



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 20 076 T2 2006.03.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 145 000 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 20 076.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/29540

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 973 899.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/033216

(86) PCT-Anmeldetag: 27.10.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.05.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.10.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.05.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.03.2006

(51) Int Cl.⁸: G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

G01N 27/42 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

434026 04.11.1999 US

(73) Patentinhaber:

Therasense, Inc., Alameda, Calif., US

(74) Vertreter:

Andrae Flach Haug, 81541 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

LIAMOS, T., Charles, Pleasanton, US; FELDMAN, J., Benjamin, Oakland, US; FUNDERBURK, V., Jeffery, Fremont, US; KRISHNAN, Rajesh, San Leandro, US; PLANTE, J., Phillip, San Francisco, US; VIVOLO, A., Joseph, San Francisco, US; JIN, Y., Robert, Castro Valley, US; CLOUD, S., Michael, Alameda, US; COLMAN, C., Fredric, Oakland, US

(54) Bezeichnung: KLEINVOLUMIGER IN-VITRO-ANALYT-SENSOR

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft analytische Teststreifen für die Feststellung von Bioanalyten in einer klein-volumigen Probe und Verfahren zur Herstellung und Verwendung der Teststreifen.

Hintergrund

[0002] Analytische Teststreifen sind in der Chemie und der Medizin brauchbar, um das Vorhandensein und die Konzentration eines biologischen Analyten zu bestimmen. Solche Teststreifen werden beispielsweise zur Überwachung der Glucose bei Diabetikern und des Lactats während Intensivpflegeereignissen benötigt.

[0003] Die gegenwärtig verfügbare Technologie misst Bioanalyten in relativ großen Probenvolumina, wobei beispielsweise 3 Mikroliter oder mehr an Blut oder einem anderen biologischen Fluid benötigt werden. Diese Fluidproben werden aus einem Patienten beispielsweise unter Verwendung einer Nadel oder Spritze oder durch Aufstechen eines Bereichs der Haut wie der Fingerspitze und "Melken" des Bereichs, um ein brauchbares Probenvolumen zu erhalten, erhalten. Diese Verfahren sind für den Patienten unangenehm und oft schmerhaft, insbesondere, wenn häufige Proben erforderlich sind. Weniger schmerzhafte Verfahren zum Erhalten einer Probe sind bekannt, wie das Aufstechen des Arms oder Schenkels, die eine geringere Nervendichtheite aufweisen. Jedoch erzeugt das Aufstechen des Körpers in den bevorzugten Bereichen typischerweise Blutproben von weniger als einem Mikroliter, da diese Bereiche nicht sehr mit Kapillargefäßen nahe der Oberfläche versorgt sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Die Teststreifen und dazu passende Verbinder der vorliegenden Erfindung werden zur Feststellung und Quantifizierung eines Analyten in Proben von weniger als einem Mikroliter verwendet. Im allgemeinen wird die Feststellung und Quantifizierung eines Analyten in einem kleinen Volumen der Probe mittels beispielsweise Coulometrie, Amperometrie und/oder Potentiometrie durchgeführt. Bei einem Teststreifen wird vorzugsweise ein nichtherauslösbarer oder diffusionsfähiger Redoxvermittler verwendet. Der Teststreifen umfasst auch eine Probenkammer zum Halten der Probe in elektrolytischem Kontakt mit der Arbeitselektrode. In vielen Fällen enthält der Teststreifen auch ein nichtherauslösbares oder diffusionsfähiges zweites Elektronenübertragungsmittel.

[0005] Die Arbeitselektrode liegt einer Gegenelektrode gegenüber, wodurch eine Messzone innerhalb der Probenkammer zwischen den beiden Elektroden gebildet wird, die derartig bemessen ist, dass sie

nicht mehr als etwa 1 µl der Probe, vorzugsweise nicht mehr als etwa 0,5 µl, stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,32 µl und noch stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,25 µl und am meisten bevorzugt nicht mehr als etwa 0,1 µl der Probe enthält.

[0006] Ein erfindungsgemäßer Teststreifen, wie er in Anspruch 1 beschrieben ist, ist zur Einführung in ein elektronisches Messgerät gestaltet ist, ist mit einer Arbeitselektrode und einer Gegenelektrode und einem leitfähigen Einführungsmonitor versehen, der für den elektrischen Kontakt mit dem elektronischen Messgerät sorgt, wenn der Teststreifen ordnungsgemäß in das Messgerät eingeführt ist. Der leitfähige Einführungsmonitor ist derart gestaltet und angeordnet, dass er einen elektrischen Stromkreis schließt, wenn der Teststreifen ordnungsgemäß in den elektronischen Verbinder eingeführt ist.

[0007] WO 98/35225, eine frühere Anmeldung der vorliegenden Anmelderin beschreibt Teststreifen, beschreibt jedoch nicht die Verwendung irgendeines Teststreifens mit einem Einführungsmonitor und schlägt diese auch nicht vor.

[0008] US 5,502,396 offenbart eine Messvorrichtung für die Messung von Glucose im Blut, die unter anderem einen elektrischen Testkreis, der die Funktion eines Einführungsmonitors erfüllt, umfasst. Für diesen Testkreis werden die gleichen Kontakte wie für den Messkreis verwendet.

[0009] Bei einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist ein Teststreifen mit einer Vielzahl von Kontakten versehen, wobei jeder Kontakt eine Kontaktfläche aufweist, die ein Bereich zur Verbindung mit einem elektronischen Messgerät ist. Die Vielzahl von Kontakten und Kontaktflächen ist auf einem Substrat mit einer Länge und Breite angeordnet und jede Kontaktfläche besitzt eine Kontaktflächenbreite, die parallel zur Breite des Substrats ist. Die Summe der Kontaktflächenbreiten ist größer als die Breite des Substrats. Bei einer bevorzugten Ausführungsform sind sechs elektrische Verbindungen mit sechs Kontaktflächen auf dem Teststreifen hergestellt, jedoch in einer Breite, die etwa die Breite der vier Kontaktflächen entspricht. Beispielsweise besitzen eine Arbeitselektrode, drei Gegenelektroden (beispielsweise eine Gegenelektrode und zwei Indikatorelektroden) und zwei Einführungsspurenverbindungen jeweils eine Kontaktfläche. Die Verbindung kann zu jeder dieser sechs Kontaktflächen in der gleichen Breite der Kontaktflächen der Arbeitselektrode und der drei Gegen-elektroden hergestellt sein.

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft auch einen elektrischen Verbinder, wie er in Anspruch 11 beschrieben ist, der für den elektrischen Kontakt zwischen einem Teststreifen und einem elektronischen Messgerät oder einer anderen Vorrichtung sorgt. Der

elektrische Verbinder besitzt eine Vielzahl von Kontaktstrukturen, die jeweils ein proximales Kontaktende zur elektrischen Verbindung mit einem Teststreifen und ein distales Ende zur elektrischen Verbindung mit der elektrischen Vorrichtung aufweisen. Bei einer Ausführungsform erstreckt sich eine Vielzahl von ersten Kontaktstrukturen in Längsrichtung parallel von dem distalen zu dem proximalen Ende. Des weiteren erstrecken sich eine oder mehrere zweite Kontaktstrukturen in Längsrichtung neben den ersten Kontaktstrukturen von dem distalen Ende an dem proximalen Ende der ersten Kontaktstrukturen vorbei und sind in Richtung auf eine längsgerichtete Mittellinie des Verbinders abgewinkelt. Der Kontakt mit dem Teststreifen erfolgt dann über die proximalen Kontaktenden.

[0011] Vorzugsweise besitzt der elektrische Verbinde mindestens zwei zweite Kontaktstrukturen, die sich in Längsrichtung an dem proximalen Ende der ersten Kontaktstrukturen vorbei erstrecken und in Richtung auf die längsgerichtete Mittellinie des Verbinders abgewinkelt sind. Hinter dem abgewinkelten oder gebogenen Bereich stellen die proximalen Kontaktenden der zweiten Kontaktstrukturen der einen Ausführungsform einen elektrischen Kontakt mit einer einzigen leitfähigen Fläche eines leitfähigen Einführungsmonitors her. Unter einem weiteren Aspekt können die ersten Kontaktstrukturen derart gestaltet und angeordnet sein, dass sie eine oder mehrere Arbeits- und/oder Gegenelektroden eines Teststreifens kontaktieren, und die zweiten Kontaktstrukturen sind derart gestaltet und angeordnet, dass sie einen oder mehrere leitfähige Einführungsmonitore kontaktieren.

[0012] Die erfindungsgemäßen Teststreifen können zum seitlichen Einfüllen oder zum Einfüllen an ihrer Spitze gestaltet sein. Des weiteren kann der Teststreifen bei einigen Ausführungsformen ein Teil einer integrierten Probennahme- und Analytenmessvorrichtung sein. Die integrierte Probennahme- und Analytenmessvorrichtung kann den Teststreifen und ein die Haut durchstechendes Element umfassen, sodass die Vorrichtung dazu verwendet werden kann, die Haut eines Benutzers zu durchstechen, um den Fluss einer Fluidprobe wie Blut zu bewirken, die dann durch den Teststreifen gesammelt werden kann. Bei mindestens einigen Ausführungsformen kann die Fluidprobe ohne Bewegen der integrierten Probennahme- und Analytenmessvorrichtung gesammelt werden.

[0013] Bei einer Ausführungsform ist der Teststreifen mit einer elektrischen Vorrichtung verbunden, um einen mit dem Teststreifen gekoppelten Prozessor zur Verfügung zu stellen. Der Prozessor ist derart gestaltet und angeordnet, dass er während der Elektrolyse einer Probe in der Probenkammer eine Reihe von Stromwerten bestimmt. Der Prozessor bestimmt

einen Spaltenstromwert aus einer Reihe von Stromwerten. Nachdem die Stromwerte unterhalb eines Schwellenwertbruchteils der Spaltenstromwerte abgefallen sind, werden aus den Stromwerten Werte des Abfalls bestimmt und stellen eine lineare Funktion des Logarithmus der Stromwerte im Verlauf der Zeit dar. Der Prozessor bestimmt aus den Werten des Abfalls ein Extrapolationsabfallen. Aus dem extrapolierten Abfallen und den gemessenen Stromwerten bestimmt der Prozessor eine Menge an Ladung, die zum Elektrolysieren der Probe erforderlich ist und aus dieser Menge an Ladung die Konzentration des Analyten in der Probe.

[0014] Diese und verschiedene andere Merkmale, die die Erfindung charakterisieren, werden insbesondere in den beigefügten Ansprüchen angegeben. Zum besseren Verständnis der Erfindung, ihrer Vorteile und der Ziele, die durch ihre Verwendung erreicht werden, sollte auf die Zeichnungen und die beiliegende Beschreibung Bezug genommen werden, in denen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung gezeigt und beschrieben sind.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0015] Unter Bezugnahme auf die Zeichnungen, in denen gleiche Bezugszeichen und Buchstaben entsprechende Strukturen in den Ansichten angeben, zeigen:

[0016] [Fig. 1](#) eine schematische Ansicht einer ersten Ausführungsform eines elektrochemischen Teststreifens mit einer Arbeitselektrode und einer Gegenelektrode, die einander gegenüberliegen und eine Probenkammer aufweisen;

[0017] [Fig. 2](#) eine auseinandergezogene Ansicht des in [Fig. 1](#) gezeigten Teststreifens, wobei die Schichten einzeln gezeigt sind;

[0018] [Fig. 3](#) eine schematische Ansicht einer zweiten Ausführungsform einer Arbeitselektrode und einer Gegenelektrode, die einander gegenüberliegen und eine verlängerte Probenkammer aufweisen;

[0019] [Fig. 4](#) eine Draufsicht auf eine dritte Ausführungsform eines elektrochemischen Teststreifens, wobei dieser Teststreifen mehrere Arbeitselektroden aufweist;

[0020] [Fig. 5A](#) eine Draufsicht auf ein erstes Substrat mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer vierten Ausführungsform eines Teststreifens;

[0021] [Fig. 5B](#) eine Ansicht von unten auf ein zweites Substrat (mit Bezug auf [Fig. 5A](#) invertiert) mit der Anordnung der GegenElektroden über dem und gegenüberliegend dem Substrat von [Fig. 5A](#);

[0022] [Fig. 5C](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter für die Anordnung zwischen dem ersten Substrat von [Fig. 5A](#) und dem zweiten Substrat von [Fig. 5B](#);

[0023] [Fig. 6A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer fünften Ausführungsform eines Teststreifens;

[0024] [Fig. 6B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter für die Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 6A](#);

[0025] [Fig. 6C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 6B](#) und dem ersten Film von [Fig. 6A](#);

[0026] [Fig. 7A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer sechsten Ausführungsform eines Teststreifens;

[0027] [Fig. 7B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter zur Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 7A](#);

[0028] [Fig. 7C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 7A](#) und [Fig. 7B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 7B](#) und dem ersten Film von [Fig. 7A](#);

[0029] [Fig. 8A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer siebten Ausführungsform eines Teststreifens;

[0030] [Fig. 8B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter zur Anordnung auf den ersten Film von [Fig. 8A](#);

[0031] [Fig. 8C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 8A](#) und [Fig. 8B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 8B](#) und dem ersten Film von [Fig. 8A](#);

[0032] [Fig. 9A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer achten Ausführungsform eines Teststreifens gemäß der Erfindung;

[0033] [Fig. 9B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter zur Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 9A](#);

[0034] [Fig. 9C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 9A](#) und [Fig. 9B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 9B](#) und dem ers-

ten Film von [Fig. 9A](#);

[0035] [Fig. 10A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer neunten Ausführungsform eines Teststreifens;

[0036] [Fig. 10B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter zur Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 10A](#);

[0037] [Fig. 10C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 10B](#) und dem ersten Film von [Fig. 10A](#);

[0038] [Fig. 11A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer zehnten Ausführungsform eines Teststreifens;

[0039] [Fig. 11B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter für die Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 11A](#);

[0040] [Fig. 11C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 11A](#) und [Fig. 11B](#) invertiert) mit der Anordnung der Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 11B](#) und dem ersten Film von [Fig. 11A](#);

[0041] [Fig. 12A](#) eine Draufsicht auf einen ersten Film mit einer Arbeitselektrode zur Verwendung bei einer elften Ausführungsform eines Teststreifens;

[0042] [Fig. 12B](#) eine Draufsicht auf einen Abstandshalter für die Anordnung auf dem ersten Film von [Fig. 12A](#);

[0043] [Fig. 12C](#) eine Ansicht von unten auf einen zweiten Film (mit Bezug auf [Fig. 12A](#) und [Fig. 12B](#) invertiert) mit der Anordnung von Gegenelektroden über dem Abstandshalter von [Fig. 12B](#) und dem ersten Film von [Fig. 12A](#);

[0044] [Fig. 13A](#) eine Draufsicht auf eine Ausführungsform eines Bogens der Teststreifenkomponenten;

[0045] [Fig. 13B](#) eine Draufsicht auf eine weitere Ausführungsform eines Bogens der Teststreifenkomponenten gemäß der Erfindung;

[0046] [Fig. 14A](#) bis [Fig. 14F](#) Querschnittsansichten eines sequentiellen Verfahrens des Vorsehens einer Probenkammer in einer Abstandshalterschicht;

[0047] [Fig. 14G](#) eine Ansicht von unten zu [Fig. 14B](#);

[0048] [Fig. 15A](#) eine grafische Darstellung des

Stroms über der Zeit, der verwendet wird, um die Konzentration eines Analyten zu berechnen;

[0049] [Fig. 15B](#) eine grafische Darstellung des Logarithmus des Stroms über der Zeit, der verwendet wird, um die Konzentration eines Analyten zu berechnen;

[0050] [Fig. 16A](#) eine perspektivische Ansicht von oben auf einen Teststreifen, der zum Einsetzen innerhalb einer elektrischen Verbindervorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung angeordnet ist;

[0051] [Fig. 16B](#) eine auseinandergesetzte Ansicht der elektrischen Verbindervorrichtung von [Fig. 16A](#);

[0052] [Fig. 17A](#) eine perspektivische Ansicht von oben auf einen Teststreifen, der vollständig innerhalb der elektrischen Verbindervorrichtung von [Fig. 16A](#) angeordnet ist;

[0053] [Fig. 17B](#) eine auseinandergesetzte Ansicht der elektrischen Verbindervorrichtung von [Fig. 17A](#);

[0054] [Fig. 18A](#) eine perspektivische Ansicht von unten auf die elektrische Verbindervorrichtung von [Fig. 16A](#) und [Fig. 16B](#);

[0055] [Fig. 18B](#) eine perspektivische Ansicht von unten auf die elektrische Verbindervorrichtung von [Fig. 17A](#) und [Fig. 17B](#);

[0056] [Fig. 19A](#) bis [Fig. 19L](#) Beispiele von geeigneten leitfähigen Bahnen zwischen Kontaktflächen;

[0057] [Fig. 20](#) eine Schnittansicht bei Betrachtung vom Inneren des Verbinders aus zu einem erfindungsgemäßen Teststreifen, der innerhalb des Verbinders angeordnet ist; und

[0058] [Fig. 21](#) eine perspektivische Ansicht eines Rings zur Verwendung mit einer Lanzettenvorrichtung.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform

[0059] Wie hier verwendet, definieren die folgenden Definitionen den angegebenen Begriff:

Ein "mittels Luft oxidierbarer Vermittler" ist ein Redoxvermittler, der durch Luft vorzugsweise derart oxidiert wird, dass sich mindestens 90% des Vermittlers bei Lagerung in Luft entweder als Feststoff oder als Flüssigkeit während eines Zeitraums von beispielsweise einem Monat oder weniger, und vorzugsweise einer Woche oder weniger und stärker bevorzugt eines Tags oder weniger, in einem oxidierten Zustand befinden.

