

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

B01L 3/00

//G01N33/52

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813485.3

[43] 公开日 2001 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1284012A

[22] 申请日 1998.12.4 [21] 申请号 98813485.3

[30] 优先权

[32] 1997.12.4 [33] DE [31] 19753847.9

[86] 国际申请 PCT/EP98/07886 1998.12.4

[87] 国际公布 WO99/29429 德 1999.6.17

[85] 进入国家阶段日期 2000.8.4

[71] 申请人 罗赫诊断器材股份有限公司

地址 德国曼海姆

[72] 发明人 V·兹默 W·施维贝尔 R·门希  
W·莱希纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

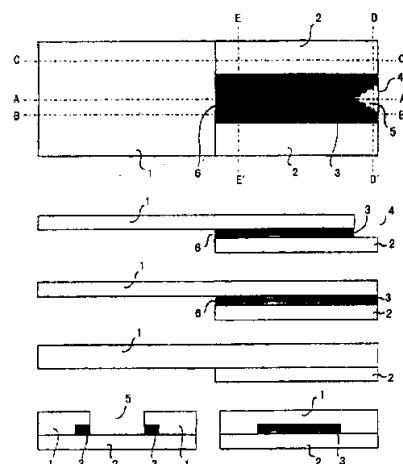
代理人 卢新华 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图页数 6 页

[54] 发明名称 具有毛细管孔道的分析测试元件

[57] 摘要

本发明涉及测定液体中被分析物的分析测试元件。该元件包括惰性载体、检测元件和能传输液体的毛细管孔道。在能传输液体的毛细管孔道的一端有一个加入试样的开口，在所述孔道的另一端有一个排气口。该孔道至少一部分由载体和检测元件组成，并至少在毛细管的传输方向上伸展到检测元件的边缘，所述的边缘与排气口邻接。在分析测试元件的边缘上，在构成能传输液体的毛细管孔道的区域内有一个凹槽，在构成加入试样的开口的边缘处，所以所述测试元件的形成试样开口边缘至少一部分在一侧上是断开的；对着凹槽的区域是敞开的。本发明还涉及利用所述的分析测试元件测定液体中的被分析物，和借助于所述的分析测试元件测定液体试样中被分析物的方法。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

1、一种用于测定液体中被分析物的分析测试元件，其包括惰性载体、检测元件和能传输液体的毛细管孔道，该孔道在能传输液体的毛细管孔道的一端，具有一个施加试样的开口，在另一端具有一个排气口，其特征在于，能传输液体的毛细管孔道，至少一部分由载体和检测元件组成，它在毛细管传输的方向上，从施加试样的开口至少伸展到最靠近排气口的检测元件的边缘，其特征还在于，有一凹槽位于形成能传输液体的毛细管孔道的一个表面上，在测试元件的形成施加试样的开口的边缘上，所以在形成施加试样开口的测试元件边缘的一侧，至少有一部分是不连续的，露出对着凹槽的表面。

2、权利要求 1 的分析测试元件，其特征在于，形成能传输液体的毛细管孔道内表面的至少一个表面是亲水性的。

3、权利要求 2 的分析测试元件，其特征在于，对着凹槽的露出表面是亲水性的。

4、权利要求 2 或 3 的分析测试元件，其特征在于，亲水化是采用亲水性材料或采用以亲水层覆盖亲水性较小的材料实现的。

5、权利要求 4 的分析测试元件，其特征在于，采用氧化铝层进行亲水化。

6、权利要求 1—5 任一项的分析测试元件，其特征在于，检测元件包含与检测试样中目标分析物反应所必须的一切试剂以及助剂。

7、权利要求 1—6 任一项的分析测试元件，其特征在于，检测元件对粒状试样成分起过滤器的作用。

8、权利要求 1—7 任一项的分析测试元件，其特征在于，能传输液体的毛细管孔道至少一部分是由载体、惰性覆盖层和检测元件组成，其中覆盖层和检测元件位于相对着载体的孔道的一侧，并互相邻接，以这种方式使覆盖层位于面对施加试样开口的一侧上。

9、权利要求 8 的分析测试元件，其特征在于，检测元件和覆盖层互相邻接，使毛细管的液体传输不在检测元件和覆盖层接触的位置处中断。

10、权利要求 9 的分析测试元件，其特征在于，将挠性的情性薄膜固定在覆盖层面对能传输液体的毛细管孔道的一侧上，惰性薄膜在

整个覆盖层长度内展开，并覆盖整个毛细管孔道的宽度，它至少有一部分在覆盖层和检测元件相对的面之间是封闭的，使毛细管的液体传输不会在检测元件和覆盖层接触的位置处中断。

11、权利要求 1-10 任一项的分析测试元件，其特征在于，在载体和测试元件以及还可有的覆盖层之间也存在一层中间层，中间层也参与能传输液体的毛细管孔道的形成。

12、权利要求 11 的分析测试元件，其特征在于，中间层还用于连接载体、检测元件和还可有的覆盖层。

13、权利要求 1-12 任一项的分析测试元件在测定液体中的被分析物中的应用。

14、一种采用权利要求 1-12 任一项的分析测试元件来测定液体试样中被分析物的方法，其中液体试样在以凹槽断开的施加试样开口的边缘与测试元件接触，试样由毛吸作用力输入能传输液体的毛细管孔道，在此过程中，试样润湿测试元件面对孔道的表面并渗入孔道，还可与检测元件中包含的试剂发生有分析物特征的检测反应，该反应可借助于目视或光学仪器设备，优选借助于反射光度计观测，因此能推断被测分析物的存在或需要时被测分析物的量。

## 说 明 书

## 具有毛细管孔道的分析测试元件

5 本发明涉及测定液体中分析物的分析测试元件，它包括惰性载体、检测元件和能传输液体的毛细管孔道，在能传输液体的毛细管孔道的一端，具有一个施加试样的开口，在另一端具有一个排気口。本发明还涉及应用所述的分析测试元件测定液体中的分析物，以及借助于所述的分析测试元件测定液体试样中分析物的方法。

10 时常采用所谓的载体束缚测试来定性或定量地分析测定体液，特别是血液中的成分。在这些测试中，试剂被埋在与试样接触的相应的固态载体层中。如果有目标分析物存在，液体试样与试剂的反应会产生可检测的信号，特别是可用目视或借助于仪器测定的颜色变化，通常采用反射光度计测定。

15 测试元件或测试载体往往呈试条的形式，试条基本上由塑料材料制成的细长的载体层，和作为测试区施加到其上的检测层组成。然而，已知有方形或矩形小片状的测试载体。

20 采用目视或反射光度计测定的用于门诊诊断的测试元件，往往结构构成施加试样区和检测区按竖直轴方向一个位于另一个之上。这种结构形式是有问题的。在必须将加上试样的试条插入仪器例如反射光度计进行测定时，可传染的试样物质能与仪器的部件发生接触，并可能污染这些部件。而且，特别是在未经训练的人员，例如糖尿病患者在自控血糖时使用试条的情况下，实现体积定量是困难的。此外，由于25 测试元件的结构，为了能可靠地测定，常规的测试元件往往需要较大体积的试样。需要的试样体积越大，验血的患者可能越疼痛。因此，总目标是要提供需要尽可能少试样物质的试条。

30 英国专利—B 0 138 152 涉及一种一次性的小容器，该容器适合于几乎在借助毛吸管间隙将试样液体吸入试样室的同时进行测定。检测特征反应的试剂可装在毛细管的空腔内。该空腔至少一部分以半透膜为界。例如，试剂可通过壁的涂层或将试剂埋置在空腔的半透膜内安置。

英国专利—A—0 287 883 叙述了一种测试元件，该测试元件利用

检测层和惰性载体之间的毛吸间隙进行体积定量。将测试元件浸入被检测的试样中，以便试样充满毛吸空间，该毛吸空间需要的试样体积大，这就是为什么这类体积定量宜适合于检测以过量存在的试样物质，例如尿。在施加试样位置和检测位置之间没有空间间隔。

