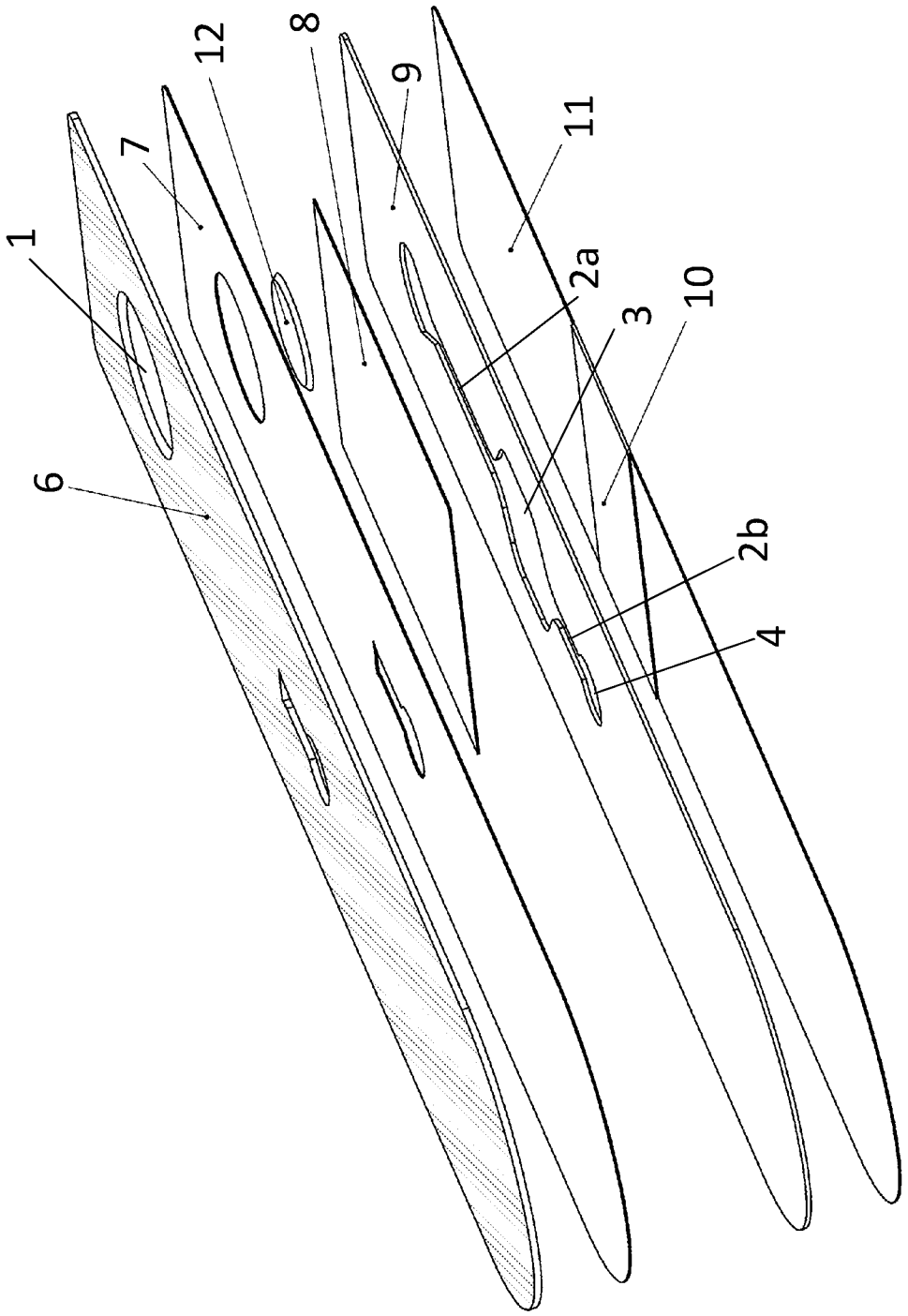


Fig. 4

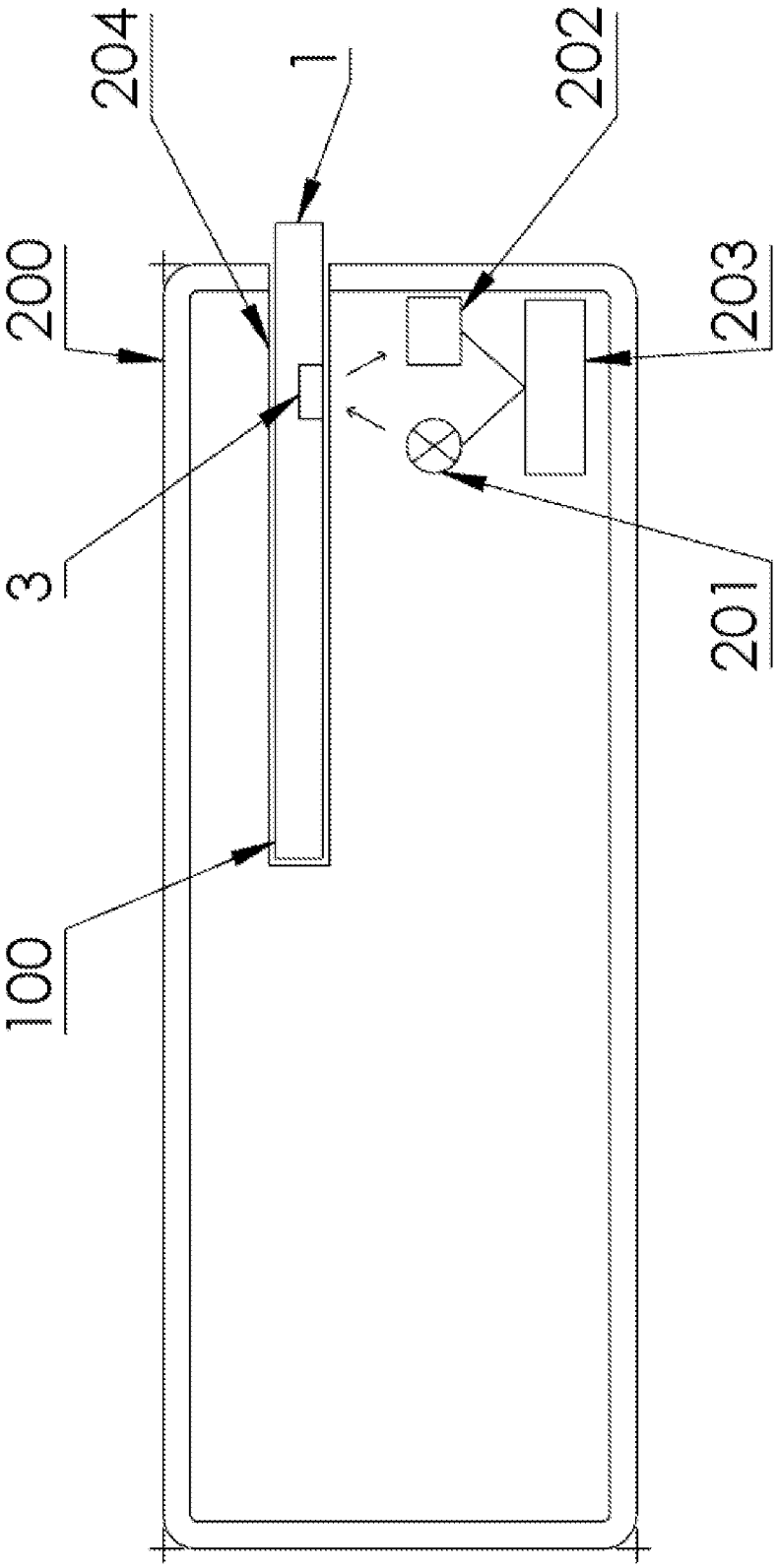


Fig. 5

österreichisches patentamt

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
G01N 33/52 (2006.01); ***G01N 33/72*** (2006.01); ***G01N 33/50*** (2006.01); ***G01N 33/80*** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
G01N 33/52 (2013.01); ***G01N 33/72*** (2013.01); ***G01N 33/5094*** (2013.01); ***G01N 33/80*** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
G01N

Konsultierte Online-Datenbank:
WPI, EPODOC

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **03.03.2023** eingereichten Ansprüchen **1-5, 7-16, 18-20** erstellt.

Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 6602716 B1 (KLIMANT INGO [DE]) 05. August 2003 (05.08.2003) Ansprüche 1-14, Spalte 7 Zeile 50ff	1-5, 7-16,18-20
A	WO 2021045890 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 11. März 2021 (11.03.2021) Ganzes Dokument	1-5, 7-16, 18-20
A	WO 2022251736 A1 (JANA CARE INC [US]) 01. Dezember 2022 (01.12.2022) Ganzes Dokument	1-5, 7-16, 18-20

Datum der Beendigung der Recherche:	Seite 1 von 1	Prüfer(in):
15.12.2023		GÖRNER Wolfram

*) **Kategorien** der angeführten Dokumente:

X Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

Y Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

A Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.

P Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.

E Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).

& Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.