[0060] "Amperometrie" umfasst Beharrungsam-

perometrie, Chronoamperometrie und Messungen vom Cottrell-Typ.

[0061] Ein "biologisches Fluid" ist jedes Körperfluid, in dem der Analyt gemessen werden kann, beispielsweise Blut (was Vollblut und seine zellfreien Komponenten wie Plasma und Serum umfasst), interstitielles Fluid, dermale Fluid, Schweiß, Tränen, Urin und Speichel.

[0062] "Coulometrie" ist die Bestimmung der Ladung, die durch die vollständige oder fast vollständige Elektrolyse des Analyten, entweder direkt an der Elektrode oder durch ein oder mehrere Elektrodenübertragungsmittel hindurchtritt oder hindurchtreten soll. Die Ladung wird durch Messen der Ladung bestimmt, die während der teilweisen oder fast vollständigen Elektrolyse des Analyten durchtritt oder häufiger durch mehrfache Messungen eines Ausschwingstroms und der verstrichenen Zeit während der Elektrolyse. Der Ausschwingstrom ergibt sich aus der Abnahme der Konzentration der elektrolysierten Spezies, die durch die Elektrolyse hervorgerufen wird.

[0063] Eine "Gegenelektrode" bezieht sich auf eine oder mehrere Elektroden, die mit der Arbeitselektrode gepaart sind, durch die ein elektrochemischer Strom von gleicher Größe und entgegengesetztem Vorzeichen zu dem Strom fließt, der durch die Arbeitselektroden hindurch geleitet wird. Der Begriff "Gegenelektrode" soll Gegenelektroden umfassen, die auch als Bezugselektroden fungieren (d.h. eine Gegen-/Bezugselektrode), es sei denn die Beschreibung sieht vor, dass eine "Gegenelektrode" eine Bezugs- oder Gegen-/Bezugselektrode ausschließt.

[0064] Ein "wirksamer Diffusionskoeffizient" ist der Diffusionskoeffizient, der den Transport einer Substanz, beispielsweise eines Analyten, eines Enzyms oder eines Redoxvermittlers in dem Volumen zwischen den Elektroden der elektrochemischen Zelle kennzeichnet. Zumindest in einigen Fällen kann das Zellvolumen durch mehr als ein Medium (beispielsweise das Probenfluid und ein Polymerfilm) eingenommen werden. Die Diffusion einer Substanz durch jedes Medium kann mit einer unterschiedlichen Rate auftreten. Der wirksame Diffusionskoeffizient entspricht einer Diffusionsrate durch dieses Mehrmedienvolumen und unterscheidet sich typischerweise von dem Diffusionskoeffizienten für die Substanz in einer Zelle, die nur mit dem Probenfluid gefüllt ist.

[0065] Ein "elektrochemischer Teststreifen" ist eine Vorrichtung, die gestaltet ist, um das Vorhandensein eines Analyten festzustellen und/oder dessen Konzentration zu messen, und zwar über elektrochemische Oxidations- und Reduktionsreaktionen. Diese Reaktionen werden zu einem elektrischen Signal umgewandelt, das mit einer Menge oder Konzentration

des Analyten korreliert werden kann.

[0066] Die "Elektrolyse" ist eine Elektrooxidation oder Elektroreduktion einer Verbindung entweder direkt an einer Elektrode oder über ein oder mehrere Elektronenübertragungsmittel (beispielsweise Redoxvermittler und/oder Enzyme).

[0067] Der Begriff "einander gegenüberliegende Elektroden" bezieht sich auf eine Gestaltung der Arbeits- und Gegenelektroden, bei der die Arbeitsfläche der Arbeitselektroden ungefähr gegenüberliegend einer Oberfläche der Gegenelektrode angeordnet ist. Zum Teil in einigen Fällen beträgt der Abstand zwischen den Arbeits- und den Gegenelektroden weniger als die Breite der Arbeitsfläche der Arbeitselektrode.

[0068] Eine Verbindung ist auf einer Oberfläche "immobilisiert", wenn sie auf der Oberfläche eingeschlossen oder an dieser chemisch gebunden ist.

[0069] Eine "Indikatorelektrode" ist eine Elektrode, die ein teilweises oder vollständiges Füllen einer Probenkammer und/oder Messzone feststellt.

[0070] Eine "Schicht" ist eine oder mehrere Schichten.

[0071] Ein "Messbereich" ist hier definiert als Bereich der Probenkammer, der so bemessen ist, dass er nur denjenigen Teil der Probe enthält, der während eines Analyten-Assays abgefragt werden soll.

[0072] Eine "nichtdiffusionsfähige", "nichtherauslösbar oder "nichtfreisetzbare" Verbindung ist eine Verbindung, die sich von der Arbeitsfläche der Arbeitselektrode für die Dauer des Analyten-Assays im wesentlichen nicht weg diffundiert.

[0073] Das "Potential der Gegen-/Bezugselektrode" ist das halbe Zellpotential der Bezugselektrode oder Gegen-/Bezugselektrode der Zelle, wenn die Lösung in der Zelle 0,1 M NaCl-Lösung mit dem pH-Wert von 7 ist.

[0074] Ein "Redoxvermittler" ist ein Elektronenübertragungsmittel zum Transport von Elektronen zwischen dem Analyten und der Arbeitselektrode entweder direkt oder über ein zweites Elektronenübertragungsmittel.

[0075] Eine "Bezugselektrode" umfasst eine Bezugselektrode, die auch als Gegenelektrode (d.h. eine Gegen-/Bezugselektrode) fungiert, es sei denn die Beschreibung sieht vor, dass eine "Bezugselektrode" eine Gegen-/Bezugselektrode ausschließt.

[0076] Ein "zweites Elektronenübertragungsmittel" ist ein Molekül, das Elektronen zwischen einem Re-

doxvermittler und dem Analyten transportiert.

[0077] Eine "Oberfläche in der Probenkammer" ist eine Oberfläche einer Arbeitselektrode, Gegenelektrode, Gegen-/Bezugselektrode, Bezugselektrode, Indikatorelektrode, einem Abstandshalter oder irgendeiner anderen Oberfläche, die die Probenkammer begrenzt.

[0078] Eine "Arbeitselektrode" ist eine Elektrode, an der der Analyt mit oder ohne die Vermittlung eines Redoxvermittlers elektrooxidiert oder elektoreduziert wird.

[0079] Eine "Arbeitsfläche" ist der Bereich einer Arbeitselektrode, der mit dem nichtherauslösbarer Redoxvermittler bedeckt und der Probe ausgesetzt ist oder, falls der Redoxvermittler diffusionsfähig ist, ist die Arbeitsfläche des Bereichs der Arbeitselektrode, die der Probe ausgesetzt ist.

[0080] Die kleinlumigen in vitro Analyt-Teststreifen der vorliegenden Erfindung sind dazu bestimmt, die Konzentration eines Analyten in einem Teil einer Probe mit einem Volumen von nicht mehr als etwa 1 µl, bevorzugt nicht mehr als etwa 0,5 µl, stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,32 µl, noch stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,25 µl und am meisten bevorzugt nicht mehr als etwa 0,1 µl, zu messen.

[0081] Der Analyt, der von Interesse ist, ist typischerweise in einer Lösung oder einem biologischen Fluid wie Blut oder Serum enthalten.

[0082] Unter allgemeiner Bezugnahme auf die Zeichnungen ist ein allgemeines Verständnis der Teststreifen in [Fig. 1](#) bis 15 enthalten. Diese Figuren sind veranschaulichend und liefern eine Basis für die Teststreifen der beanspruchten Erfindung, so zeigen oder beschreiben [Fig. 1](#) bis 15 eventuell nicht alle Aspekte der beanspruchten Erfindung spezifisch. Wie allgemein in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt ist, umfasst ein kleinlumiger elektrochemischer in vitro Teststreifen 20 im allgemeinen eine Arbeitselektrode 22 an einem ersten Substrat 32, eine Gegenelektrode (oder Gegen-/Bezugselektrode) 24 an einem zweiten Substrat 34 und eine Probenkammer 26. Die Probenkammer 26 ist derart gestaltet, dass, wenn eine Probe in der Kammer vorgeschen ist, die Probe in elektrolytischem Kontakt mit der Arbeitselektrode 22, der Gegenelektrode 24 und jeglicher Bezugselektroden oder Indikatorelektroden, die vorhanden sind, steht. Dies gestattet es, dass elektrischer Strom zwischen den Elektroden fließt, um die Elektrolyse (Elektrooxidation oder Elektoreduktion) des Analyten zu beeinflussen. Ein Abstandshalter 33 ist zwischen dem ersten Substrat 32 und dem zweiten Substrat 34 angeordnet, um für eine Abstandung zwischen den Elektroden 22, 24 zu sorgen und um für die Probenkammer 26 zu sorgen, in der die zu bewertende

Probe untergebracht ist.

Arbeitselektrode

[0083] Die Arbeitselektrode **22** kann aus einem gepressten Kohlenstofffaserverbundstoff gebildet sein oder sie kann ein inertes, nichtleitendes Basismaterial wie Polyester umfassen, auf dem eine geeignete leitende Schicht abgeschieden ist. Die leitende Schicht besitzt typischerweise einen relativ niedrigen elektrischen Widerstand und ist typischerweise über den Potentialbereich des Teststreifens während der Verwendung elektrochemisch inert. Geeignete leitende Schichten umfassen Gold, Kohlenstoff, Platin, Rutheniumdioxid, Palladium und leitfähige Epoxyharze wie beispielsweise ECCOCOAT CT5079-3 mit Kohlenstoff gefüllte, leitfähige Epoxybeschichtung (erhältlich von der W. R. Grace Company, Woburn, MA) sowie andere nichtkorrodierende Materialien, die Fachleuten bekannt sind. Die Elektrode (beispielsweise die leitende Schicht) wird auf der Oberfläche des inerten Materials mittels Verfahren wie Dampfab scheiden oder Drucken abgeschieden. Vorzugsweise wird die Elektrode auf das Basismaterial aufgedrückt.

[0084] Das inerte nichtleitende Basismaterial wird auch als Substrat, Basis oder dergleichen bezeichnet. Dieses Basismaterial ist typischerweise ein elektrisch nichtleitendes Material, beispielsweise irgendein isolierendes Material, das keine elektrische Ladung oder Strom führen kann. Beispiele von Materialien, die als Basismaterial für erfindungsgemäße Teststreifen verwendbar sind, umfassen Polyester, Polyethylen (sowohl Niederdruckpolyethylen als auch Hochdruckpolyethylen), Polyethylenterephthalat, Polycarbonat, Vinyle und dergleichen. Das Basismaterial kann mit einem Grundiermittel oder solch einer anderen Beschichtung behandelt werden, um die Haftung der Elektroden darauf zu verbessern.

[0085] Ein Streifen **23'** kann an dem Ende der Arbeitselektrode **22** zur leichten Verbindung der Elektrode mit einer externen Elektronik (nicht gezeigt) wie einer Spannungsquelle oder Strommessvorrichtung versehen sein. Die Kontaktfläche **23**, die mit der Arbeitselektrode **22** wie eine Verlängerung von der Arbeitselektrode verbunden ist, kann auf dem Streifen **23'** angeordnet sein.

[0086] Um zu verhindern, dass elektrochemische Reaktionen an Bereichen der Arbeitselektrode, die nicht mit dem Vermittler beschichtet sind, auftreten, wenn ein nichtherauslösbarer Vermittler verwendet wird, kann ein dielektrisches oder ein anderes isolierendes Material auf der Elektrode über, unter dem Bereich mit dem Redoxvermittler oder um diesen herum abgeschieden werden. Geeignete dielektrische Materialien umfassen Wachse und nichtleitende, organische Polymere wie Polyethylen. Das dielektrische Material kann auch einen Bereich des Redox-

vermittlers auf der Elektrode bedecken. Der abgedeckte Bereich des Redoxvermittlers kontaktiert die Probe nicht und ist deshalb nicht Teil der Arbeitsfläche der Elektrode.

Feststellchemie

[0087] Zusätzlich zu der Arbeitselektrode **22**, sind in der Probenkammer **26** Feststellchemiematerialien für die Analyse des Analyten vorgesehen. Diese Feststellchemie umfasst vorzugsweise einen Redoxvermittler und einen zweiten Elektronenübertragungsvermittler, obgleich in einigen Fällen der eine oder der andere allein verwendet werden kann. Der Redoxvermittler und das zweite Elektronenübertragungsmittel können unabhängig diffusionsfähig oder nichtherauslösbar sein (d.h. nichtdiffusionsfähig) derart, dass entweder einer oder beide diffusionsfähig oder nichtherauslösbar sein können. Die Anordnung solcher Messchemiekomponenten kann davon abhängen, ob sie diffusionsfähig oder nichtherauslösbar sind. Beispielsweise bilden (eine) nichtherauslösbare und/oder diffusionsfähige Komponente(n) typischerweise auf der Arbeitselektrode eine Feststellschicht. Alternativ können eine oder mehrere diffusionsfähige Komponente(n) auf irgendeiner Oberfläche in der Probenkammer vor der Einführung der Probe angeordnet werden. Als weiteres Beispiel wird bzw. werden eine oder mehrere diffusionsfähige Komponente(n) in der Probe vor Einführen der Probe in den Teststreifen angeordnet.

[0088] Falls der Redoxvermittler nichtherauslösbar ist, dann ist der nichtherauslösbarer Redoxvermittler typischerweise auf der Arbeitselektrode **22** als Feststellschicht angeordnet. Bei einer Ausführungsform mit einem Redoxvermittler und einem zweiten Elektronenübertragungsmittel werden, falls der Redoxvermittler und das zweite Elektronenübertragungsmittel beide nichtherauslösbar sind, beide nichtherauslösbar Komponenten auf der Arbeitselektrode **22** als Feststellschicht angeordnet.