5 英国专利—B—0 034 049 涉及一种测试元件，其中将试样施加到中央的施加试样位置，例如覆盖层上的开口，试样由毛细管作用力传输到在空间上与试样施加位置分开的几个检测区。在根据英国专利—B—0 034 049 的测试元件上，试样施加点在中央位置并不能解决上述的仪器卫生问题。

10 本发明的目的是要消除现有技术的缺点。特别是企图提供一种使用简单的测试元件，它能自动地定量体积，并能使检测区与试样施加位置在空间上隔开，同时采用的试样体积最小。另外，试样从施加位置向检测区的输送应该是很快的，以致不会限制分析试样所需的时间。此外，测试元件的结构简单，能使制造测试元件的成本低，而且制造  
15 简单。

本发明的目的是由在本专利的权利要求中表征的主题实现的。

本发明的主题是测定液体中分析物的分析测试元件、它包括惰性载体、检测元件和能传输液体的毛细管孔道，在能传输液体的毛细管孔道的一端，具有一个施加试样的开口，在另一端具有一个排气口，  
20 其特征在于，能传输液体的毛细管孔道，至少一部分是由载体和检测元件形成，毛细管孔道在毛细管传输的方向上，从试样加入口至少伸展到检测元件最靠近排气口的边缘，其特征还在于，在形成能传输液体的毛细管孔道的一个表面上有一个凹槽，其在测试元件的形成试样加入口的边缘处，所以在测试元件的形成试样加入口的边缘的一侧，  
25 至少有一部分是不连续的，露出相对凹槽的表面。

由于能传输液体的毛细管孔道在毛细管传输方向上包含整个检测元件，这能保证避免试样不均匀地润湿检测元件。特别是与检测元件接触的试样液层厚度是由覆盖毛细管活性孔道的整个检测元件区域上的毛细管活性孔道的高度可再现预定的。由此使检测反应的空间分布基本均匀。因此这能提高测定的精确度和再现性。  
30

在孔道具有基本上是矩形横截面的优选的情况下，由于孔道的一维尺寸例如高度由毛细管活性的物理限制所预定，所以可通过适当地

选择其它二维例如长度和宽度来调节毛细管孔道的体积。例如对于水溶液，毛细管的高度约为 10—500  $\mu\text{m}$ ，优选 20—300  $\mu\text{m}$ ，特别优选 50—200  $\mu\text{m}$ ，因为在其它情况下没有观测到毛细管活性。因此，根据所需的体积，宽度可为几 mm，优选 1—10 mm，最优选 1—3 mm，而 5 长度可达几 cm，优选 0.5—5 cm，特别优选 1—3 cm。

在测试元件的边缘，在形成毛细管孔道的表面上的形成试样加入口的凹槽，用于确保试样液体能够进入毛细管孔道。这是使试样液滴在以凹槽断开的测试元件的最接近样品施加开口的边缘处直接与表面相接触实现的，该表面的伸展，形成毛细管的内表面。适当地选择凹 10 槽的几何形状和尺寸，确保液滴与毛细管活性区发生接触的几率非常高，而且与投药的准确位置无关，又确保液滴易吸入毛细管内。例如，应当如此地选择露出表面的尺寸，使被施加到其上的液滴至少在一个位置与毛细管活性区发生接触。例如，应当如此地选择凹槽的一维尺寸，例如宽度，使液滴直径略大于凹槽所选的该维尺寸。已经证明， 15 对于 3  $\mu\text{m}$  的液滴，凹槽的宽度为 1mm 是适宜的。特别优选由凹槽露出区域是亲水性来将试样液滴吸入毛细管孔道，该区域至少在毛细管传输孔道方向上直接与毛细管活性区邻接。

在这种情况下，亲水性表面意是吸水的表面。水性试样，也包括血液，能在这类表面上很好地展开。此外，这类表面的特征还在于， 20 置于其上的水滴，在界面上形成的边界角或接触角是锐角。相反地，在疏水性即斥水性的表面上，在水滴和表面之间的界面上形成的边界角是钝角。

由测试液体和被检测表面的表面张力形成的边界角，是表面亲水性的量度。例如水的表面张力为 72 mN/m。如果被观测表面的表面张力值比该值低很多，即大于 20 mN/m，则其润湿作用差，得到的边界角是钝角。这样的表面被称作疏水性表面。如果表面张力接近水的表面张力值，则其润湿性好，边界角是锐角。相反，如果表面张力等于或大于水的表面张力值，那么液滴就能渗开，所以液体会完全展开。因而不能再测定其边界角。以水滴形成的边界角是锐角的表面或在其 30 上观测到水滴完全展开的表面，被称作亲水性表面。

毛细管吸收液体的能力，取决于液体对孔道表面的润湿性。对于水性试样，这意味着毛细管应由表面张力近达到 72 mN/m 或超过该值

的材料制造。

制造能迅速地吸收水性试样的毛细管的充分亲水性的材料，是例如玻璃、金属或陶瓷。然而，这些材料不适合在测试载体中使用，因为它们有一些严重的缺点，例如玻璃或陶瓷有破碎的危险，而许多金属，其表面性质有随时间变化的问题。因此通常采用塑料薄膜或模制件制造测试元件。一般所用塑料的表面张力几乎不超过 45 mN/m。即使采用相对说来最亲水的塑料，例如聚甲基丙稀酸甲酯（PMMA）或聚酰胺（PA），如果采用它们，只能制造缓慢吸收的毛细管。由例如聚苯乙烯（PS）、聚丙烯（PP）或聚乙烯（PE）之类疏水性塑料制造的毛细管，基本上不吸收水性试样。因此，对于具有毛细管活性孔道的测试元件，必须赋予用作结构材料的塑料以亲水性，即使它们亲水化。

在根据本发明的分析测试元件优选的实施方案中，至少一个，但优选二个，特别优选二个相对的表面是亲水的，它们形成能够传输液体的毛细管孔道的内表面。非常优选至少对着凹槽的露出表面是亲水的。如果一个以上的表面是亲水性的，则这些表面可采用相同或不同的方法制成亲水性的。在形成毛细管活性孔道的材料，特别是载体本身是疏水性的或只有非常轻微的亲水性时，亲水化是特别必要的，因为它们是由例如非极性的塑料组成的。采用例如聚苯乙烯（PS）、聚乙烯（PE）、聚对本二酸乙烯酯（PET）或聚氯乙烯（PVC）之类的非极性塑料作为载体材料是有利的，因为它们不吸收被检测的液体，因此检测层能有效地利用试样体积。毛吸管孔道表面的亲水化，能使极性的，优选水性的试样液体易进入毛细管孔道，并在其中迅速地传输到进行检测的检测元件或检测元件的位置。

在制造过程中，采用亲水性材料实现毛细管孔道表面的亲水化是理想的，然而，亲水性材料本身不能吸收试样液体，或只吸收到可忽略不计的程度。在不可能采用亲水性材料的情况下，可采用具有稳定的对试样液体是惰性的亲水层的适宜覆层，使疏水性的或只有微弱亲水性的表面亲水化，例如，通过施加含润湿剂的层，或借助于溶胶-凝胶技术采用毫微米复合物覆盖表面的方法，将光致反应的亲水性聚合物共价结合到塑料表面上。此外，通过表面的热、物理或化学处理来提高亲水性也是可行的。

特别优选采用氧化铝薄层进行亲水化。例如可通过给工件真空镀金属铝，然后氧化该金属，或采用金属薄膜或覆金属的塑料膜制造测试载体，将这些层直接施加到所需的测试元件部件上，为了达到所需的亲水性，这些金属层也必须被氧化。在这种情况下，金属层的厚度为 5 1—500 nm 是足够的。然后将金属层氧化成氧化的形式，对此，已经证明，除了电化学或阳极氧化方法以外，在水蒸气存在下或在水中煮沸进行上述所有的氧化是特别适宜的方法。以这种方法制备的氧化物层，视方法而定其厚度为 0.1—500 nm，优选 10—100 nm。在实践中，原则上可以得到层厚较大的金属层以及氧化物层，但没有任何 10 附加的有利作用。