[0089] Falls beispielsweise das zweite Elektronenübertragungsmittel diffusionsfähig ist und der Redoxvermittler nichtherauslösbar ist, dann wird mindestens der Redoxvermittler auf der Arbeitselektrode **22** als Feststellschicht angeordnet. Das diffusionsfähige zweite Elektronenübertragungsmittel muss nicht auf einer Feststellschicht der Arbeitselektrode angeordnet werden, sondern kann auf irgendeiner Oberfläche der Probenkammer, einschließlich innerhalb der Redoxvermittler-Feststellschicht angeordnet werden oder kann in der Probe angeordnet werden. Falls der Redoxvermittler diffusionsfähig ist, dann kann der Redoxvermittler auf irgendeiner Oberfläche der Probenkammer angeordnet werden oder kann in der Probe angeordnet werden. Falls sowohl der Redoxvermittler als auch das zweite Elektronenübertragungsmittel diffusionsfähig sind, dann können die dif-

fusionsfähigen Komponenten unabhängig oder zusammen auf irgendeiner Oberfläche der Probenkammer angeordnet werden und/oder in der Probe angeordnet werden (d.h. jede diffusionsfähige Komponente muss nicht auf der gleichen Oberfläche der Probenkammer angeordnet oder in der Probe angeordnet werden).

[0090] Der Redoxvermittler vermittelt, gleichgültig ob er diffusionsfähig oder nichtherauslösbar ist, einen Strom zwischen der Arbeitselektrode **22** und dem Analyten und ermöglicht die elektrochemische Analyse der Moleküle, die eventuell nicht für eine direkte elektrochemische Reaktion auf einer Elektrode geeignet sind. Der Vermittler fungiert als Elektronenübertragungsmittel zwischen der Elektrode und dem Analyten.

[0091] Analyten, die abgefragt werden können, umfassen beispielsweise Glucose, Acetylcholin, Amylase, Bilirubin, Cholesterin, Choriongonadotropin, Creatinkinase (z.B. CK-MB), Creatin, DNS, Fructosamin, Glucose, Glutamin, Wachstumshormone, Hormone, Ketone, Lactat, Peroxid, prostataspezifisches Antigen, Prothrombin, RNS, schilddrüsenstimulierendes Hormon und Troponin. Die Konzentration der Analyten wie Arzneimittel oder Medikation wie beispielsweise Antibiotika (z.B. Gentamicin, Vancomycin und dergleichen), Digitoxin, Digoxin, Missbrauchsarzneimittel, Theophyllin und Warfarin können auch bestimmt werden. Assays, die für die Bestimmung der Konzentration der DNS und/oder RNS geeignet sind, sind in den US-Patentanmeldungen Serial Nos. 09/138,888 und 09/145,776 offenbart und in der PCT-Anmeldung PCT/US99/14460 beschrieben.

Redoxvermittler

[0092] Obgleich irgendwelche organischen oder organometallischen Redoxspezies als Redoxvermittler verwendet werden können, ist ein Typ des geeigneten Redoxvermittlers eine Übergangsmetallverbindung oder ein Übergangsmetallkomplex. Beispiele von geeigneten Übergangsmetallverbindungen oder -komplexen umfassen Osmium-, Ruthenium-, Eisen- und Kobaltverbindungen oder -komplexe. Bei diesen Komplexen ist das Übergangsmetall an einen oder mehrere Liganden koordinativ gebunden. Die Liganden sind typischerweise Mono-, Di-, Tri- oder Tetradentat. Die am meisten bevorzugten Liganden sind heterocyclische Stickstoffverbindungen wie beispielsweise Pyridin- und/oder Imidazolderivate. Multidentatliganden können mehrere Pyridin- und/oder Imidazolringe umfassen. Alternativ können Metallocenderivate wie beispielsweise Ferrocen verwendet werden. Ein Beispiel eines Vermittlers ist $[\text{OS}(4\text{-}(\text{N}\text{-}(6\text{-aminohexyl)\text{-}aminobipyridin})(1,1'\text{-dimethyl-2,2'\text{-biimidazol})}_2]\text{Cl}_3$.

[0093] Die Redoxvermittler können diffusionsfähige

Redoxvermittler oder nichtherauslösbare Redoxvermittler wie nichtherauslösbare Redoxpolymere sein. Bezüglich zusätzlicher Informationen über Redoxvermittler siehe beispielsweise die US-Patentanmeldung Serial No. 09/295,962, eingereicht am 21. April 1999 und die veröffentlichte PCT-Anmeldung WO 98/35225.

Zweites Elektronenübertragungsmittel

[0094] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst der Teststreifen einen Redoxvermittler und ein zweites Elektronenübertragungsmittel, das Elektronen zu oder von dem Redoxvermittler und dem Analyten übertragen kann. Das zweite Elektronenübertragungsmittel kann diffusionsfähig sein oder es kann nichtherauslösbar sein (beispielsweise in einem Redoxpolymer eingeschlossen oder an ihm koordinativ, kovalent oder ionisch gebunden). Ein Beispiel eines geeigneten zweiten Elektronenübertragungsmittels ist ein Enzym, das eine Reaktion des Analyten katalysiert. Beispielsweise wird eine Glucosoxidase oder Glucosedehydrogenase wie Pyrrolochinolinchinonglucosedehydrogenase (PQQ) verwendet, wenn der Analyt Glucose ist. Eine Lactatoxidase erfüllt diese Aufgabe, wenn der Analyt Lactat ist. Andere Enzyme können für andere Analyten verwendet werden.

Gegenelektrode

[0095] Die Gegenelektrode **24**, wie in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt, kann in einer ähnlichen Weise wie die Arbeitselektrode **22** konstruiert sein. Die Gegenelektrode **24** kann auch eine Gegen-/Bezugselektrode sein. Alternativ kann eine separate Bezugselektrode in Kontakt mit der Probenkammer vorgesehen sein. Geeignete Materialien für die Gegen-/Bezugs- oder Bezugselektrode umfassen beispielsweise Ag/AgCl oder Ag/AgBr, auf ein nichtleitendes Basismaterial aufgedruckt, oder Silberchlorid auf einer Silbermetallbasis. Die gleichen Materialien und Verfahren können zur Herstellung der Gegenelektrode verwendet werden, die für die Herstellung der Arbeitselektrode **22** verfügbar sind, obgleich unterschiedliche Materialien und Verfahren auch verwendet werden können. Vorzugsweise wird die Gegen- oder Gegen-/Bezugs-elektrode auf ein isolierendes Basismaterial aufgedruckt. Ein Streifen **25'**, auf dem die Kontaktfläche **25** angeordnet ist, kann zur Herstellung einer angemessenen Verbindung zu der externen Elektronik (nicht gezeigt) wie einem Coulometer, Potentiostaten oder einer anderen Messvorrichtung vorgesehen sein.

[0096] Wahlweise kann ein nichtleitfähiges Füllmaterial wie eine nichtleitfähige Tinte benachbart einer Gegenelektrode oder zwischen mehreren Gegenelektroden ausgebildet werden, um für eine planare Oberfläche entlang der Bewegungsbahn des Probenfluids in der Probenkammer zu sorgen. Das nicht-

leitfähige Füllmaterial schafft vorzugsweise eine glatte Oberfläche, um das Füllen der Probenkammer durch Kapillarwirkung zu erleichtern und/oder um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass Luftblasen in der Nähe der Gegenelektroden eingefangen werden. Dieses nichtleitfähige Material kann gefärbt oder farblos sein und kann auf dem Substrat mittels Drucken oder anderer Techniken ausgebildet werden. Das nichtleitfähige Material kann vor oder nach der Bildung der Gegenelektrode abgeschieden werden. Bei einer Ausführungsform wird eine nichtleitfähige Tinte verwendet, um den Bereich zwischen mehreren 12,3 Mikrometer (0,5 mil) dicken Gegenelektroden auszufüllen. Bei einer weiteren Ausführungsform wird eine nichtleitfähige Tinte verwendet, um den Bereich zwischen mehreren 6,4 Mikrometer (0,25 mil) dicken Gegenelektroden auszufüllen. Im allgemeinen wird keine Fülltinte für eine Dicke von weniger als etwa 6,4 Mikrometer benötigt und bei einigen Teststreifengestaltungen wird keine Fülltinte für 6,4 Mikrometer dicke Gegenelektroden benötigt.

Elektrodenkonfiguration

[0097] Bei einer Ausführungsform sind die Arbeitselektrode **22** und die Gegenelektrode **24** einander gegenüberliegend angeordnet, um ein sich gegenüberliegendes Elektrodenpaar, wie in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt, zu bilden. Bei dieser bevorzugten Konfiguration ist die Probenkammer **26** typischerweise zwischen den beiden Elektroden angeordnet. Für diese Konfiguration der einander gegenüberliegenden Elektroden ist es bevorzugt, dass die Elektroden durch einen Abstand von nicht mehr als etwa 0,2 mm (z.B. mindestens ein Bereich der Arbeitselektrode ist von einem Bereich der Gegenelektrode um nicht mehr als 200 µm getrennt), vorzugsweise nicht mehr als 100 µm und am meisten bevorzugt nicht mehr als 50 µm getrennt sind.

[0098] Die Elektroden müssen nicht einander nicht direkt gegenüberliegen, sie können geringfügig versetzt sein. Des weiteren müssen die beiden Elektroden nicht die gleiche Größe haben. Vorzugsweise erstreckt sich die Arbeitselektrode **22** entlang der Breite des Teststreifens **20** und die Gegenelektrode **24** nimmt ein Teil der oder die gesamte Breite ein. Jede der Arbeitselektrode **22** oder Gegenelektrode **24** kann mehr als eine Elektrode umfassen, wie in [Fig. 4](#) (als Gegenelektroden **324**, **344**) und in [Fig. 5](#) (als Gegenelektroden **424**, **441**, **442**) gezeigt. Die Gegenelektrode **24** kann auch mit Zinken in der Form eines Kamms ausgebildet sein. Andere Konfigurationen von sowohl der Gegenelektrode als auch der Arbeitselektrode liegen innerhalb des Umfangs der Erfindung. Für diese besondere Ausführungsform übersteigt der Trennungsabstand zwischen mindestens einem Bereich der Arbeitselektrode und einem gewissen Bereich der Gegenelektrode vorzugsweise nicht die vorstehend angegebenen Grenzen.

[0099] Bei einer weiteren Ausführungsform sind die Arbeits- und die Gegenelektrode koplanar. In diesem Fall steht die Probenkammer mit beiden Elektroden in Verbindung und ist an der Seite gegenüber den Elektroden durch eine nichtleitende inerte Basis oder Substrat begrenzt. Geeignete Materialien für die inerte Basis umfassen nichtleitende Materialien wie Polyester.

[0100] Andere Konfigurationen sind auch möglich. Beispielsweise können die zwei Elektroden auf Oberflächen ausgebildet sein, die zueinander einen Winkel bilden. Bei einer solchen Konfiguration würden sich die Elektroden an Oberflächen befinden, die einen rechten Winkel bilden. Bei einer weiteren möglichen Konfiguration liegen die Elektroden auf einer gekrümmten Oberfläche wie dem Inneren eines Rohrs. Beispielsweise können die Arbeits- und die Gegenelektrode derart angeordnet sein, dass sie einander von entgegengesetzten Seiten des Rohrs gegenüberliegen. Dies ist ein weiteres Beispiel eines einander gegenüberliegenden Elektrodenpaares. Alternativ können die Elektroden nahe einander an der Rohrwand (beispielsweise eine über der anderen oder nebeneinander) angeordnet sein. Bei jeder Konfiguration müssen die zwei Elektroden derart gestaltet sein, dass sie keinen direkten Kontakt zueinander herstellen, um einen Kurzschließen des elektrochemischen Teststreifens zu verhindern.

[0101] Unter erneuter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) erstrecken sich die Elektroden **22**, **24** von der Probenkammer **26** zu dem anderen Ende des Teststreifens **20** als Elektrodenverlängerungen, die "Spuren" genannt werden. Jede Spur liefert eine Kontaktfläche **23**, **25**, um für eine elektrische Verbindung mit einem Messgerät oder einer anderen Vorrichtung zu sorgen, um eine Daten- und Messsammlung zu gestatten, wie nachstehend beschrieben wird. Vorzugsweise ist jede Kontaktfläche **23**, **25** auf einem Streifen **23'**, **25'** angeordnet, der sich von jedem nichtleitenden Basissubstrat **32**, **34** erstreckt. Bei einer Ausführungsform besitzt ein Streifen mehr als eine Kontaktfläche, die darauf angeordnet ist. Bei einer zweiten Ausführungsform wird eine einzige Kontaktfläche verwendet, um für eine Verbindung mit einer oder mehreren Elektroden zu sorgen; d.h. mehrere Elektroden sind zusammengekoppelt und über eine Kontaktfläche verbunden.

[0102] Ein Abstandshalter **33** kann verwendet werden, um die Elektroden beabstandet zu halten, wenn die Elektroden, wie in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt, einander gegenüberliegen; der Abstandshalter **33** ist klar in [Fig. 2](#) ersichtlich. Der Abstandshalter ist typischerweise aus einem inerten nichtleitenden Material wie einem Kontaktkleber, Polyester, MylarTM, KevlarTM oder irgendeinem anderen festen, dünnen Polymerfilm oder alternativ einem dünnen Polymerfilm wie TeflonTM-Film, der wegen seiner chemischen In-

erheit gewählt wird, hergestellt. Des weiteren kann der Abstandshalter **33**, um den Kontakt zwischen den Elektroden zu verhindern als Teil der Grenze für die Probenkammer **26** dienen. Andere Abstandshalter umfassen Schichten von Klebeband oder doppelseitigem Klebeband (z.B. einen Trägerfilm mit Klebemittel auf den einander gegenüberliegenden Seiten des Films). Das Klebemittel kann beispielsweise durch Beschichten auf ein polymeres Material zur Bildung des Abstandshalters **33** aufgebracht werden.

Probenkammer

[0103] Die Probenkammer **26** ist typischerweise durch eine Kombination der Elektroden **22, 24**, der Substrate **32, 34** und eines Abstandshalters **33**, wie in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt, gebildet. Eine Messzone ist innerhalb dieser Probenkammer enthalten und ist der Bereich der Probenkammer, der nur denjenigen Bereich der Probe enthält, der während des Assays des Analyten abgefragt wird. Bei der in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigten Ausführungsform ist die Probenkammer **26** der Raum zwischen den beiden Elektroden **22, 24** und ihren nichtleitfähigen Basissubstraten **32, 34**, der durch den Abstandshalter begrenzt ist. Bei dieser Ausführungsform besitzt die Probenkammer ein Volumen, das vorzugsweise nicht mehr als etwa 1 µl, stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,32 µl und noch stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,25 µl beträgt.

[0104] Bei der in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigten Ausführungsform besitzt die Messzone ein Volumen, das etwa gleich dem Volumen der Probenkammer ist. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Messzone 80% der Probenkammer, 90% bei einer stärker bevorzugten Ausführungsform und etwa 100% bei einer am meisten bevorzugten Ausführungsform.

[0105] Bei einer weiteren in [Fig. 3](#) gezeigten Ausführungsform weist der Teststreifen **220** eine Arbeitselektrode **222** auf einer nichtleitenden Substratbasis **232**, eine Gegenelektrode **224** auf der nichtleitenden Substratbasis **234** und einen Abstandshalter **233** dazwischen auf. Eine Kontaktfläche **223** erstreckt sich von der Arbeitselektrode **222** und in gleicher Weise erstreckt sich eine Kontaktfläche **225** von der Gegenelektrode **224**. Die Probenkammer **226** (durch die Basis **232, 234** und den Abstandshalter **233** gebildet) erstreckt sich über die Länge des Teststreifens **220** und umfasst viel mehr Raum als der Bereich nahe der Elektroden **222, 224**. Bei dieser Ausführungsform ist die Messzone, die dem Bereich entspricht, der den Bereich der Probe enthält, die abgefragt wird, der Bereich der Probenkammer **226**, der durch die Arbeitsfläche der Arbeitselektrode **222** und der Gegenelektrode **224** begrenzt ist. Bei dieser Ausführungsform besitzt die Messzone ein Volumen, das vorzugsweise nicht mehr als etwa 1 µl, stärker bevorzugt nicht mehr

als etwa 0,32 µl, noch stärker bevorzugt nicht mehr als etwa 0,25 µl und am meisten bevorzugt nicht mehr als etwa 0,1 µl der Probe, ist.

[0106] Bei beiden vorstehend erörterten Ausführungsformen entspricht die Dicke der Probenkammer und der Messzone typischerweise der Dicke des Abstandshalters **33, 233** (z.B. dem Abstand zwischen den Elektroden in [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) oder dem Abstand zwischen den Elektroden und der inerten Basis bei einer Ausführungsform, bei der die Elektroden koplanar sind). Der Abstandshalter kann beispielsweise ein Klebemittel oder ein doppelseitiges Klebeband oder -film sein. Beispiele von verwendbaren Klebemitteln umfassen Urethane, Acrylate, Acrylharzderivate, Latexe, Kautschuks und andere bekannte Klebemittelmaterialien. Vorzugsweise ist diese Dicke gering, um die schnelle Elektrolyse des Analyten zu fördern, da ein größerer Teil der Probe bei einem gegebenen Probenvolumen in Kontakt mit der Elektrodenoberfläche steht. Des Weiteren hilft eine dünne Probenkammer dabei, Fehler aufgrund der Diffusion des Analyten in die Messzone aus anderen Bereichen der Probenkammer während des Assays des Analyten zu verringern, da die Diffusionszeit im Vergleich zur Messzeit relativ lang ist. Typischerweise beträgt die Dicke der Probenkammer etwa 50 bis etwa 200 Mikrometer.

Sorbensmaterial

[0107] Die Probenkammer kann leer sein, bevor die Probe in der Kammer angeordnet wird, oder bei einigen Ausführungsformen kann die Probenkammer ein Sorbensmaterial (in [Fig. 3](#) als Sorbens **50** gezeigt) enthalten, um eine Fluidprobe während des Messverfahrens zu sorbieren und zu halten. Geeignete Sorbensmaterialien umfassen Polyester, Nylon, Cellulose und Cellulosederivate wie Nitrocellulose. Das Sorbensmaterial erleichtert die Aufnahme der kleinvolumigen Proben durch eine Saugwirkung, die jede Kapillarwirkung der Probenkammer ergänzen oder vorzugsweise ersetzen kann. Des Weiteren oder alternativ kann ein Teil der oder die gesamte Wand der Probenkammer mit einem oberflächenaktiven Mittel beschichtet sein, das die Oberflächenspannung der Fluidprobe absenken und den Fluidfluss innerhalb der Probenkammer verbessern soll. Ein Beispiel eines verwendbaren oberflächenaktiven Mittels ist unter dem Handelsnamen "Zonyl FSO" von Dupont, Wilmington, DE, erhältlich.

[0108] Andere Verfahren als die Saugwirkung eines Sorbens können dazu verwendet werden, die Probe in die Probenkammer oder Messzone zu transportieren. Beispiele solcher Verfahren für den Transport umfassen die Aufbringung von Druck auf eine Probe, um sie in die Probenkammer zu drücken, die Schaffung eines Vakuums mittels einer Pumpe oder eines anderen vakuumerzeugendes Verfahrens in der Pro-

benkammer, um die Probe in die Kammer zu ziehen, die Kapillarwirkung aufgrund der Grenzflächenspannung der Probe mit den Wänden einer dünnen Probenkammer sowie die Saugwirkung eines Sorbensmaterials.

[0109] Die gesamte Teststreifenanordnung wird fest zusammengehalten, um sicherzustellen, dass die Probe in Kontakt mit den Elektroden bleibt und dass die Probenkammer und die Messzone das gleiche Volumen aufrechterhalten. Dies ist eine wichtige Erwägung bei der coulometrischen Analyse einer Probe, bei der die Messung eines definierten Probenvolumens erforderlich ist.

Alternative Teststreifenkonstruktionen

[0110] [Fig. 4](#) bis 12 zeigen alternative Teststreifenkonstruktionen, sowohl mit Füllung von der Spitze aus als auch mit seitlicher Füllung. Unter Bezugnahme auf [Fig. 4](#) weist ein Teststreifen 320 eine Arbeitselektrode 322, eine Gegenelektrode 324, eine zweite Gegenelektrode 344 (die für eine Füllindikatorfunktion wie nachstehend beschrieben sorgen kann) und eine Probenkammer 326 auf, die sich entlang mindestens eines Teils der Länge des Teststreifens 320 erstreckt, und wahlweise ein Sorbens aufweist.

[0111] [Fig. 5A](#) bis [Fig. 5C](#) zeigen drei Schichten, die in zusammengebautem Zustand einen Teststreifen liefern. [Fig. 5A](#) weist eine Arbeitselektrode 422 auf dem Substrat 432 auf. Die Arbeitselektrode 422 weist eine Spur 453 auf, die sich von der Probenkammer 426 zum Streifen 423' erstreckt, auf dem sich die Kontaktfläche 423 befindet; die Kontaktfläche 423 verbindet den Teststreifen mit einem Messgerät oder einer anderen Messvorrichtung. [Fig. 5B](#) (mit Bezug auf [Fig. 5A](#) invertiert, um die Elektrode mit ihrer Seite nach oben gerichtet zu zeigen) weist eine Gegenelektrode 424 auf dem Substrat 434 auf und umfasst auch eine erste Indikatorelektrode 441 und eine zweite Indikatorelektrode 442. Die Gegenelektrode 424 weist eine Spur 454 auf, die erste Indikatorelektrode 441 weist eine Spur 451 auf und die zweite Indikatorelektrode 442 weist eine Spur 452 auf, die jeweils an den Kontaktflächen 425, 443, 444 auf dem Streifen 425' enden. Der Abstandshalter 433 in [Fig. 5C](#) bildet die Probenkammer 426 und sorgt für eine Beabstandung zwischen den Elektroden, wenn die beiden Substrate 432, 434 einander gegenüberliegend angeordnet sind.

[0112] [Fig. 6A](#) bis [Fig. 6C](#) zeigen auch drei Schichten, die in zusammengebautem Zustand einen Teststreifen liefern. In [Fig. 6A](#) ist eine Arbeitselektrode 502 auf dem ersten Substrat 500 ausgebildet. Die Arbeitselektrode 502 umfasst eine Kontaktfläche 503 zur Verbindung mit der externen Elektronik; diese Kontaktfläche 503 ist mit der Arbeitselektrode 502 über die Spur 552 verbunden. Ein Abstandshalter

504, der in [Fig. 6B](#) gezeigt ist, wie eine Klebemittelschicht oder ein doppelseitiges Band, bildet einen Kanal 506, um eine Probenkammer für den Teststreifen zu schaffen. Zwei Gegenelektroden (oder Gegen-/Bezugselektroden) 510, 512 sind in, wie [Fig. 6C](#) (mit Bezug auf [Fig. 6A](#) invertiert, um die Elektroden mit ihrer Seite nach oben gerichtet zu zeigen) gezeigt, auf einem zweiten Substrat 508 ausgebildet. Diese Anordnung von mehreren Gegenelektroden, kann für eine Füllindikatorfunktion sorgen, wobei die Gegenelektrode 512, wie nachstehend beschrieben, verwendet wird. Jede Gegenelektrode 510, 512 weist einen Kontaktbereich oder eine Kontaktfläche 511, 513 zur Verbindung mit der externen Elektronik auf; diese Kontaktflächen 511, 513 sind mit den Gegenelektroden 510, 512 über Spuren 551, 553 verbunden. Das zweite Substrat 508 ist invertiert und über dem ersten Substrat 500 mit dem Abstandshalter 504 dazwischen angeordnet, sodass die Arbeitselektrode 502 und die beiden Gegenelektroden 510, 512 dem Bereich des Kanals 506 gegenüberliegen.

[0113] In einigen Fällen weist die Gegenelektrode 510, die einem Einlass ([Fig. 6B](#)) des Kanals 506 am nächsten liegt, eine Oberflächenbereich innerhalb der Probenkammer auf, der mindestens zweimal so groß ist wie die andere Gegenelektrode 512, und kann mindestens fünf oder zehn Mal größer sein. Der nichtherauslösbarer oder diffusionsfähige Redoxvermittler und/oder das nichtherauslösbarer oder diffusionsfähige zweite Elektronenübertragungsmittel kann bzw. können entweder auf dem ersten oder dem zweiten Substrat 500, 508 in einem Bereich, der dem Kanal 506 entspricht, wie vorstehend beschrieben, vorgesehen sein.

[0114] Die Arbeitselektrode und die Gegenelektroden können ausgebildet sein, um den gesamten Kanalbereich (mit Ausnahme eines kleinen Raums zwischen den zwei Gegenelektroden) zu bedecken. Bei dieser Ausführungsform sind die Probenkammer und die Messzone effektiv die gleichen und sie besitzen das gleiche Volumen. Bei anderen Ausführungsformen nimmt die Messzone beispielsweise 80% oder 90% des Volumens der Probenkammer ein. Es ist ersichtlich, dass ähnliche Teststreifen unter Verwendung von einer Gegenelektrode oder drei oder mehr Gegenelektroden hergestellt werden könnten. Es ist auch ersichtlich, dass die mehreren Arbeitselektroden auch auf dem Teststreifen vorgesehen sein können.

[0115] [Fig. 7A](#), [Fig. 7B](#) und [Fig. 7C](#) zeigen eine Teststreifenanordnung mit seitlicher Füllung. [Fig. 7A](#) zeigt ein erstes Substrat 520 mit einer Arbeitselektrode 522. [Fig. 7B](#) zeigt einen Abstandshalter 524, der einen Kanal 526 bildet. [Fig. 7C](#) (mit Bezug auf [Fig. 7A](#) und [Fig. 7B](#) invertiert) zeigt ein zweites Substrat 528 mit drei Gegenelektroden (oder Gegen-/Bezugselektroden) 530, 532, 534. Diese Anordnung

von mehreren Gegenelektroden kann für eine Füllindikatorfunktion, wie nachstehend beschrieben, sorgen. Eine Vertiefung **536**, **538** oder ein ausgesparter oder vertiefter Bereich kann an einem der Ränder der Öffnung zum Kanal **526** gebildet werden, um das Ziehen von Fluid in den Teststreifen zu erleichtern. Diese Konfiguration kann die Füllung des Kanals (d.h. der Probenkammer) mittels Saug- oder Kapillarwirkung unterstützen. Diese Konfiguration verringert auch die Wahrscheinlichkeit, dass der Benutzer unabsichtlich den Kanal während des Sammelns der Probe blockiert, was durch Pressen der Spitze des Teststreifens mit dem Rand gegen die Haut auftreten könnte.

[0116] [Fig. 8A](#), [Fig. 8B](#) und [Fig. 8C](#) zeigen ein weiteres Beispiel einer Teststreifenanordnung mit seitlicher Füllung. [Fig. 8](#) zeigt ein erstes Substrat **540** mit einer Arbeitselektrode **542**. [Fig. 8B](#) zeigt einen Abstandshalter **544**, der einen Kanal **546** bildet. [Fig. 8C](#) (mit Bezug auf [Fig. 8A](#) und [Fig. 8B](#) invertiert) zeigt ein zweites Substrat **548** mit drei Gegenelektroden (oder Gegen-/Bezugselektroden) **550**, **552**, **554**.

[0117] [Fig. 9A](#), [Fig. 9B](#) und [Fig. 9C](#) zeigen ein weiteres Beispiel einer Teststreifenanordnung mit Füllung von der Spitze aus. [Fig. 9A](#) zeigt ein erstes Substrat **560** mit einer Arbeitselektrode **562**. [Fig. 9B](#) zeigt einen Abstandshalter **564**, der einen Kanal **566** bildet. [Fig. 9C](#) (mit Bezug auf [Fig. 9A](#) und [Fig. 9B](#) invertiert) zeigt ein zweites dünnes Filmsubstrat **568** mit zwei Gegenelektroden (oder Gegen-/Bezugselektroden) **570**, **572**. Diese Anordnung mit mehreren Gegenelektroden kann wie nachstehend beschrieben für eine Füllindikatorfunktion sorgen.

[0118] Ein Entlüftungsloch **574** (als schraffierter Bereich in [Fig. 9C](#) angegeben) ist durch das zweite Substrat vorgesehen. Bei der gezeigten Ausführungsform ist dieses Entlüftungsloch **574** nur durch das Substrat **568** hindurch, das die Gegenelektrode(n) und wahlweise den Abstandshalter **564** trägt, hergestellt. Bei dieser Ausführungsform kann das Entlüftungsloch beispielsweise durch Stanzen eines Bereichs des Substrats gebildet sein. Dieses Stanzen kann einen Bereich von mindestens einer Gegenelektrode entfernen, aber eine ausreichende Menge der Gegenelektrode sollte für den Kontakt mit der Probe in dem Kanal und für die elektrische Verbindung mit einem Kontakt am anderen Ende des Teststreifens verbleiben. Bei einer weiteren Ausführungsform kann das Entlüftungsloch **574** durch alle Schichten oder durch das erste Substrat hindurch und nicht das zweite Substrat hindurch hergestellt werden.

[0119] Eine weitere Ausführungsform ist in [Fig. 10A](#), [Fig. 10B](#) und [Fig. 10C](#) mit einer anderen Gestalt gezeigt. Dieser Teststreifen umfasst ein erstes Substrat **579** mit mindestens einer Arbeitselektrode **580**, wie in [Fig. 10A](#) gezeigt. Der Teststreifen um-

fasst auch einen Abstandshalter **581** mit einem Kanal **582**, der in dem Abstandshalter **581**, wie in [Fig. 10B](#) gezeigt, ausgebildet ist. Der Teststreifen umfasst des weiteren ein zweites Substrat **583** mit zwei Gegenelektroden **584**, **585**, wie in [Fig. 10C](#) (mit Bezug auf [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) invertiert) gezeigt. Eine Entlüftungsöffnung **586** ist typischerweise durch alle Schichten hindurch geschnitten und erstreckt sich von einer Seite des Teststreifens. Bei einigen Ausführungsformen werden die Entlüftungsöffnung und der vordere Bereich **587** des Teststreifens gleichzeitig mit einem reproduzierbaren Abstand zwischen der Entlüftungsöffnung und dem vorderen Bereich **587** des Teststreifens geschnitten, um eine reproduzierbare Länge für den Kanal **582** und die Arbeitselektrode **580** zu schaffen. Diese Teststreifenanordnung mit Füllung von der Spitze aus umfasst wahlweise eine Vertiefung **588** oder einen ausgesparten oder vertieften Bereich, der an der Füllöffnung des Kanals **582** gebildet sein kann, um das Ziehen von Fluid in den Teststreifen zu erleichtern.

[0120] [Fig. 11A](#), [Fig. 11B](#) und [Fig. 11C](#) zeigen ein weiteres Beispiel einer Teststreifenanordnung mit seitlicher Füllung. [Fig. 11A](#) zeigt ein erstes Substrat **640** mit einer Arbeitselektrode **642**. [Fig. 11B](#) zeigt einen Abstandshalter **644**, der einen Kanal **646** bildet. [Fig. 11C](#) (mit Bezug auf [Fig. 11A](#) und [Fig. 11B](#) invertiert) zeigt ein zweites Substrat **648** mit drei Gegenelektroden (der Gegen-/Bezugselektroden) **650**, **652**, **654**. Diese Anordnung mit mehreren Gegenelektroden kann für eine Füllindikatorfunktion sorgen, wie nachstehend beschrieben ist. Die Länge des Kanals **646** ist typischerweise durch die beiden parallelen Schnitte entlang der Seiten **656**, **658** der Teststreifen begrenzt.