在优选的实施方案中，根据本发明的分析测试元件的检测元件，包含用于试样中目标分析物的检测反应所需的一切试剂和需要时还可有的助剂。检测元件也可只包含一部分试剂和助剂。对熟悉分析测试元件或诊断测试载体技术的专家而言，这些试剂和助剂是熟知的。对 15 采用酶检测的分析物，在检测元件中可包含例如酶、酶底物、指示剂、缓冲剂盐、和惰性填料等。检测元件可由一层或几层组成，并优选在检测元件不与试样接触的一侧上，还可包含一种惰性载体。在特别优选的情况下，检测反应能产生可观测的颜色变化，在此颜色变化可理解为颜色的变化、颜色的产生或颜色的消失，这种变化要通过适宜的 20 措施确保载体能容许用目视或光学观测检测反应。为此，检测元件的载体材料本身可以是透明的，例如聚碳酸酯薄膜之类透明的塑料薄膜，或在检测的一侧具有透明的凹槽。对于本领域的技术人员而言，除了产生颜色变化的检测反应以外，其它的检测原理也是很清楚的，这些原理可用所述的测试元件例如电化学传感器实现。

对于检测元件，所采用的材料必须能吸收其中有所含成分的被检测的液体。这些材料就是所谓的吸附性材料，例如可用作层材料的毛状物、织品物、针织物或多孔的塑料材料之类的材料。适宜的材料必须能载带检测待测分析物所需要的试剂。

对于检测元件，优选的材料是纸或膜之类多孔的塑料材料。特别 30 优选聚酰胺、聚偏二氟乙烯、聚醚砜或聚砜膜作为多孔的膜材料。测定待测分析物的试剂，通常通过浸渍加入上述的材料中。

对于检测元件，优选例如在英国专利—B—0 016 387 中叙述的所谓

多孔膜是特别适宜的。为此，以不溶解的、有机的或无机的细颗粒形式，将固体加到或膜的有机塑料水分散体中，还加入检测反应所需要的试剂。适宜的成膜剂优选有机塑料，例如聚乙烯酯、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚酰胺、聚苯乙烯和混合聚合物，例如丁二烯和苯乙烯或马来酸酯和乙酸乙烯酯的混合聚合物，或其它成膜的、天然的和合成的有机聚合物以及它们的水分散体形式的混合物。分散体可涂在基底上，形成均匀的层，在干燥后得到耐水膜。干膜的厚度为 10——500  $\mu$ , 优选 30——200  $\mu$ m. 有膜的基底可与作为载体使用，或将其施加到检测反应的另一种载体上。虽然通常将检测反应所需的试剂加到制备多孔膜所用的分散体中，但在制备后，采用试剂浸渍形成的膜也许是有利的。采用试剂预先浸渍填充材料也是可行的。本领域的技术人员懂得，可采用哪些试剂测定特定的被分析物。这一点不需在此更详细的解释。

此外，检测元件可使用能够排除干扰检测反应的试样成分的部件，因此，它们对例如血细胞之类粒状试样成分起过滤器的作用。例如在分析血液试样时，在红血球（红细胞）中存在的血红素血红蛋白可能干扰目视或光学检测方法。在实际发生检测反应之前，从试样中，例如从全血中分离这些干扰成分是有利的。这可在将试样施加到测试元件上之前，通过试样制备，例如离心全血，然后分离血清或血浆进行的。如果测试元件本身通过适宜的结构进行这一分离步骤，对于非专业人员来说，那将更方便和更简单。本领域的技术人员了解试条技术这种方法，它能确保排除红细胞。例如从英国专利—B—0 045 476 得知的一些实例，是采用半透膜或玻璃纤维毛分离红血球的。

对于根据本发明的测试元件，已经证明，采用在一透明薄膜上的由二层膜层组成的检测元件是特别优选的。重要的是，位于透明薄膜上的第一层膜比覆在上面的第二层膜有明显小的光散射。例如从德国专利申请 P 196 29 656.0 中已经了解到这一类检测元件。

鉴于第一层包含例如甲基乙烯基醚-马来酸共聚物之类的溶胀剂，和任选的光散射弱的填料，则第二层需要一种溶胀剂和至少一种在任何情况下光散射强的颜料，另外它可能还包含无孔的填料以及多孔的填料，例如少量硅藻土，由此对红细胞不变成可透的。

由于光散射弱的填料和光散射强的颜料基本上是起膜层光学性质

的作用，所以第一和第二膜层具有不同的填料和颜料。第一膜层应不包含任何填料或包含折射率接近水折射率的填料，例如二氧化硅、硅酸盐和铝硅酸盐。特别优选的填料的平均粒度为约  $0.06 \mu\text{m}$ 。第二层光散射非常强是有利的，在理想情况下，第二膜层中颜料的折射率至少为 2.5。因而优选使用二氧化钛。已经证明，颗粒的平均直径为约 0.2— $0.8 \mu\text{m}$  是特别有利的。

除了惰性载体和检测元件以外，还证明，能够传输的毛细管孔道由覆盖层另外形成是优选的，优选覆盖层与检测元件邻接，这样，覆盖层就位于孔道对着载体的一侧上。覆盖层的性质例如材料和涂层可与载体的性质相似或相同。优选在毛细管传输路径面对施加试样开口的一侧上，由一段覆盖层取代检测元件。由于检测元件通常包含有价值的试剂，例如酶，以及由于其结构往往非常复杂，制造费用比适合作覆盖层的材料贵许多倍，这一措施显著地降低了材料和生产费用。这特别适用于传输路径超过 5 mm 的长毛细管。此外，通过该措施在测试元件中可加速试样从测试元件中施加试样的开口，向测试元件中检测元件检测位置的传送，以致试样在毛细管孔道内从施加试样区向检测区的传输是如此之快，由此传输路径不会限制分析试样的时间，在该测试元件中例如为在仪器中光学检测，在检测元件准确规定的空间区域内，检测测试元件中发生的检测反应，以及例如为了仪器卫生的理由，试图将施加试样区与检测区分开。另外，这种结构对用户的操作也比较方便。

覆盖层和检测元件应该这样装配，在成品测试元件中二者相对邻接，使得液体在毛细管内的传输，不会因例如毛细管横截面的不利变化，在它们接触的位置上中断，也可以理解，不利的变化还包括毛细管连续界面的断开。为此，检测元件和覆盖层的尺寸必须相符。如果不能将这两个部件足够紧密地装配在一起，随后的密封可实现毛细管的连接。

意外地发现，对于根据本发明的测试载体特别优选的实施方案，可将挠性的惰性薄膜固定在覆盖层面对能传输液体的毛细管孔道的一侧上，惰性薄膜在整个覆盖层的长度内展开，覆盖了毛细管孔道的整个宽度，并且至少有一部分被封闭在覆盖层和检测元件相对的表面之间，使毛细管对液体的传输不会在检测元件和覆盖层接触的位置上断

开。薄膜的材料和薄膜任选的亲水性覆层，可基本上与上面对载体和覆盖层所述的那些。在这个特别优选的派生方案中，将检测元件和覆盖层尽可能紧密地固定在一起。

根据本发明的测试元件的优选实施方案，还可在毛细管孔道一侧上的载体和在相对一侧上的检测元件以及任选的覆盖层之间包含一层中间层，如上述部件，该中间层也参与毛细管活性孔道的形成。中间层有毛细管传输方向上的长度是特别有利的，至少相应于孔道的长度。较适宜地将中间层设计成，由它确定能传输的毛细管活性孔道的宽度和任选的高度。中间层优选具有一个凹槽，例如一个冲孔，凹槽的宽度和高度与毛细管活性孔道的尺寸相应。特别优选凹槽的长度略大于毛细管活性孔道的长度，以便由此产生一个排气孔。中间层原则上可由同样的材料制造，任选采用制备载体和/或覆盖层的同样覆层制造。然而，已经证明，由双面胶带或胶条制造中间层是特别优选的，因为随后中间层还可具有将载体、检测元件和任选的覆盖层连接在一起的作用。还可采用其它方式，例如焊接、热密封例如采用聚乙烯、采用冷固化粘结剂或热熔性粘结剂粘结、或采用夹具进行这种连接。

根据本发明的测试元件，除了已经提到的优点以外，还有其它一些优点。试样施加位置和与试样体积定量同时进行的信号检测位置的空间分离，使得能卫生地处理试样材料。特别是在，例如借助于反射光度计采用光学检测的情况下，基本上排除了仪器的污染，因为可将试样例如施加到从仪器伸出的测试元件上，从而将测定被分析物所需的试样量吸入毛细管孔道，并在没有其它措施的条件下自动地将其传输到位于仪器内部的测试元件检测区。

此外，在特别优选的实施方案中，根据本发明的测试元件比常规的测试元件需要少得多的试样物质。其实后者时常需要  $12 \mu\text{l}$  试样液体，根据本发明的测试元件，将要求的最小试样体积减少到显著低于  $10 \mu\text{l}$ ，优选低于  $5 \mu\text{l}$ ，特别优选  $3-4 \mu\text{l}$  试样。这是通过试样流最佳准确地流到测定位置，以及通过在检测区内界定的试样物质层厚度实现的。特别是在血液试样的情况下，这可简化对受检人员的试样收集，上述的一切都伴随较少的疼痛。

本发明的另一个目的，是应用本发明的分析测试元件测定液体中的被分析物。

另外，本发明的目的是提供一种借助本发明的分析测试元件测定液体试样中，特别是体液中，例如血液、血浆、血清、尿、唾液和汗中被分析物的方法。在本方法中，首先使液体试样在被凹槽断开的施加试样开口的边缘与测试元件接触。由毛细作用力将试样液体传输到能传输液体的毛细管孔道中。在此过程中，试样将面对孔道的检测元件的表面润湿，并渗入检测元件。试样还可与检测元件中所包含的试剂之间发生被检测物特征的检测反应，可通过仪器设备，优选通过反射光度计用目视或光学观测检测反应，因而能对被测分析物的存在和还可对其量得出结论。

下面通过图 1—6 和一些实施例更详细地阐明本发明。

图 1 示出根据本发明的测试元件的特别优选的实施方案。在图 1A 中示出根据本发明的测试元件的顶视示意图，图 1B—1F 每一个分别示出沿线 A-A'、B-B'、C-C'、D-D' 和 E-E' 的截面图。

图 2 示出根据本发明的测试元件的另一个特别优选的实施方案。在图 2A 中示出根据本发明的测试元件的顶视示意图。图 2B—2F 每一个分别示出沿线 A-A'、B-B'、C-C'、D-D' 和 E-E' 的截面图。

图 3 还示出根据本发明的测试载体的特别优选的实施方案。在图 3A 中示出测试元件的顶视图。图 3B—3F 每一个分别示出沿线 A-A'、B-B'、C-C'、D-D' 和 E-E' 的截面图。

图 4 还示出根据本发明的测试载体的另一个优选的实施方案。在图 4A 中示出测试元件的顶视示意图。图 4B—4D 每一个分别示出沿线 C-C'、D-D' 和 E-E' 的截面图。

图 5 示出根据本发明的测试元件的特别优选的实施方案。在图 5A 中示出根据本发明的测试元件的顶视示意图。图 5B—5G 每一个分别示出沿线 A-A' (5B)、B-B' (5C)、C-C' (5D 和 5G)、D-D' (5E) 和 E-E' (5F) 的截面图。

图 6 示出根据本发明的测试载体的施加试样区详细放大投影图。

图中的数字表示：

- 1 载体
- 2 检测元件
- 3 毛细管孔道
- 4 施加试样的开口

- 5 施加试样的凹槽
- 6 排气口
- 7 覆盖层
- 8 间隙覆盖薄膜
- 9 中间层
- 10 支撑薄膜

在图 1 中示出根据本发明的测试元件的特别优选的实施方案的各个示意图（图 1A—1F）。试图由所示各图给出根据本发明的测试元件的三维概念。测试元件由载体（1）组成，载体的形状使检测元件（2）  
 10 覆盖的区域与该检测元件一起形成毛细管孔道（3）。例如可在载体上压制或铣出一个凹槽。在所示的实施方案中，在载体（1）的测试元件施加试样的开口（4）上开一凹槽（5），在施加试样时，它能使液滴与毛细管活性区（3）直接接触。排气口（6）位于毛细管孔道（3）对着施加试样开口（4）的这一侧上，在试样液体填充毛细管孔道时，它  
 15 能使空气逸出。

毛细管区（3）从施加试样的开口（4）伸展到检测元件（2）的相对端，因此它能确保试样在检测元件（2）上的均匀分布。施加试样的开口（4）和排气口（6）在毛细管的传输方向上限定了毛细管的活性区（3）。

20 在采用所示的测试元件时，使测试元件施加试样的开口（4）例如与指尖上的血滴接触。在此过程中，血滴通过载体（1）中的凹槽（5）同时与露出的还可是亲水的表面以及毛细管孔道（3）发生接触。毛细管孔道被试样填充，直至从施加试样的开口（4）填充到排气口（6）为止。然后将测试载体从患者的手指上移开，仅存在于毛细管孔道（3）  
 25 中的试样是供检测元件（2）用。

在图 2 中示出另一个特别优选的实施方案，作为图 1 所示测试元件的替换方案。还试图由局部视图 2A—2F 给出根据本发明的测试元件的空间概念。所示的测试元件包含一个能传输液体的毛细管孔道（3），该孔道是由惰性载体（1）、检测元件（2）和覆盖层（7）形成的。覆盖层（7）和检测元件（2）相互邻接安装，以这种方式，使毛细管孔道（3）不间断地从施加试样的开口（4）伸展到排气孔（6）。所示的测试元件还包含凹槽（5），该凹槽使试样液体容易渗入毛细管孔道。  
 30

图 3 以各个视图 (图 3A—3F) 为基础, 用示意图示出如何 应用间隙覆盖薄膜 (8) 能可靠地防止毛细活性区 (3) 在检测元件 (2) 与覆盖层 (7) 接触的位置上断开。间隙覆盖薄膜 (8) 还可在面对毛细管孔道 (3) 的这一侧上具有亲水性的表面, 这是使液滴从施加试样的开口 (4) 向排气孔 (6) 的毛细管传输所需要的。在载体 (1) 的凹槽 (5) 的区域内, 这种亲水化是特别有利的, 因为它能加速试样物质渗入毛细管孔道。

与图 1—3 所示的根据本发明的测试载体特别优选的实施方案相比, 在也是本发明的主题特别优选的实施方案的图 4 所示的测试元件中, 毛细管孔道 (3) 的几何形状 不由载体 (1) 的形状确定, 而主要是由中间层 (9) 确定的。还试图由图 4A—4D 给出测试载体结构的三维空间概念。中间层 (9) 可由双面胶带制成, 中间层除了确定毛细管孔道的几何形状以外, 还可用于连接形成毛细管活性区 (3) 包括的其它部件, 即载体 (1)、覆盖层 (7) 和检测元件 (2)。在所示的测试元件中, 也将覆盖层 (7) 和检测元件 (2) 端对端紧密地安装, 使毛细管孔道 (3) 不间断地从在施加试样开口 (4) 的凹槽 (5) 伸展到排气口 (6)。