[0121] Aufgrund der geraden Seiten können diese Teststreifen (und auch diejenigen, die in [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [5](#) gezeigt sind), benachbart zueinander hergestellt werden, wie in [Fig. 13A](#) gezeigt ist. Eine solche Anordnung während der Herstellung erzeugt weniger Abfallmaterial. Ein weiterer wahlweiser Herstellungs-vorteil des Verfahrens der Herstellung von benachbarten Teststreifen besteht darin, dass der Redoxvermittler und/oder das zweite Elektronenübertragungsmittel leicht in dem Kanal angeordnet werden kann bzw. können, in dem ein kontinuierlicher Strom dieser Komponenten entlang einer Reihe oder Spalte von benachbarten Teststreifen als Streifen ausgebildet wird. Dies kann zu einer besseren Wirksamkeit und weniger Abfall der teuren Reagenzien wie des Redoxvermittlers und/oder des zweiten Elektronenübertragungsmittels im Vergleich zu anderen Techniken, wie dem einzelnen Anordnen dieser Komponenten innerhalb der einzelnen Kanäle, führen.

[0122] [Fig. 12A](#), [Fig. 12B](#) und [Fig. 12C](#) zeigen eine weitere Teststreifenkonfiguration. Dieser Teststreifen umfasst ein erstes Substrat **600** mit mindestens einer

Arbeitselektrode **602**, wie in [Fig. 12A](#) gezeigt ist. Dieser Teststreifen umfasst auch einen Abstandshalter **604** mit einem Kanal **60b**, der in dem Abstandshalter **604**, wie in [Fig. 12B](#) gezeigt, ausgebildet ist. Der Teststreifen weist des weiteren ein zweites Substrat **608** mit zwei Gegenelektroden **610, 612**, wie in [Fig. 12C](#) (mit Bezug auf [Fig. 12A](#) und [Fig. 12B](#) invertiert) gezeigt ist, auf. Diese Anordnung von mehreren Gegenelektroden kann für eine Füllindikatorfunktion, wie nachstehend beschrieben, sorgen. Der Teststreifen kann des weiteren beispielsweise einen Indikator wie einen Schlitz **614** oder eine Verlängerung **616** von dem Körper des Teststreifens aus, aufweisen, der dem Benutzer angibt, welche Seite des Teststreifens benachbart der Probe angeordnet werden sollte. Ein Oberflächendrucken kann auch oder alternativ auf dem Teststreifen aufgebracht werden, um als Indikator zu wirken. Einige Anzeigemechanismen sind in Fällen besonders wichtig, bei denen die Teststreifenablesung nur korrekt ist, wenn die Probe von einer bestimmten Seite eingeführt wird.

Mehrere Elektrodenteststreifen und deren Kalibrierung

[0123] Mehrere Elektrodenteststreifen können aus einer Vielzahl von Gründen verwendet werden. Beispielsweise können mehrere Elektroden verwendet werden, um eine Vielzahl von Analyten unter Verwendung einer einzigen Probe zu testen. Eine Ausführungsform mit mehreren Elektroden weist eine oder mehrere Probenkammern auf, von denen jede eine oder mehrere Arbeitselektroden enthält, wobei jede Arbeitselektrode eine unterschiedliche Messzone bildet. Falls der Redoxvermittler nichtherauslösbar ist, können eine oder mehrere Arbeitselektroden die geeigneten chemischen Reagenzien, beispielsweise ein geeignetes Enzym aufweisen, um einen ersten Analyten zu testen, und eine oder mehrere der verbleibenden Arbeitselektroden können die geeigneten chemischen Reagenzien aufweisen, um einen zweiten Analyten zu testen usw. Beispielsweise könnte ein Teststreifen mit mehreren Elektroden eine Arbeitselektrode mit darauf angeordneter Glucoseoxidase umfassen, um die Glucosekonzentration zu bestimmen, und eine weitere Arbeitselektrode kann eine darauf angeordnete Lactatoxidase aufweisen, um die Lactatkonzentration zu bestimmen.

[0124] Mehrere Elektroden könnten auch verwendet werden, um die Genauigkeit der sich ergebenden Ablesungen zu verbessern. Die Messungen von jeder der Arbeitselektroden (von denen alle den gleichen Analyten feststellen) können gemittelt oder anderweitig kombiniert werden, um eine genauere oder zuverlässigere Ablesung zu erhalten. In einigen Fällen könnten Messungen verworfen werden, falls die Differenz zwischen dem Wert und dem Durchschnitt, eine Schwellenwertgrenze übersteigt. Diese Schwellenwertgrenze könnte beispielsweise auf der Grund-

lage eines statistischen Parameters, wie der Standardabweichung der gemittelten Messungen, bestimmt werden. Der Durchschnitt könnte dann erneut berechnet werden, wobei die verworfenen Werte weggelassen werden. Abgesehen von der Verwendung von mehreren Elektrodenteststreifen zur Erhöhung der Genauigkeit, könnten an jeder Elektrode mehrere Messungen durchgeführt und gemittelt werden, um die Genauigkeit zu erhöhen. Diese Technik könnte auch mit einem einzigen Elektrodenteststreifen zur Erhöhung der Genauigkeit verwendet werden.

[0125] Ein Beispiel eines Teststreifens mit mehreren Elektroden, der verwendet werden könnte, um das Volumen der Messzonen der Elektrodenpaare genau zu bestimmen und der auch bei der Verringerung von Rauschen brauchbar ist, wird hier vorgestellt. Bei diesem Beispiel wird eine der Arbeitselektroden mit einem nichtherauslösbar Redoxvermittler und einem nichtherauslösbar zweiten Elektronenübertragungsmittel (beispielsweise einem Enzym) hergestellt. Eine weitere Arbeitselektrode umfasst einen nichtherauslösbar Redoxvermittler, jedoch kein zweites Elektronenübertragungsmittel auf der Elektrode. Eine wahlweise dritte Arbeitselektrode weist keinen Redoxvermittler und kein zweites Elektronenübertragungsmittel, das an die Elektrode gebunden ist, auf. Eine ähnliche Konfiguration kann unter Verwendung eines diffusionsfähigen Redoxvermittlers und/oder eines diffusionsfähigen zweiten Elektronenübertragungsmittels hergestellt werden, obgleich diffusionsfähige Komponenten nicht unbedingt auf der Arbeitselektrode angeordnet werden müssen. Vorentscheidend ist der Abstand zwischen den Arbeitselektroden derart ausreichend, dass der Redoxvermittler und/oder das Enzym nicht wesentlich zwischen Elektroden innerhalb des Messzeitraums (beispielsweise in dem Zeitraum zwischen dem Einführen der gleichen Probe in die Probenkammer bis zum Ende der Messung) diffundieren.

[0126] Der Teststreifenfehler, der durch den Redoxvermittler verursacht wird, der sich vor dem Einführen der Probe in einem nichtgleichmäßigen Oxidationszustand befindet, kann gleichzeitig mit dem Elektrolyseren der Probe in den Messzonen, die sich nahe der Arbeits- und der Gegenelektroden befinden, gemessen werden. An der ersten Arbeitselektrode wird der Analyt elektrolysiert, um ein Probensignal zu liefern. An der zweiten Arbeitselektrode wird der Analyt aufgrund der Abwesenheit eines zweiten Elektronenübertragungsmittels (unter der Annahme, dass ein zweites Elektronenübertragungsmittel notwendig ist) nicht elektrolysiert. Jedoch fließt eine Ladung (und ein Strom) aufgrund der Elektrolyse des Redoxvermittlers, der sich in einem gemischten Oxidationszustand befand (d.h. einige Redoxzentren in einem reduzierten Zustand und einige in dem oxidierten Zustand) vor dem Einführen der Probe und/oder dem

schnellen Hin- und Herbewegen eines diffusionsfähigen Redoxvermittlers zwischen der Arbeitselektrode und der Gegenelektrode. Die kleine hindurchgeführte Ladung, die diese zweite Arbeitselektrode verwendet, kann von der Ladung subtrahiert werden, die unter Verwendung des ersten Elektrodenpaares hindurchgeführt worden ist, um den Fehler aufgrund des Oxidationszustands des Redoxvermittlers im wesentlichen zu entfernen und/oder den Hintergrundstrom zu entfernen, der durch einen diffusionsfähigen Redoxvermittler verursacht wird. Dieses Verfahren verringert auch den Fehler der mit anderen elektrolysierten Störstoffen wie Ascorbat, Urat und Acetaminophen verbunden ist, sowie Fehler, die mit dem kapazitativen Laden und Faraday'schen Strömen verbunden sind.

[0127] Die Dicke der Probenkammer kann durch Messen der Kapazität, vorzugsweise in Abwesenheit irgendeines Fluids zwischen einer Elektrode und ihrer entsprechenden Gegenelektrode bestimmt werden. Die Kapazität eines Elektrodenpaares hängt von dem Oberflächenbereich der Elektroden, dem Abstand zwischen den Elektroden und der Dielektrizitätskonstante des Materials zwischen den Platten ab. Die Dielektrizitätskonstante von Luft ist Eins, was typischerweise bedeutet, dass die Kapazität dieser Elektrodenkonfiguration ein paar Picofarad (oder etwa 100 bis 1000 Picofarad, falls sich Fluid zwischen der Elektrode und der Gegenelektrode befindet, da die Dielektrizitätskonstante für die meisten biologischen Fluida etwa 75 ist) beträgt. So gestaltet, da der Oberflächenbereich der Elektrodenbekannt ist, die Messung der Kapazität des Elektrodenpaares die Bestimmung der Dicke der Messzone auf einen Bereich von etwa 1 bis 5%.

[0128] Bei anderen Elektrodenkonfigurationen können diese Techniken (d.h. die Kapazitätssmessungen und die coulometrischen Messungen in Abwesenheit einer kritischen Komponente) auch verwendet werden, um das Hintergrundrauschen und den Fehler aufgrund von Störstoffen und der ungenauen Kenntnis des Volumens der abgefragten Probe zu verringern. Protokolle, die eine oder mehrere Arbeitselektrode(n) und Gegenelektroden(n) und eine oder mehrere der vorstehend beschriebenen Messungen umfassen, können entwickelt werden und liegen innerhalb des Umfangs der Erfindung. Beispielsweise wird nur ein Elektrodenpaar für die Kapazitätssmessungen benötigt, jedoch können zusätzliche Elektroden aus Gründen der Zweckmäßigkeit verwendet werden.

Füllindikator

[0129] Bei der Verwendung einer Probenkammer, die mit 1 µl oder weniger Fluid gefüllt ist, ist es oft wünschenswert, bestimmen zu können, dass die Probenkammer gefüllt ist. [Fig. 6A](#) bis [Fig. 6C](#) zeigen einen Teststreifen mit einer Füllindikatorstruktur. Ins-

besondere zeigt [Fig. 6A](#) ein erstes Substrat 500, auf dem eine Arbeitselektrode 502 aufgedruckt ist. Ein Abstandshalter 504 ([Fig. 6B](#)), wie beispielsweise eine Klebemittelschicht oder ein doppelseitiges Band, ist über dem ersten Substrat 500 und der Arbeitselektrode 502 gebildet, wobei ein Kanal 506 in der Schicht ausgebildet ist, um eine Probenkammer zu schaffen. Ein zweites Substrat 508 ist mit zwei Gegenelektroden 510, 512, wie in [Fig. 6C](#) (mit Bezug auf [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) invertiert, um die Elektrodenseite mit ihrer Seite nach oben gerichtet zu zeigen) gezeigt ist, gedruckt. Vorzugsweise besitzt die Gegenelektrode 510 die einem Einlass 514 des Kanals 506 am nächsten ist, einen Oberflächenbereich innerhalb der Probenkammer, der mindestens zweimal größer ist als die andere Gegenelektrode 512 und vorzugsweise mindestens fünf oder zehn mal größer ist.

[0130] Der Teststreifen kann als gefüllt oder im wesentlichen gefüllt angegeben werden, indem ein Signal zwischen der zweiten Gegenelektrode 512 und der Arbeitselektrode 502 beobachtet wird, wenn sich der Teststreifen mit Fluid füllt. Wenn Fluid die zweite Gegenelektrode 512 erreicht, ändert sich das Signal von dieser Gegenelektrode. Geeignete Signale zum Beobachten umfassen beispielsweise Spannung, Strom, Widerstand, Impedanz oder Kapazität zwischen der zweiten Gegenelektrode 512 und der Arbeitselektrode 502. Alternativ kann der Teststreifen nach dem Füllen beobachtet werden, um zu bestimmen, ob ein Wert des Signals (z.B. Spannung, Strom, Widerstand, Impedanz oder Kapazität) erreicht wurde, was angibt, dass die Probenkammer gefüllt ist.

[0131] Bei alternativen Ausführungsformen kann die Gegenelektrode oder Arbeitselektrode in zwei oder mehr Teile geteilt werden und die Signale aus den jeweiligen Teilen können beobachtet werden, um zu bestimmen, ob der Teststreifen gefüllt worden ist. Bei einem Beispiel steht die Arbeitselektrode mit der Gegenelektrode und der Indikatorelektrode in einer einander gegenüberliegenden Beziehung. Bei einem anderen Beispiel stehen die Gegenelektrode, die Arbeitselektrode und die Indikatorelektrode nicht in einer einander gegenüberliegenden Beziehung, sondern liegen beispielsweise nebeneinander. Typischerweise liegt die Indikatorelektrode von einer Probenöffnung weiter stromabwärts als die Arbeitselektrode und die Gegenelektrode.

[0132] Bei Teststreifen mit seitliche Füllung, wie denjenigen, die in [Fig. 5, 7, 8](#) und [11](#) gezeigt sind, kann eine Indikatorelektrode an jeder Seite der primären Gegenelektrode angeordnet sein. Dies gestattet es dem Benutzer, die Probenkammer entweder von links oder rechts zu füllen, wobei eine Indikatorelektrode weiter stromaufwärts angeordnet ist. Diese Konfiguration mit drei Elektroden ist nicht notwendig. Teststreifen mit seitlicher Füllung können ebenfalls

eine einzige Indikatorelektrode und vorzugsweise eine Anzeige diesbezüglich haben, welche Seite in Kontakt mit dem Probenfluid gebracht werden sollte.

[0133] Alternativ oder zusätzlich stellen zwei Indikatorelektroden, die in Kombination mit einer Gegen-/Bezugselektrode verwendet werden, fest, wann sich die Probenkammer zu füllen beginnt und wann die Probenkammer gefüllt worden ist, um ein teilweises Füllen der Probenkammer zu verhindern. Die beiden Indikatorelektroden werden wahlweise an einem anderen Potential als die Gegen-/Bezugselektrode gehalten. Der Beginn und die Beendigung des Füllens der Probenkammer wird durch den Fluss von Strom zwischen der Indikator- und den Gegen-/Bezugselektroden angezeigt.

[0134] In anderen Fällen kann das Potential jeder der Gegen-/Bezugselektroden das gleiche sein. Wenn das Potential an allen drei Gegen-/Bezugselektroden das gleiche ist, beispielsweise 0 Volt, dann gestattet das Fluid, wenn sich die Messzone zu füllen beginnt, dass elektrischer Strom zwischen einer Arbeitselektrode und der ersten Gegen-/Bezugselektrode fließt, was einen Strom an der ersten Gegen-/Bezugselektrode aufgrund der Reaktion des Analyten mit dem Enzym und dem Vermittler bewirkt. Wenn das Fluid die dritte Gegen-/Bezugselektrode erreicht, kann ein anderer Strom ähnlich der ersten Gegen-/Bezugselektrode gemessen werden, was anzeigt, dass die Messzone voll ist. Wenn die Messzone voll ist, werden die drei Gegen-/Bezugselektroden gegebenenfalls zusammen kurzgeschlossen oder ihre Signale können addiert oder anderweitig kombiniert werden.