在图 5A—5F 各视图中所示的测试元件, 是本发明主题的特别优选的实施方案。它将图 1—4 所示测试元件的所有部件组合起来, 因而也将它们的其它优点综合起来。

以双面胶带的形式将中间层 (9) 固定在载体 (1) 上。在毛细管孔道 (3) 的区域内, 中间层 (9) 有一个凹槽, 该凹槽决定了孔道 (3) 的长度和宽度。孔道的高度是由中间层 (9) 的厚度规定的。在毛细管孔道 (3) 对着载体 (1) 的这侧上, 覆盖层 (7) 与检测元件 (3) 邻接。其上装有间隙覆盖薄膜 (8), 以确保毛细管的连续性。间隙覆盖薄膜 (8) 可以是亲水的, 它能使试样从施加试样的开口 (4) 迅速地传输到排气口 (6), 排气口 (6) 代表毛细管孔道的相对端。亲水化的另一个优点是, 可将试样液滴直接施加到凹槽 (5) 的区域内的亲水性的表面上, 凹槽 (5) 在几个界面上被毛细管活性区 (3) 包围着。这能使液滴迅速地渗入测试元件。

为了覆盖胶带露出的区域, 图 5G 示出是如何采用保护薄膜 (10) 覆盖中间层 (9) 的。然而在这种情况下, 排气口 (6) 不得被覆盖。

最后在图 6 中示出根据本发明的测试元件特别优选的实施方案施加试样区详细放大的投影图。在载体(1)上的凹槽(5)有利于试样液体从施加试样的开口(4)渗入毛细管活性区(3)，在这种情况下，毛细管活性区(3)是由载体(1)、中间层(9)和覆盖层(7)形成的。除了所示的形状以外，凹槽还可具有用于根据本发明的目的所需的任何其它形状。

### 实施例 1

#### 根据本发明的分析测试元件的制造

将 100  $\mu\text{m}$  厚的双面胶带粘在 350  $\mu\text{m}$  厚的聚对苯二酸乙烯酯薄膜(Melinex<sup>®</sup>，帝国化学工业公司，德国缅因河畔法兰克福)上，该薄膜上覆有 30 nm 厚的用水蒸气完全氧化的铝层。薄膜的长度为 25 mm，宽度为 5 mm.. 中间切口形凹槽，宽度为 1 mm, 长度为 2 mm, 位于一个短边上。胶带上冲孔的宽度为 2 mm, 长度大于 15 mm，该冲孔界定了毛细管孔道的尺寸。选择冲孔的长度略大于所需毛细管活性孔道的长度，而活性孔道的长度是由其覆盖层决定的，以确保在填充试样液体过程中孔道的排气。将 3 mm 长、5 mm 宽的检测膜粘到胶带的一侧上，该侧在离冲孔末端 1 mm 的距离提供排气。采用从德国专利申请 P 196 29 656.0 中已知的膜作为检测膜。检测膜是检测葡萄糖专用的。将长 12 mm、宽 5 mm 的覆盖层粘到胶带在切口形凹槽和检测膜之间仍然敞开的区域上，使覆盖层和检测膜互相毗连。覆盖层由 150  $\mu\text{m}$  厚的聚对苯二酸乙烯酯薄膜组成，在其一侧上具有粘接剂，将 6  $\mu\text{m}$  厚的覆有 30 nm 厚的氧化铝层的聚对苯二酸乙烯酯薄膜(二者为：Hostaphan<sup>®</sup>, Hoechst, 德国缅因河畔法兰克福)粘在面对毛细管孔道的一侧。在这种情况下，较薄薄膜的伸展超过面对检测膜这侧上的较厚薄膜约 500  $\mu\text{m}$ 。在将覆盖层安装在胶带上时，必须小心地将较薄薄膜的伸出端铺在检测元件和覆盖层较厚的薄膜之间。为了覆盖仍露出的粘接带的区域，采用 175  $\mu\text{m}$  厚的 Melinex<sup>®</sup> 薄膜覆盖，然而，不能覆盖功能区。

以这种方法制得的测试元件具有长 15 mm、宽 2 mm 和高 0.1 mm 的毛细管孔道。该孔道可吸收 3  $\mu\text{l}$  试样液体。由该试样润湿的检测膜面积为 3 mm  $\times$  2 mm。

### 实施例 2

借助于实施例 1 的测试元件测定血液的葡萄糖浓度

- 将实施例 1 的测试元件的施加试样的一侧放在试样液滴上。测试元件的毛细管在 2 秒内自动地充满试样。如果在试样中有葡萄糖存在，  
5 在几秒钟后在检测膜上会看见颜色变化。在约 30—35 秒后达到反应终点。所得的颜色与试样的葡萄糖浓度有关，既可用目视也可用反射光度计测定。

## 说 明 书 附 图

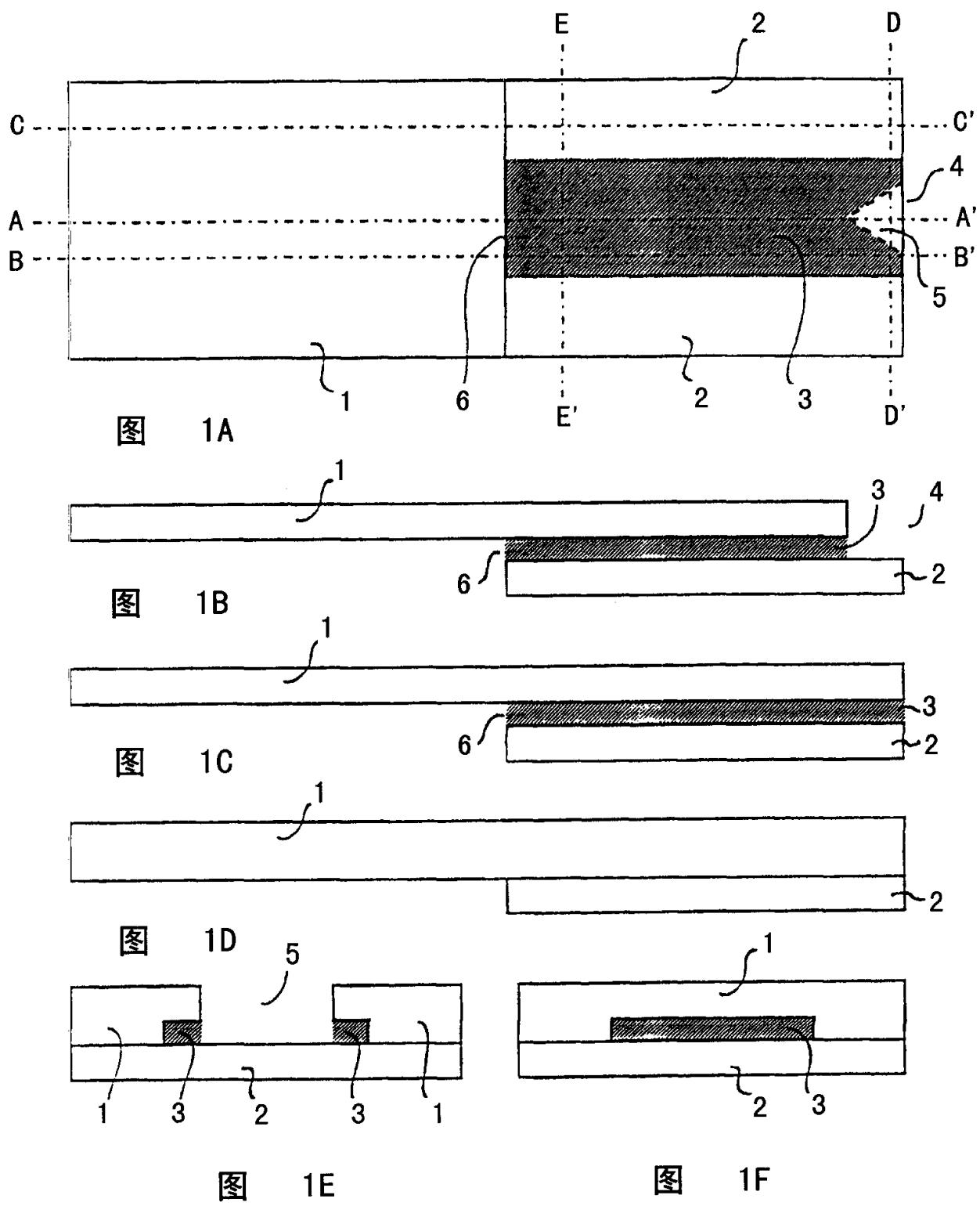


图 1

001-003-04

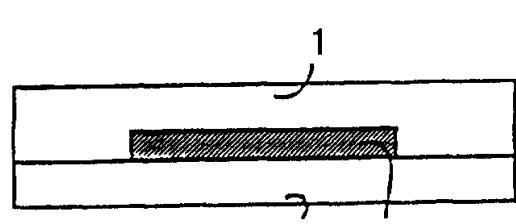
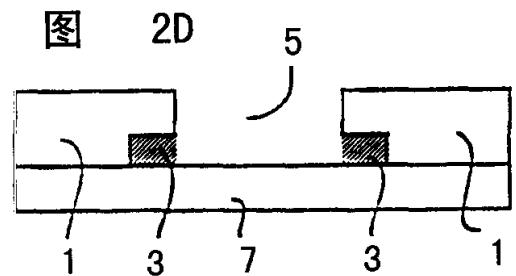
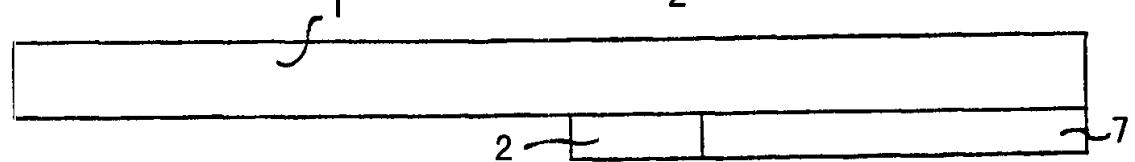
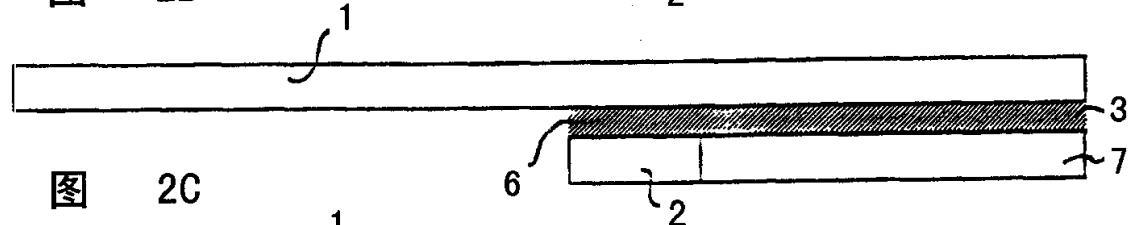
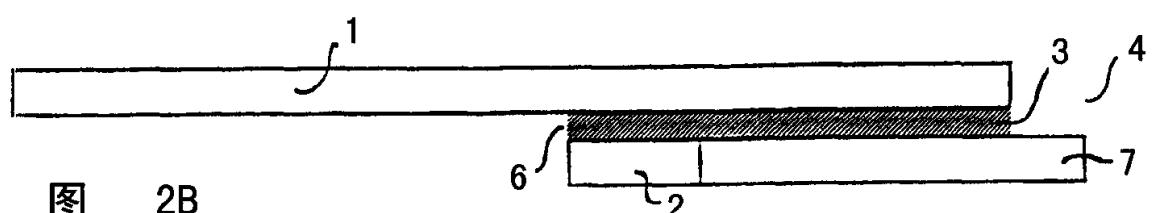
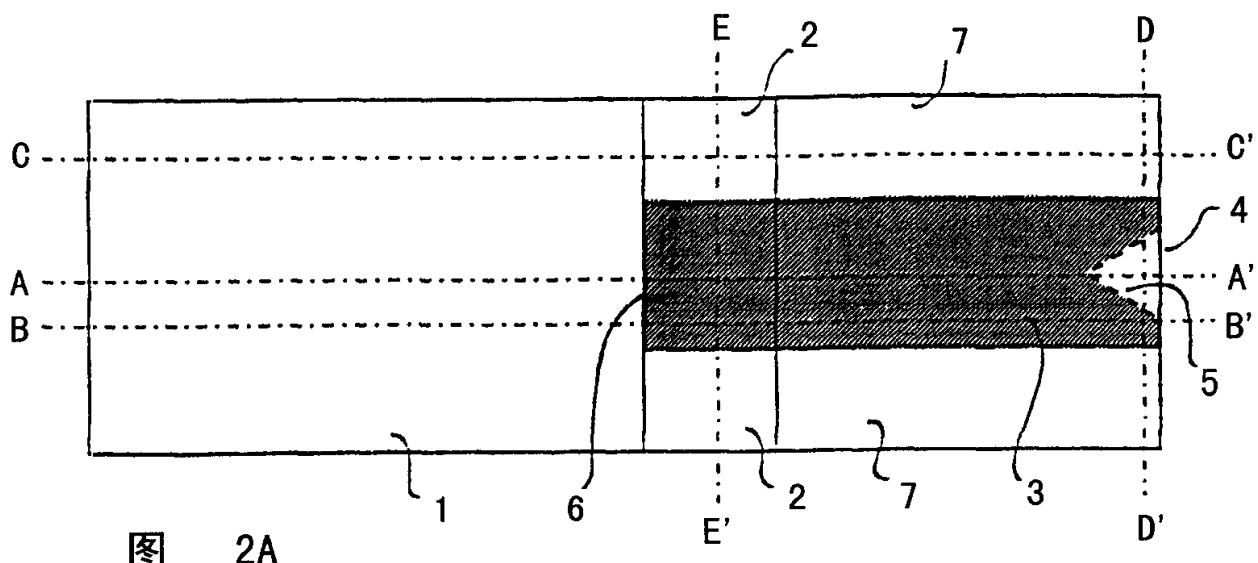