[0135] Die Indikatorelektrode kann auch verwendet werden, um die Genauigkeit der Analytenmessungen zu verbessern. Die Indikatorelektrode kann als Arbeitselektrode oder als Gegenelektrode oder Gegen-/Bezugselektrode arbeiten. Bei der Ausführungsform von **Fig. 6A** bis **Fig. 6C** kann die Indikatorelektrode **512** als zweite Gegenelektrode oder Gegen-/Bezugselektrode mit Bezug auf die Arbeitselektrode **502** wirken. Messungen von der Indikatorelektrode/Arbeitselektrode können mit denjenigen von der ersten Gegen-/Bezugselektrode/Arbeitselektrode kombiniert (beispielsweise addiert oder gemittelt) werden, um genauere Messungen zu erhalten. Bei einer Ausführungsform arbeitet die Indikatorelektrode als zweite Arbeitselektrode mit der Gegenelektrode oder Gegen-/Bezugselektrode. Bei einer weiteren Ausführungsform arbeitet die Indikatorelektrode als zweite Arbeitselektrode mit einer zweiten Gegenelektrode oder Gegen-/Bezugselektrode. Bei einer weiteren Ausführungsform arbeitet die Indikatorelektrode als zweite Gegenelektrode oder Gegen-/Bezugselektrode mit einer zweiten Arbeitselektrode.

[0136] Der Teststreifen oder ein Teststreifenleser

kann ein Zeichen (z.B. ein visuelles Zeichen oder ein Hörsignal) umfassen, das in Reaktion auf die Indikatorelektrode aktiviert wird, um den Benutzer zu alarmieren, dass die Messzone gefüllt worden ist. Der Teststreifen oder der Teststreifenleser kann derart gestaltet sein, dass er eine Ablesung initiiert, wenn die Indikatorelektrode anzeigt, dass die Messzone gefüllt worden ist, wobei der Benutzer alarmiert oder nicht alarmiert wird. Die Ablesung kann beispielsweise durch Anlegen eines Potentials zwischen der Arbeitselektrode und der Gegenelektrode und durch Beginnen der Überwachung der an der Arbeitselektrode erzeugten Signale initiiert werden.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Teststreifen

[0137] Unter Bezugnahme auf **Fig. 13A** und **Fig. 13B** ist ein Beispiel eines Verfahrens zur Herstellung von Dünnpilmteststreifen mit Bezug auf die Teststreifenanordnung beschrieben, die in **Fig. 5A** bis **Fig. 5C** gezeigt ist, obgleich dieses Verfahren verwendet werden kann, um eine Vielzahl von anderen Teststreifenanordnungen, einschließlich der vorstehend beschriebenen, herzustellen. Wenn die drei Schichten von **Fig. 5A** bis **Fig. 5C** zusammengesetzt sind, ist ein Teststreifen **420** gebildet.

[0138] In **Fig. 13A** und **Fig. 13B** bewegt sich ein Substrat **1000**, wie ein Kunststoffsubstrat, in der durch den Pfeil angegebenen Richtung. Das Substrat **1000** kann ein einzelner Bogen oder eine fortlaufende Rolle auf einer Bahn sein. Mehrere Teststreifen **420** können auf einem Substrat **1000** als Abschnitte **1022**, die darauf Arbeitselektroden **422** (**Fig. 5A**) aufweisen, und Abschnitten **1024** hergestellt werden, die die Gegenelektrode **424** und die Indikatorelektroden **441**, **442** (**Fig. 5B**) aufweisen. Diese Arbeits-, Gegen- und Indikatorelektroden sind mit ihren entsprechenden Spuren und Kontaktflächen elektrisch verbunden. Typischerweise werden Arbeitselektrodenabschnitte **1022** auf einer Hälfte des Substrats **1000** hergestellt und Gegenelektrodenabschnitte **1024** werden auf der anderen Hälfte des Substrats **1000** hergestellt. Bei einigen Ausführungsformen kann das Substrat **1000** eingekerbt und gefaltet werden, um die Abschnitte **1022**, **1024** zur Bildung des Teststreifens zusammenzubringen. Bei einigen Ausführungsformen, wie in **Fig. 13A** gezeigt, können die einzelnen Arbeitselektrodenabschnitte **1022** neben oder benachbart zueinander auf dem Substrat **1000** ausgebildet werden, um das Abfallmaterial zu verringern. In ähnlicher Weise können einzelne Gegenelektrodenabschnitte **1024** neben oder benachbart zu einander ausgebildet werden. Bei anderen Ausführungsformen können die einzelnen Arbeitselektrodenabschnitte **1022** (und in gleicher Weise die Gegenelektrodenabschnitte **1024**) voneinander, wie in **Fig. 13B** gezeigt, beabstandet sein. Das restliche Verfahren ist für die Herstellung von mehreren Test-

streifen beschrieben, es kann jedoch leicht zur Bildung von einzelnen Teststreifen modifiziert werden.

[0139] Kohlenstoff oder ein anderes Elektrodenmaterial (z.B. Metall wie Gold oder Platin) wird auf dem Substrat **1000** gebildet, um eine Arbeitselektrode **422** für jeden Teststreifen herzustellen. Der Kohlenstoff oder ein anderes Elektrodenmaterial kann mittels einer Vielzahl von Verfahren, einschließlich Drucken einer Kohlenstoff- oder Metalltinte, Dampfabscheiden und anderen Verfahren abgeschieden werden. Das Drucken kann mittels Siebdrucken, Tiefdruckwalzendrucken, Transferdrucken und anderen bekannten Druckverfahren durchgeführt werden. Die Spur **453** und die Kontaktfläche **423** werden vorzugsweise zusammen mit der Arbeitselektrode **422** aufgebracht, sie können jedoch in einem anschließenden Schritt aufgebracht werden.

[0140] In ähnlicher Weise wie die Arbeitselektrode **422** werden die Gegenelektrode(n) **424, 441, 442** (in [Fig. 5B](#) gezeigt) auf dem Substrat **1000** gebildet. Die Gegenelektroden werden durch das Vorsehen von Kohlenstoff oder einem anderen leitfähigen Elektrodenmaterial auf dem Substrat gebildet. Bei einer Ausführungsform ist das für die Gegenelektrode(n) verwendete Material Ag/AgCl-Tinte. Das Material der Gegenelektrode(n) kann durch eine Vielzahl von Verfahren einschließlich Drucken oder Dampfabscheidung abgeschieden werden. Das Drucken kann mittels Siebdrucken, Tiefdruckwalzendrucken, Transferdrucken und anderen bekannten Druckverfahren durchgeführt werden. Die Spuren **454, 451, 452** und die Kontaktflächen **425, 443, 444** werden vorzugsweise zusammen mit den Gegenelektroden **424, 441, 442** aufgebracht, sie können jedoch in einem anschließenden Schritt aufgebracht werden.

[0141] Vorzugsweise werden mehrere Teststreifen **420** gleichzeitig hergestellt, d.h. die Arbeitselektroden, einschließlich ihrer Spuren und Kontaktflächen, werden für eine Vielzahl von Teststreifen auf einem Polymerbogen oder einer Polymerbahn hergestellt (z.B. gedruckt) und gleichzeitig oder anschließend werden die Gegenelektroden und ihre Spuren und Kontaktflächen für eine Vielzahl von Teststreifen hergestellt (z.B. gedruckt). Die Arbeitselektrode(n) und Gegenelektrode(n) können auf separaten Substraten gebildet werden, die später einander gegenüberliegend angeordnet werden, sodass die Elektroden einander zugewandt sind. Alternativ können die Arbeitselektroden, um die Lagegenauigkeit der Substrate zu vereinfachen, auf einer ersten Hälfte eines Substratbogens oder einer Substratbahn gebildet werden und die Gegenelektroden auf einer zweiten Hälfte des Substratbogens oder der Substratbahn gebildet werden, sodass der Bogen oder die Bahn gefaltet werden kann, um die Arbeits- und Gegenelektroden in einer einander gegenüberliegenden Anordnung übereinander anzuordnen.

[0142] Um eine Probenkammer **426** zu schaffen, wird ein Abstandskalter **433** über mindestens einem von Substrat/Arbeitselektrode und Substrat/Gegenelektrode(n) gebildet. Der Abstandshalter **433** ist vorzugsweise ein haftender Abstandshalter wie eine einzige Schicht eines Klebemittels oder ein doppelseitiges Klebeband (z.B. ein Polymerträgerfilm, bei dem ein Klebemittel auf einander gegenüberliegenden Oberflächen angeordnet ist). Geeignete Abstands materialien umfassen Klebemittel wie Urethane, Acrylate, Acrylharzderivate, Latexe, Kautschuks und dergleichen.

[0143] Ein Kanal, der zur Probenkammer wird, ist in dem Abstandshalter **433** entweder durch Ausschneiden eines Bereichs des Klebemittelabstandshalters oder durch Anordnen von zwei Klebemittelstücken in enger Nähe, jedoch mit einem Spalt dazwischen geschaffen. Das Klebemittel kann auf dem Substrat gemäß einem Muster, das den Kanalbereich begrenzt gedruckt oder anderweitig angeordnet werden. Der Klebemittelabstandshalter kann wahlweise mit einer oder mehreren Freigabeschichten vor seiner Inkorporierung in den Teststreifen versehen werden. Das Klebemittel kann geschnitten (z.B. gestanzt oder geschlitzt) werden, um den Bereich des Klebemittels, der dem Kanal entspricht, vor dem Anordnen des Abstandshalters auf dem Substrat zu entfernen.

[0144] Bei einem Verfahren, das in [Fig. 14A](#) bis [Fig. 14G](#) gezeigt ist, umfasst das Klebemittel eine erste und eine zweite Freigabeschicht. Vor dem Aufbringen des Klebemittels auf einem ersten Substrat/Arbeitselektrode oder Substrat/Gegenelektrode(n) wird das Klebemittel durch die erste Freigabeschicht "schleifgeschnitten" und mindestens einen Teil des darunter liegenden Klebemittels, vorzugsweise durch das gesamte Klebemittel, jedoch nicht durch die zweite Freigabeschicht, um einen oder mehrere Abschnitte zu bilden, von denen einer schließlich eine Probenkammer bildet. Die erste Freigabeschicht wird von dem Klebemittel über seine Länge entfernt, wird jedoch über dem Probenkammerabschnitt beibehalten. Das freigelegte Klebemittel wird dann auf das erste Substrat/Arbeitselektrode oder Substrat/Gegenelektrode(n) aufgebracht. Bei Entfernen der zweiten Freigabeschicht wird das Klebemittel, das auch innerhalb der Probenkammer untergebracht ist, auch entfernt, wodurch ein Kanal oder eine Öffnung in dem Klebemittelabstandshalter belassen wird. Das zweite Substrat/die Arbeitselektrode oder das Substrat/die Gegenelektrode(n) wird bzw. werden dann auf das Klebemittel zur Bildung einer geschichteten Teststreifenstruktur aufgebracht.

[0145] [Fig. 14A](#) bis [Fig. 14G](#) beschreiben detailliert die Bearbeitung einer Klebemittelschicht mittels "Schleifschniden". Eine Klebemittelschicht, die schließlich der Abstandshalter **433** wird, wird vorzugsweise aus einer Klebemittelstruktur, einschließ-

lich einer Klebemittelschicht **1030** zwischen einer ersten Freigabeschicht **1020** und einer zweiten Freigabeschicht **1040**, erhalten. Eine Klinge (z.B. ein Messer oder eine Stanzklinge) schneidet durch die erste Freigabeschicht **1020** und mindestens einen Teil der Klebemittelschicht **1030**, aber nicht durch die zweite Freigabeschicht **1040**, wie in [Fig. 14B](#) und [Fig. 14G](#) gezeigt ist, um Freigabeschichtabschnitte **1020a**, **1020b** und Klebemittelabschnitte **1030a**, **1030b** zu bilden. Der von **1030b** eingenommene Raum ist der Bereich, der sich in der Probenkammer des Teststreifens ergibt und als "Probenkammerbereich" bezeichnet werden kann. Eine Schnittkonfiguration, wie in [Fig. 14G](#) gezeigt, gestattet das Entfernen eines Freigabeschichtabschnitts **1030a**, wobei der Freigabeschichtabschnitt **1030b** belassen wird. Die Schicht könnte geschnitten werden, um einzelne Streifen zu schaffen, die sich über die gesamte Länge der Schicht erstrecken; dies würde dann das Entfernen jedes einzelnen Schichtstreifens erfordern.

[0146] Der Freigabeschichtabschnitt **1030a** wird entfernt, um die in [Fig. 14C](#) gezeigte Klebemittelkonfiguration zu schaffen. Das freigelegte Klebemittel wird über dem Substrat **1050** angeordnet und sicher an diesem angeklebt, wie in [Fig. 14D](#) gezeigt ist. Die Klebemittelabschnitte **1030a** ohne die Freigabeschicht haften an dem Substrat **1050**. Wie in [Fig. 14E](#) gezeigt, wird die zweite Freigabeschicht **1040** entfernt, wobei der geschnittene und nicht anhaftende Abschnitt des Klebemittels **1030b** und die erste Schicht **1020b** mit gezogen wird; dies führt zu Klebemittelbereichen **1030a**, die Abstandshalterschichtabschnitte **433a**, **433b** mit der Probenkammer **426** darzwischen, wie in [Fig. 14F](#) gezeigt ist, schaffen. Das zweite Substrat wird dann über der Klebemittelschicht angeordnet und mit dem ersten Substrat über den Abstandshalter **433** laminiert. Die Dicke des Abstandhalters **433** bestimmt typischerweise den Abstand zwischen der Arbeits- und der Gegenelektrode und hat so einen Einfluss auf das Volumen der Probenkammer **426**. Vorzugsweise variiert die Dicke nicht mehr als $\pm 5\%$ über dem einzelnen Teststreifen und/oder unter einzelnen Teststreifen in einer Partie. Die Verwendung des "Schleifschnide"-Verfahrens zum Herstellen der geschichteten Teststreifenstruktur hält die Unversehrtheit der Probenkammerwände während der Herstellung aufrecht, wodurch zuverlässigere und reproduzierbarere Probenkammervolumina geschaffen werden.

[0147] Der nichtherauslösbar oder diffusionsfähige Redoxvermittler und/oder das zweite Elektronenübertragungsmittel sind auf dem Substrat in mindestens den Probenkammerbereichen angeordnet. Falls eine oder beide dieser Komponenten nichtherauslösbar ist bzw. sind, wird bzw. werden diese Komponente oder diese Komponenten vorzugsweise auf der Arbeitselektrode angeordnet. Falls eine oder beide dieser Komponenten diffusionsfähig ist, kann bzw. kön-

nen diese Komponente oder diese Komponenten auf irgendeiner Oberfläche des Substrats in dem Kanalbereich angeordnet werden. Der Redoxvermittler und/oder das zweite Elektronenübertragungsmittel kann bzw. können unabhängig oder zusammen auf dem Substrat vor oder nach der Anordnung des Abstandshalters angeordnet werden. Der Redoxvermittler und/oder das zweite Elektronenübertragungsmittel können mittels einer Vielzahl von Verfahren, einschließlich beispielsweise Siebdrucken, Tintenstrahldrucken, Sprühen, Anstreichen, Streifenbildung entlang einer Reihe oder Spalte von ausgerichteten und/oder benachbarten Elektroden und dergleichen, angeordnet werden. Andere Komponenten können getrennt oder zusammen mit dem Redoxvermittler und/oder dem zweiten Elektronenübertragungsmittel abgeschieden werden. Diese Komponenten können beispielsweise oberflächenaktive Mittel, Polymere, Polymerfilme, Konservierungsmittel, Bindemittel, Puffer und Vernetzungsmittel enthalten.