图 2

00·00·04

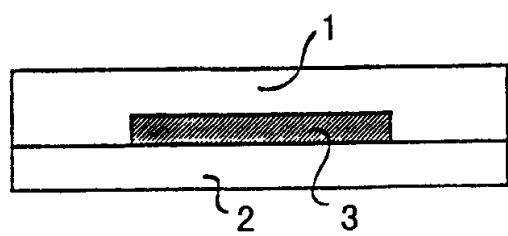
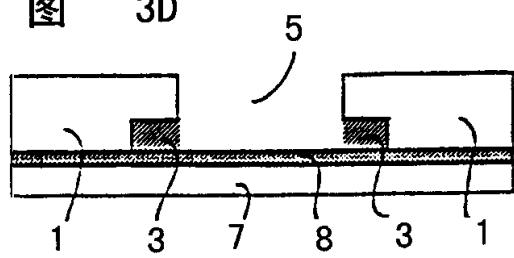
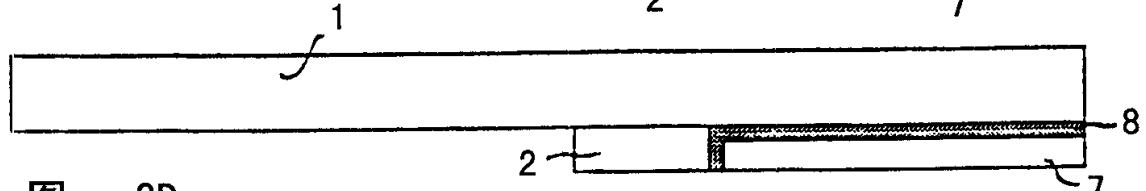
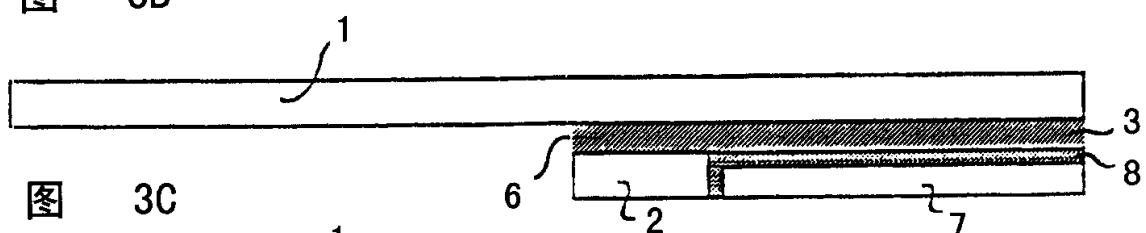
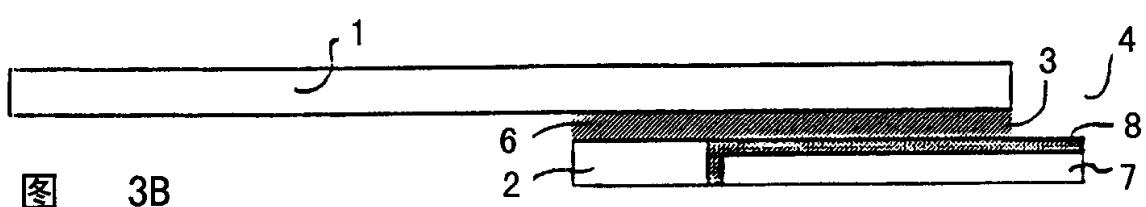
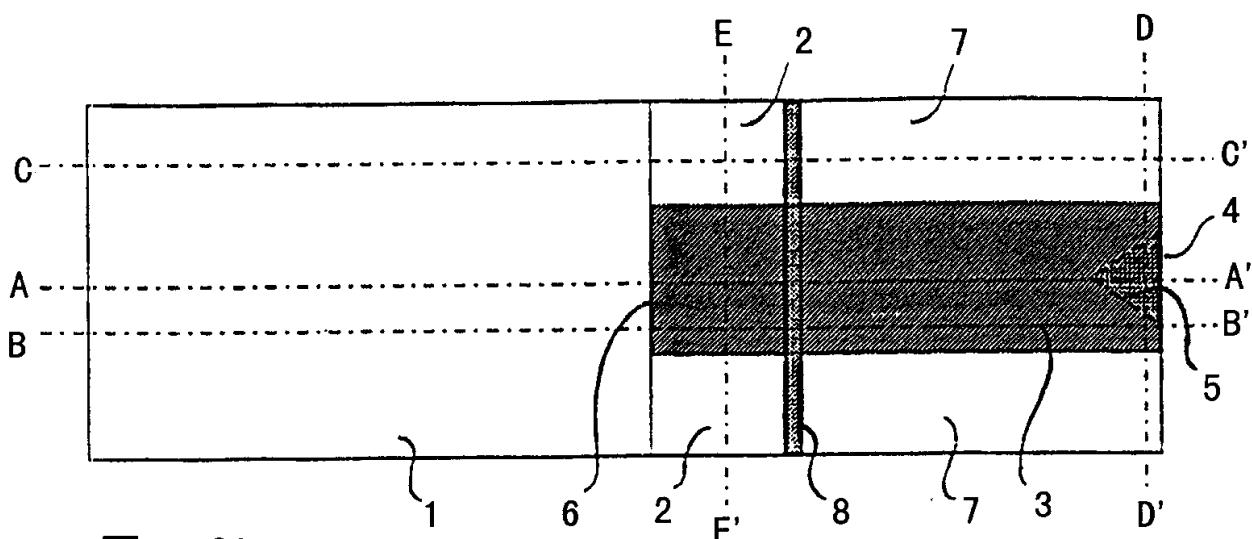