[0148] Nach dem Anordnen des Abstandshalters, des Redoxvermittlers, des zweiten Elektronenübertragungsmittels, der Feststellschichten und dergleichen werden das erste und das zweite Substrat (mit Arbeits- und Gegenelektroden darauf) zur Bildung des Teststreifens einander gegenüberliegend angeordnet. Die Flächen des Substrats werden mittels des Klebemittels des Abstandshalters verbunden. Vorzugsweise werden nach dem Zusammenbringen der Flächen einzelne Teststreifen aus der Bahn der Teststreifen unter Verwendung einer Vielzahl von Verfahren, einschließlich beispielsweise Herausstanzen, Schlitzen oder anderweitiges Wegschneiden des überschüssigen Substratmaterials und Trennen der einzelnen Teststreifen, herausgeschnitten. Bei einigen Ausführungsformen wird eine Kombination der Schneide- und Schlitzverfahren verwendet. Als weitere Alternative können die einzelnen Teststreifenkomponenten zuerst aus den Substraten herausgeschnitten werden und dann zur Bildung des Teststreifens durch klebendes Verbinden der beiden Komponenten zusammengebracht werden, wie unter Verwendung des Abstandhalterklebemittels.

[0149] Die Seiten des Teststreifens können gerade sein, damit der Teststreifen aus dem restlichen Substrat und/oder aus anderen Teststreifen herausgeschnitten werden kann, indem das Substrat in parallelen Richtungen unter Verwendung von beispielsweise einem Mehrspindelklingensystem geschlitzt wird. Die Ränder des Teststreifens können Ränder der Probenkammer und/oder der Messzone bilden. Durch genaues Steuern des Abstands zwischen den Schnitten, kann eine Veränderlichkeit des Probenkammervolumens oft verringert werden. In einigen Fällen liegen diese Schnitte vorzugsweise parallel zueinander, da parallele Schnitte typischerweise am leichtesten zu reproduzieren sind.

[0150] Verbinden des Teststreifens mit der elektrischen Vorrichtung Unter allgemeiner Bezugnahme auf [Fig. 16A](#) und [Fig. 16B](#), [Fig. 17A](#) und [Fig. 17B](#) und [Fig. 18A](#) und [Fig. 18B](#) wird der zusammengebaute Teststreifen von [Fig. 5A](#) bis [Fig. 5C](#) (nachstehend als Teststreifen **1420** bezeichnet) typischerweise an ein Messgerät oder eine andere elektrische Vorrichtung mittels des elektrischen Verbinder **1500** gekoppelt, der so gestaltet ist, dass er sich mit dem Ende des Teststreifens **1420** an Kontaktflächen **423**, **425**, **443**, **444** koppelt und dieses kontaktiert. Das Teststreifenmessgerät umfasst typischerweise einen Potentiostaten oder eine andere Komponente, um ein Potential und/oder Strom für die Elektroden des Teststreifens zur Verfügung zu stellen. Der Teststreifeneser umfasst auch typischerweise einen Prozessor (z.B. einen Mikroprozessor oder Hardware) zur Bestimmung der Analytenkonzentration aus den Teststreifensignalen. Das Teststreifenmessgerät umfasst auch eine Anzeige oder eine Öffnung zum Anschließen einer Anzeige an den Teststreifen. Die Anzeige zeigt die Teststreifensignale und/oder Ergebnisse an, die aus den Teststreifensignalen bestimmt werden, einschließlich beispielsweise der Analytenkonzentration, der Rate der Änderung der Analytenkonzentration und/oder des Überschreitens einer Schwellenanalytenkonzentration (wobei beispielsweise eine Hypo- oder Hyperglykämie angegeben wird).

[0151] Ein Beispiel eines geeigneten Verbinders ist in [Fig. 16A](#) und [Fig. 16B](#), [Fig. 17A](#) und [Fig. 17B](#) und [Fig. 18A](#) und [Fig. 18B](#) gezeigt. Der Verbinder **1500** (der zur Verbindung eines Teststreifens mit einem Messgerät oder einer anderen elektrischen Vorrichtung verwendet wird) ist im allgemeinen eine zweiteilige Struktur mit einem oberen Bereich **1510** und einem unteren Bereich **1520** (siehe [Fig. 16B](#)). Kontaktleitungen **1423**, **1425**, **1443**, **1444** sind zwischen dem oberen Bereich **1510** und dem unteren Bereich **1520** angeordnet und mittels dieser befestigt und sorgen für eine elektrische Verbindung zwischen dem Teststreifen **1420** und einem Messgerät. Diese Leitungen **1423**, **1425**, **1443**, **1444** besitzen proximale Enden, um die Kontaktflächen **423**, **425**, **443**, **444** (in [Fig. 5A](#) bzw. [Fig. 5B](#)) physisch zu kontaktieren und distale Enden zur Verbindung an jedes daran angebrachte. Messgerät. Das Ende des Teststreifens **1420**, das die Kontaktflächen aufweist, kann in den Verbinder **1500** hineingeschoben oder mit diesem zusammengefügt werden, indem der Teststreifen **1420** in den Schiebebereich **1530** angeordnet wird, der für den Teststreifen **1420** eine Abstützung schafft und ihn hält. Es ist typischerweise wichtig, dass die Kontaktstrukturen des Verbinder **1500** einen elektrischen Kontakt mit den richtigen Kontaktflächen des Teststreifens herstellen, sodass die Arbeitselektrode und die Gegenelektrode(n) korrekt an dem Messgerät angekoppelt sind.

[0152] Ein Einführungsmonitor **1450** ist in [Fig. 16A](#) und [Fig. 16B](#) gezeigt, die Draufsichten auf einen Teststreifen vor der Einführung in den Verbinder **1500** sind. Dieser leitfähige Einführungsmonitor ist auf dem nichtleitfähigen Basissubstrat angeordnet und weist eine Kontaktfläche für den elektrischen Kontakt mit einem Verbinder auf. Der Einführungsmonitor ist derart gestaltet und angeordnet, dass er einen elektrischen Kreis zwischen zwei Kontaktstrukturen **1451** und **1452** schließt, wenn der Teststreifen ordnungsgemäß in den Verbinder eingeführt wird. Eine ordnungsgemäße Einführung in den Verbinder **1500** bedeutet, dass der Teststreifen **1420** mit der rechten Seite nach oben eingeführt wird, dass das richtige Ende des Teststreifens in den Verbinder eingeführt wird und dass der Teststreifen weit genug in den Verbinder eingeführt wird, sodass zuverlässige elektrische Verbindungen zwischen den Kontaktflächen der Elektroden auf dem Teststreifen und den entsprechenden Kontaktstrukturen des Verbinder hergestellt werden. Vorzugsweise wird kein geschlossener Stromkreis hergestellt, es sei denn alle Elektrodenkontakte haben die Kontaktstrukturen des Verbinder **1500** ordnungsgemäß kontaktiert. Der Einführungsmonitor kann andere Formen als einen Streifen über die Breite des Teststreifens haben, beispielsweise umfassen andere Konstruktionen einen einzelnen Punkt, ein Gittermuster oder sie können stilistische Merkmale wie Worte oder Buchstaben umfassen.

[0153] Da sich der Einführungsmonitor **1450** nicht an dem Ende mit den Kontaktbereichen für die Elektroden befindet, benötigt der Einführungsmonitor **1450** keinen zusätzlichen Breitenraum auf dem Teststreifen. Die Breite der Kontaktflächen **443**, **425**, **444**, **423** ist als die Breite definiert, auf der eine Leitung angeordnet werden könnte, die zu einer elektrischen Verbindung führen würde; typischerweise ist die Kontaktbreite die Breite des freigelegten Kontaktbereichs. Bei einer Ausführungsform können sechs Kontaktleitungsstrukturen auf dem Verbinder (d.h. **1451**, **1443**, **1425**, **1444**, **1423**, **1452**) den Teststreifen **1420** in der gleichen Breite wie die vier Kontaktflächen (d.h. **443**, **425**, **444**, **423**) kontaktieren. Dieses Konzept, dass die Kontaktpunkte auf den Teststreifen vorgesehen sind, die mehr Breite einnehmen als die Breite des Teststreifens, kann für irgendeine Anzahl von Kontaktpunkten verwendet werden; dies kann mit oder ohne einen Einführungsmonitor verwendet werden.

[0154] Als besonderes Beispiel stellen vier Leitungen **1443**, **1425**, **1444**, **1423** Kontakt mit den Kontaktflächen **443**, **425**, **444**, **423** her. Falls jede Leitung und/oder jede Kontaktfläche einen Millimeter breit ist, wird ein Teststreifen mit einer Breite von mindestens 4 mm benötigt, um den Kontakt herzustellen. Zusätzliche Leitungen, wie diejenigen für den Einführungsmonitor **1450** (d.h. die Kontaktleitungen **1451**, **1452**)

können Kontakt herstellen, indem sich Leitungen **1451**, **1452** entlang der Seite der Leitungen **1443** und **1423** erstrecken und dann in Richtung auf das Zentrum des Streifens **1420** nach dem Punkt abwinkeln, an dem die Leitungen **1443**, **1425**, **1444**, **1423** den Streifen **1420** kontaktieren. Die Streifenleitungen **1451**, **1452** des Einführungsmonitors kreuzen die Seitenränder des Teststreifens **1420**, um Kontakt mit dem Teststreifen herzustellen, wodurch keine zusätzliche Teststreifenbreite erforderlich ist.

[0155] Die Kontaktstrukturen sind parallel und nicht-überlappend und sie verlaufen in Längsrichtung von dem distalen Ende zu dem proximalen Ende. Die Leitungsstrukturen **1443**, **1425**, **1444**, **1423** enden an ihrem proximalen Ende, aber die Leitungsstrukturen **1451**, **1452** verlaufen weiter in Längsrichtung an dem proximalen Ende der Leitungsstrukturen **1443**, **1425**, **1444**, **1423** vorbei. Wenn sie sich erst einmal an dem proximalen Ende vorbei erstreckt haben, werden die Leitungsstrukturen **1452**, **1452** in Richtung auf das Zentrum des Teststreifens abgewinkelt.

[0156] Der Einführungsmonitor kann auch verwendet werden, um Informationen auf einem Teststreifen zu codieren. Die codierten Informationen können beispielsweise Kalibrierungsinformationen für diese Herstellungspartei oder für diesen spezifischen Teststreifen sein. Solche Kalibrierungsinformationen können sich auf die Empfindlichkeit des Streifens oder die y-Erfassung seiner Kalibrierungskurve beziehen. Bei einer Ausführungsform umfasst der Einführungsmonitor zwei oder mehr Kontaktflächen für die Verbindung mit einem Messgerät. Die zwei oder mehr Kontaktflächen sind miteinander mittels eines leitfähigen Materials wie einer leitfähigen Tinte verbunden. Der Widerstand der leitfähigen Bahn zwischen den zwei oder mehr Kontaktflächen steht mit den codierten Informationen in Zusammenhang. Als Beispiel der diskreten Kalibrierungswerte können Widerstandswerte in einem gegebenen Bereich einer Kalibrierungseinstellung entsprechen und Widerstandswerte in einem unterschiedlichen Bereich können einer unterschiedlichen Kalibrierungseinstellung entsprechen. Als Beispiel für die kontinuierlichen Kalibrierungswerte kann die Kalibrierungseinstellung eine kontinuierliche Funktion des Widerstands sein. Beispiele von geeigneten leitfähigen Bahnen zwischen Kontaktflächen sind in [Fig. 19A](#) bis [Fig. 19L](#) gezeigt.

[0157] In den [Fig. 19A](#) bis [Fig. 19F](#) sind mehrere leitfähige Bahnen mit einem unterschiedlichen Widerstand auf den Streifen aufgedruckt. Der Widerstand der Bahn wird durch Schneiden oder Einkerben von einigen oder allen leitfähigen Bahnen derart variiert, dass sie keine Ladung transportieren. In [Fig. 19G](#) bis [Fig. 19L](#) wird der Widerstand durch die Breite oder Länge der leitfähigen Bahn gesteuert. Während es bevorzugt ist, diese codierten Informationen an dem Einführungsmonitor vorzusehen, sollte

erkannt werden, dass die Einführungsmonitorfunktion und das Codieren von Informationen auch getrennt unter Verwendung von separaten leitfähigen Spuren auf dem Streifen durchgeführt werden kann.

[0158] Bei einer weiteren Ausführungsform kann das Messgerät, um ein ordnungsgemäßes Einführen eines Teststreifens in ein Messgerät sicherzustellen, einen erhabenen Bereich oder eine Erhebung umfassen, die das Einführen des Teststreifens in einer falschen Richtung wie in [Fig. 20](#) gezeigt verhindert oder behindert. Um das ordnungsgemäß Einführen des Teststreifens **1100** in einen Verbinder **1110** sicherzustellen, kann der Verbinder **1110** einen erhabenen Bereich **1140** umfassen, der das Einführen des Teststreifens in einer falschen Richtung verhindert oder behindert. Beispielsweise kann die Breite w_2 des Kontaktbereichs des zweiten Substrats **1130** breiter sein als die Breite w_1 des Kontaktbereichs des ersten Substrats **1120**. In diesem Fall ist der erhabene Bereich **1140** derart angeordnet, dass der Teststreifen **1100** derart in den Verbinder geschoben werden kann, dass das erste Substrat **1120** der Oberfläche **1150** am nächsten ist, von der der erhabene Bereich **1140** vorsteht, aber verhindern oder behindern würde, dass das zweite Substrat **1130** der Oberfläche **1150**, aus der der erhabene Bereich **1140** vorsteht, am nächsten ist. Andere Mittel als ein erhabener Bereich können auch verwendet werden, um den Benutzer bei der korrekten Einführung des Teststreifens in das Messgerät zu führen.

Integrierte Probennahme- und Analytenmessvorrichtung

[0159] Eine gemäß den Prinzipien der vorliegenden Erfindung konstruierte Analytenmessvorrichtung umfasst typischerweise einen Teststreifen, wie vorstehend beschrieben, mit einer Probennahmeverrichtung kombiniert, um eine integrierte Probennahme- und Messvorrichtung zu schaffen. Die Probennahmeverrichtung umfasst typischerweise beispielsweise ein Hautdurchdringungselement wie eine Lanzette, die in die Haut eines Patienten eingeführt werden kann, um einen Blutfluss zu bewirken. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die integrierte Probennahme- und Analytenmessvorrichtung ein Aufstechinstrument, das eine Lanzette trägt und einen Messstreifen hält. Das Aufstechinstrument erfordert vorzugsweise ein aktives Spannen. Da der Benutzer die Vorrichtung vor der Verwendung spannen muss, ist das Risiko des unabsichtlichen Auslösens der Lanzette auf ein Minimum herabgesetzt. Vorzugsweise gestattet es das Lanzetteninstrument auch dem Benutzer, die Eindringungstiefe der Lanzette in die Haut einzustellen. Solche Vorrichtungen sind bereits im Handel von Firmen wie Boehringer Mannheim und Palco erhältlich. Dieses Merkmal gestattet es Benutzern, die Lanzettenvorrichtung mit Bezug auf Unterschiede der Hautdicke, der Festig-

keit der Haut und der Schmerzempfindlichkeit an unterschiedlichen Stellen des Körpers und bei unterschiedlichen Benutzern einzustellen.