图 3

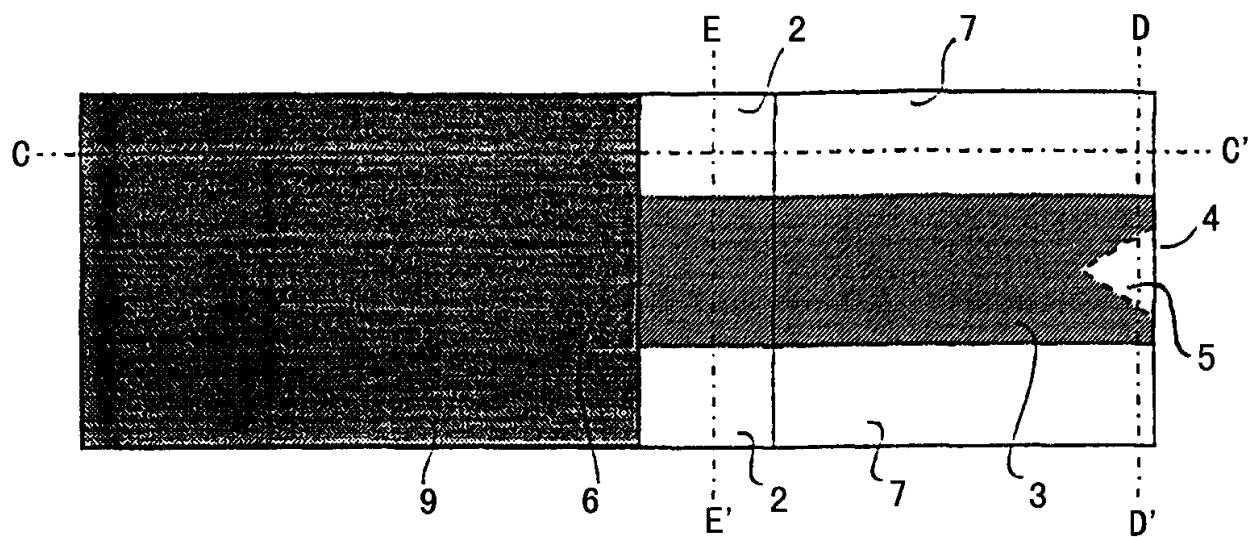


图 4A

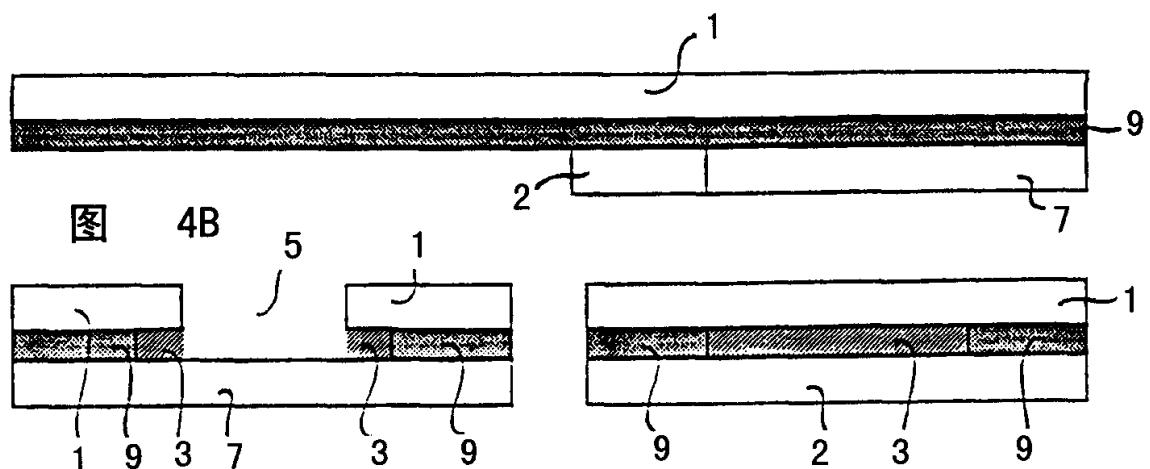


图 4C

图 4D

图 4

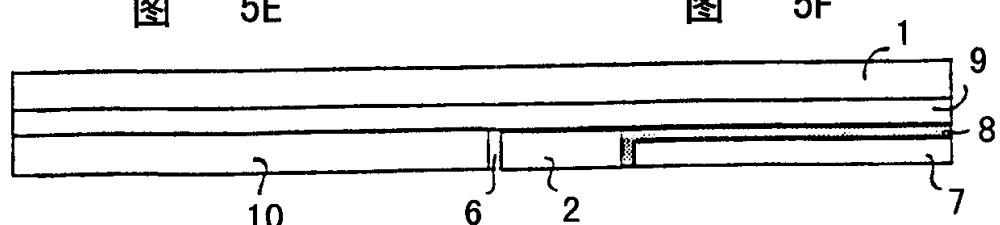
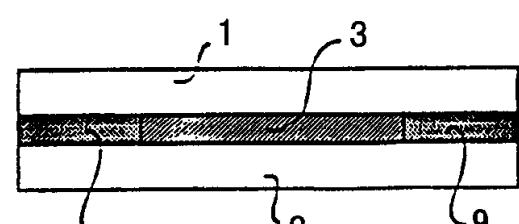
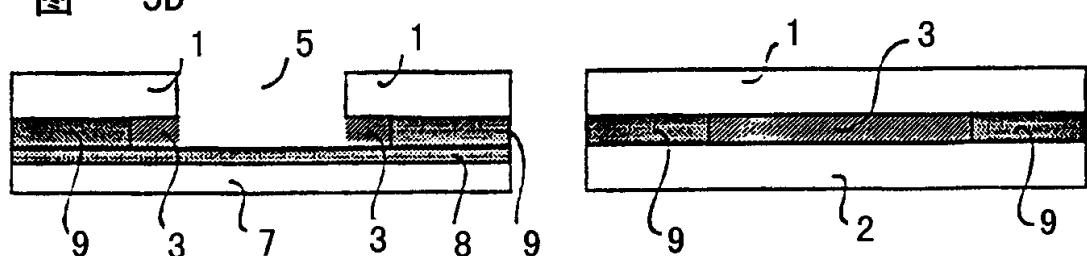
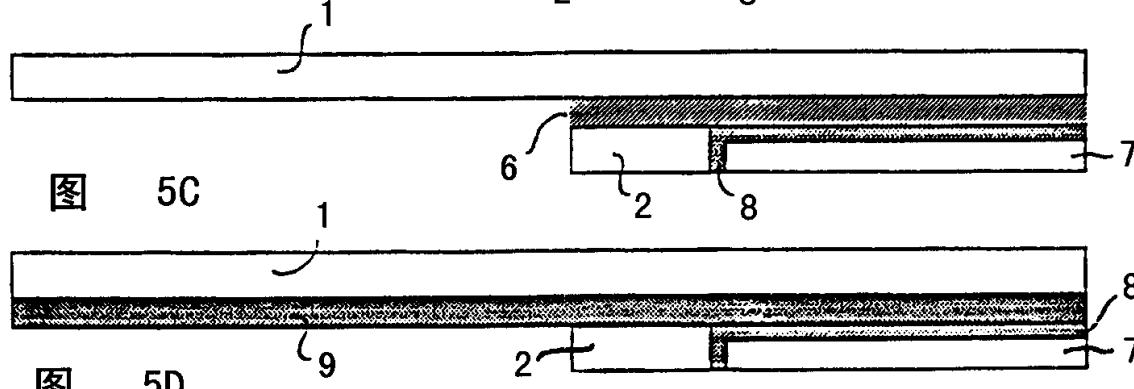
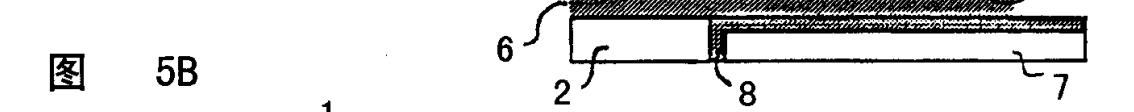
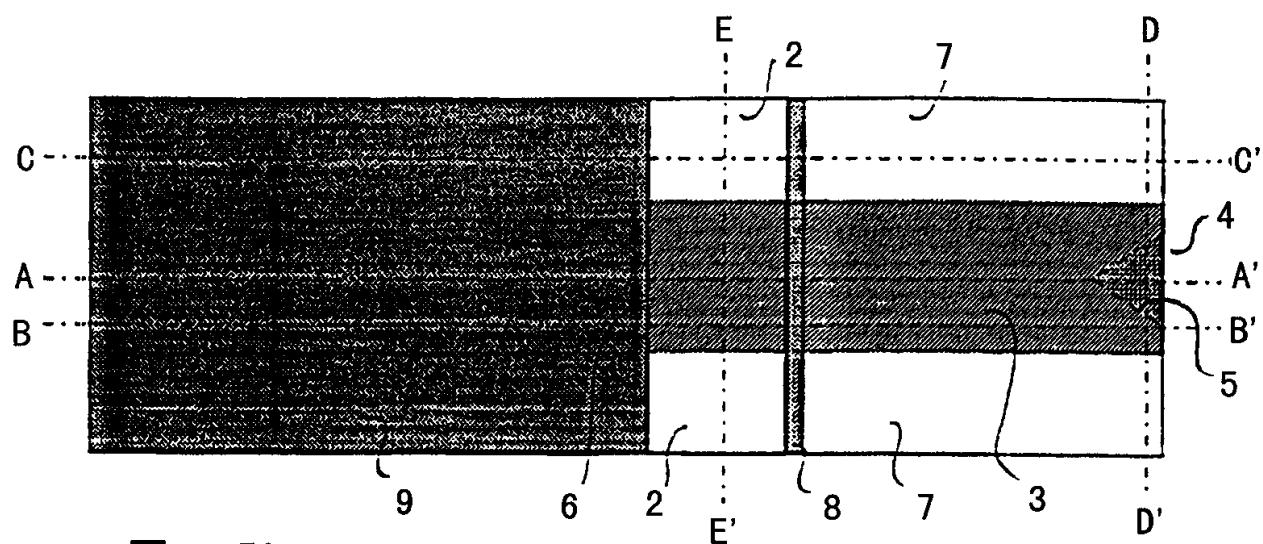


图 5

000·000·000

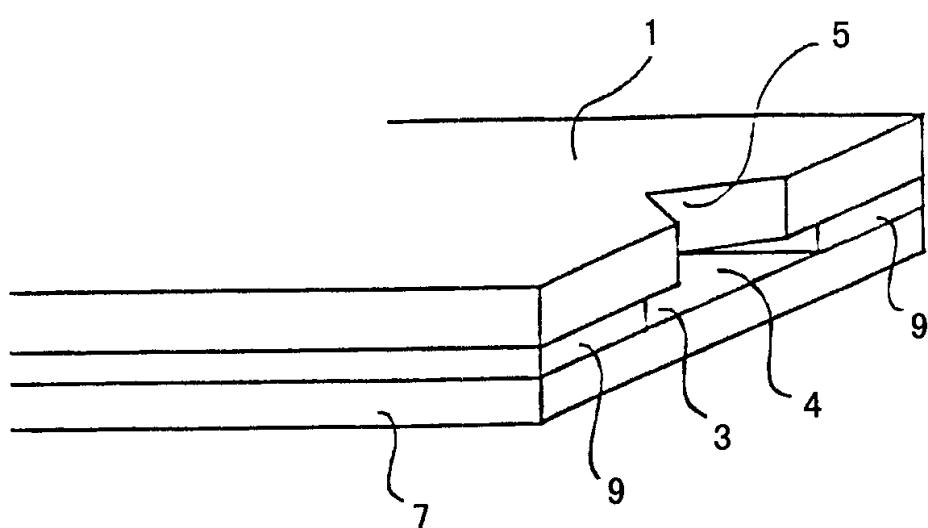


图 6