[0160] Typischerweise wird eine größere Probe an Körperfluid wie Blut oder interstitielles Fluid herausgedrückt, wenn Druck um eine Stelle herum, an der ein Loch in der Haut erzeugt wurde, aufgebracht wird. Eine Probennahmeverrichtung mit einem vorstehenden Ring, wie in [Fig. 21](#) gezeigt, kann verwendet werden. Der Ring **1200** umgibt die Einstichstelle in Umfangsrichtung, um einen erhöhten Druck zu erzeugen und eine größere Probe aus der Wunde zu extrahieren. Eine Lanzette würde aus dem Zentrum **1220** des Rings **1200** vorstehen. Der Ring **1200** weist einen Oberflächenbereich **1210** auf, der gegen die Haut drückt, wodurch die Spannung auf der Haut erhöht wird und oft eine Schwellung der Haut verursacht wird. Haut, die angespannter und sogar gedehnter ist, erzeugt ein großes Volumen an Fluid aus der Wunde. Der vergrößerte Oberflächenbereich **1210** und die angespanntere Haut, die durch den Ring **1200** verursacht wird, verringert die Menge an Schmerz, den der Patient während des Lanziereins erleidet. Des Weiteren, wird die Neigung zur Quetschung typischerweise verringert.

[0161] Bei einer Ausführungsform sind das Lanzetteninstrument und das Messgerät in einer einzigen Vorrichtung integriert. Um die Vorrichtung zu bedienen, muss der Benutzer nur eine Wegwerfpatrone, die einen Messteststreifen und eine Lanzettenvorrichtung enthält, in die integrierte Vorrichtung einsetzen, das Lanzetteninstrument spannen, es gegen die Haut drücken, um es zu aktivieren, und das Ergebnis der Messung ablesen. Ein solches integriertes Lanzetteninstrument und Testleser vereinfacht das Testverfahren für den Benutzer und setzt die Handhabung von Körperfluida auf ein Minimum herab.

Allgemeine Beispiele

[0162] Die Erfindung wird weiter durch die nachfolgenden allgemeinen Beispiele charakterisiert. Diese Beispiele sollten den Umfang der Erfindung, der in der vorstehenden Beschreibung vollständig angegeben ist, nicht einschränken. Abänderungen innerhalb der Konzepte der Erfindung sind für Fachleute offensichtlich.

[0163] Ein Verfahren zur Herstellung des in [Fig. 5A](#) bis [Fig. 5C](#) gezeigten Teststreifens mit einer Arbeitselektrode, mehreren Gegen-/Bezugselektroden und einer seitlich zu füllenden Probenkammer, ist nachstehend beschrieben. Gemäß dem dort beschriebenen Verfahren wird eine Vielzahl von Teststreifen hergestellt und dann getrennt.

[0164] Ein erstes nichtleitendes Substrat, vorzugsweise Polyester, wird geschaffen. Eine leitfähige

Kohlenstofftinte, wie diejenige, die von Ercon, Wareharn, MA, unter der Handelsbezeichnung "Graphite #G4491" erhältlich ist, wird auf eine erste Hälfte des ersten polymeren Substrats mit dem in [Fig. 5A](#) gezeigten Muster mittels Siebdruck aufgebracht und getrocknet, um die Arbeitselektrode **422**, die Spur **453** und die Kontaktfläche **423** zu schaffen. Wenn die Substratbahn in ihre endgültige Größe geschnitten wird, erstreckt sich jede Arbeitselektrode **422** über die Breite des Teststreifens und weist eine Spur **453** auf, die sich bis zum entfernten Ende des Teststreifens erstreckt. Als Beispiel kann ein Teststreifen mit einer Breite von etwa 6,1 mm (0,240 Zoll) hergestellt werden. Typische Teststreifenbreiten betragen etwa 2 mm bis 20 mm, vorzugsweise etwa 4 mm bis 10 mm, jedoch können breitere und schmalere Teststreifen nach Wunsch verwendet werden.

[0165] Eine Feststellschicht, wie in der US-Patentanmeldung, Serial No. 09/295,962 beschrieben ist, die einen diffusionsfähigen Vermittler und ein diffusionsfähiges Glucosedehydrogenaseenzym umfasst, wird auf die Arbeitselektrode in einem Probenkammerbereich aufgebracht. Die Feststellschicht kann auf der Elektrode vor oder nach dem Schaffen der Probenkammer vorgesehen werden. Auf der anderen Hälfte des Polyestersubstrats wird eine leitfähige Silber-/Silberchloridtinte wie diejenige, die von Ercon unter der Handelsbezeichnung "Silver/Silver Chloride #R414" im Handel erhältlich ist, auf die zweite Hälfte des ersten polymeren Substrats mit dem in [Fig. 5B](#) gezeigten Muster aufgebracht und getrocknet. Bei der in [Fig. 5B](#) gezeigten Ausführungsform erzeugt die Ag/AgCl-Tinte eine erste Indikator- oder Bezugsselektrode **441**, eine Gegenelektrode **424** und eine zweite Indikatorelektrode **442**. Die Gegenelektrode kann sich über die gesamte Teststreifenoberfläche erstrecken oder sie kann sich nur über einen Teil davon erstrecken. Als Beispiel beträgt die Breite einer Gegenelektrode etwa 1 mm bis 20 mm, vorzugsweise etwa 2 bis 10 mm. Bei einer Teststreifenkonfiguration weist die Gegenelektrode **424** eine Breite von etwa 3,71 mm (0,146 Zoll) auf. Die Indikatorelektroden können eine Breite von beispielsweise etwa 0,1 mm bis 5 mm, vorzugsweise etwa 0,25 mm bis etwa 1 mm, aufweisen.

[0166] Bei einer Teststreifenkonfiguration erstreckt sich die Arbeitselektrode wie die in [Fig. 5A](#) gezeigte Arbeitselektrode **422** über die Breite des Teststreifens, die etwa 6,1 mm (0,240 Zoll) beträgt. Eine Gegenelektrode wie die Gegenelektrode **424** besitzt eine Breite von etwa 3,71 mm (0,146 Zoll). Indikatorelektroden wie die Indikatorelektroden **441**, **442** in [Fig. 5B](#) können jeweils eine Breite von etwa 0,51 mm (0,020 Zoll) aufweisen. Ein Abstand von 0,30 mm (0,012 Zoll) ist zwischen diesen Indikatorelektroden und der Gegenelektrode vorhanden. Die Indikatorelektroden können jeweils von dem möglichen Seitenrand des Teststreifens, beispielsweise in einem Ab-

stand von etwa 0,38 mm (0,015 Zoll) angeordnet sein, sodass die Elektroden **441**, **442** durch das Verfahren des Schlitzen des Substrats in einzelne Teststreifen nicht beschädigt, beispielsweise verschmiert, streifig, abgebrochen oder dergleichen werden.

Patentansprüche

1. Elektrochemischer Teststreifen zum Bestimmen des Glukosepegels in einer Probe aus Blut oder interstitieller Flüssigkeit, wobei der Teststreifen eine erste Seitenkante, eine zweite Seitenkante, eine erste Endkante und eine zweite Endkante hat, wobei der Teststreifen folgendes aufweist:
 ein erstes Substrat, das eine erste Hauptfläche und eine der ersten Hauptfläche gegenüberliegende zweite Hauptfläche hat;
 ein zweites Substrat, das eine erste Hauptfläche und eine zweite Hauptfläche hat, wobei das erste und das zweite Substrat relativ zueinander so angeordnet sind, daß die erste Hauptfläche des ersten Substrats der ersten Hauptfläche des zweiten Substrats zugekehrt ist;
 eine Arbeitselektrode auf der ersten Hauptfläche des ersten Substrats; eine Gegenelektrode auf der ersten Hauptfläche des ersten Substrats oder auf der ersten Hauptfläche des zweiten Substrats;
 eine Flüssigkeitsprobenkammer, die von einer Kombination der Elektroden, des ersten und zweiten Substrats und eines Abstandshalters zwischen dem ersten und dem zweiten Substrat begrenzt wird; und
 ein Einführungsmonitor, der ein elektrisch leitendes Material aufweist, das einen Streifen bildet, der sich von der ersten Seitenkante bis zu der zweiten Seitenkante des Teststreifens auf der zweiten Hauptfläche des ersten oder des zweiten Substrats erstreckt.

2. Teststreifen nach Anspruch 1, mit einer Öffnung an der ersten Endkante, wobei die Öffnung den Eintritt der Probe in die Probenkammer gestattet.

3. Teststreifen nach Anspruch 1, mit einer Öffnung an der ersten Seitenkante, wobei die Öffnung den Eintritt der Probe in die Probenkammer gestattet.

4. Teststreifen nach Anspruch 2 oder 3, ferner mit einer zweiten Öffnung an der zweiten Seitenkante, wobei die zweite Öffnung mit der Probenkammer verbunden ist.

5. Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, mit mehreren Arbeitselektroden.

6. Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, ferner mit einer Meßzone, wobei die Meßzone einem Gebiet entspricht, das einen Teil einer Probe enthält, wenn eine Probe vorhanden ist, die während einer Untersuchung auf Glukose in der Probe befragt wird, und wobei die Meßzone ein Volumen von nicht mehr als einem Mikroliter hat.

7. Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem die Gegenelektrode auf der ersten Hauptfläche des zweiten Substrats ist.

8. Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem die Gegenelektrode auf der ersten Hauptfläche des ersten Substrats ist.

9. Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem die Arbeitselektrode und die Gegenelektrode jeweils ein in der Probenkammer gebildetes erstes Ende haben, wobei sich die Elektroden von dem ersten Ende in Richtung auf die zweite Endkante des Teststreifens erstrecken, um eine elektrische Verbindung zu Kontaktleitungen eines Meßgeräts zu gestatten.

10. Teststreifen nach Anspruch 9, bei dem der Einführungsmonitor eine Anzeige an dem Meßgerät liefert, wenn der Teststreifen richtig in das Meßgerät eingeführt worden ist.

11. Elektrodenverbinder zum Gebrauch beim Messen des Glukosepegels in einer Probe; wobei der Verbinder folgendes aufweist:

- (a) einen einen Teststreifen aufnehmenden Bereich, der für die selektive Aufnahme des ersten Endes des Teststreifens nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9 darin bemessen ist;
- (b) eine erste elektrische Kontaktstruktur, die Kontaktleitungen umfaßt, die ausgerichtet sind, um getrennt einen Kontakt mit einer separaten Elektrode in dem ersten Ende des Teststreifens herzustellen, wenn das erste Ende des Teststreifens wirksam in dem einen Teststreifen aufnehmenden Bereich angeordnet ist; und
- (c) eine zweite elektrische Kontaktstruktur, die eine erste und eine zweite Einführungsleitung aufweist, von denen jede angeordnet ist, um mit dem Einführungsmonitorstreifen auf der zweiten Hauptfläche des ersten oder zweiten Substrats in Kontakt zu treten.

12. Verbinder nach Anspruch 11, bei dem

- (a) die erste Einführungsleitung ausgerichtet ist, um sich quer über die erste Seitenkante des Teststreifens zu erstrecken, um an dem Einführungsmonitorstreifen anzugreifen, wenn das erste Ende des Teststreifens wirksam in dem einen Teststreifen aufnehmenden Bereich angeordnet ist; und
- (b) die zweite Einführungsleitung ausgerichtet ist, um sich quer über die zweite Seitenkante des Teststreifens zu erstrecken, um an dem Einführungsmonitorstreifen anzugreifen, wenn das erste Ende des Teststreifens wirksam in dem einen Teststreifen aufnehmenden Bereich angeordnet ist.

13. Verbinder nach Anspruch 11, bei dem

- (a) sich die Kontaktleitungen der ersten Kontaktstruktur quer über eine erste Endkante des Teststreifens

erstrecken, wenn das erste Ende des Teststreifens wirksam in dem einen Teststreifen aufnehmenden Bereich angeordnet ist, wobei die erste Endkante angrenzend an das erste Ende ist.

14. Verbinder nach Anspruch 13, bei dem
(a) die Kontaktleitungen in einem ersten Abstand von der ersten Endkante des Teststreifens enden;
(b) die erste Einführungsleitung und die zweite Einführungsleitung in einem zweiten Abstand von der ersten Endkante enden; und
(c) der zweite Abstand größer als der erste Abstand ist.

15. Verbinder nach irgendeinem der Ansprüche 11 bis 14, bei dem die erste Kontaktstruktur mindestens drei Kontaktleitungen umfaßt.

16. Verbinder nach Anspruch 15, bei dem die erste Kontaktstruktur ferner eine vierte Kontaktleitung umfaßt.

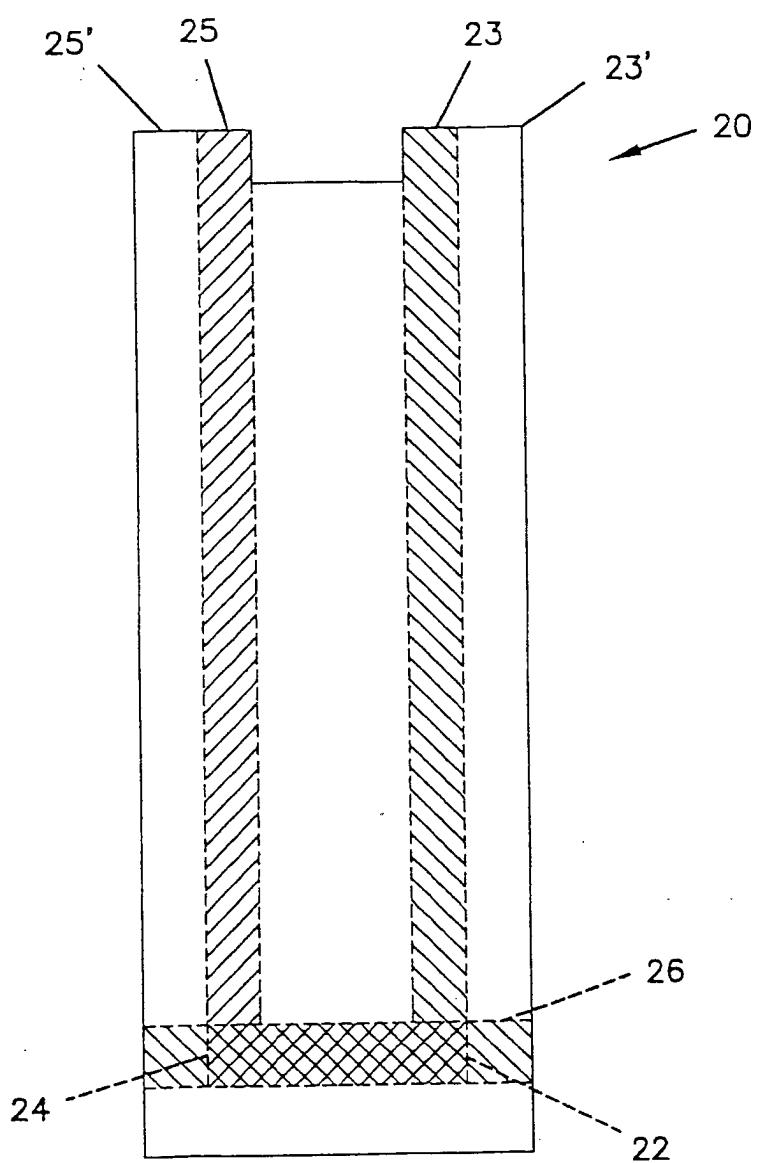
17. Verbinder nach irgendeinem der Ansprüche 11 bis 16, bei dem der Elektrodenverbinder eine zweiteilige Struktur aufweist, die einen oberen Teil und einen unteren Teil hat, wobei der obere Teil von dem unteren Teil entfernbbar ist, wobei die erste Kontaktstruktur zwischen dem oberen Teil und dem unteren Teil ist, wenn der obere Teil und der untere Teil zusammengebaut sind.

18. Wirksame Kombination zum Gebrauch beim Messen von Glukose in einer Probe; wobei die Kombination folgendes aufweist:
(a) einen Teststreifen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10;
(b) einen Elektrodenverbinder nach irgendeinem der Ansprüche 11 bis 18.

Es folgen 26 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1



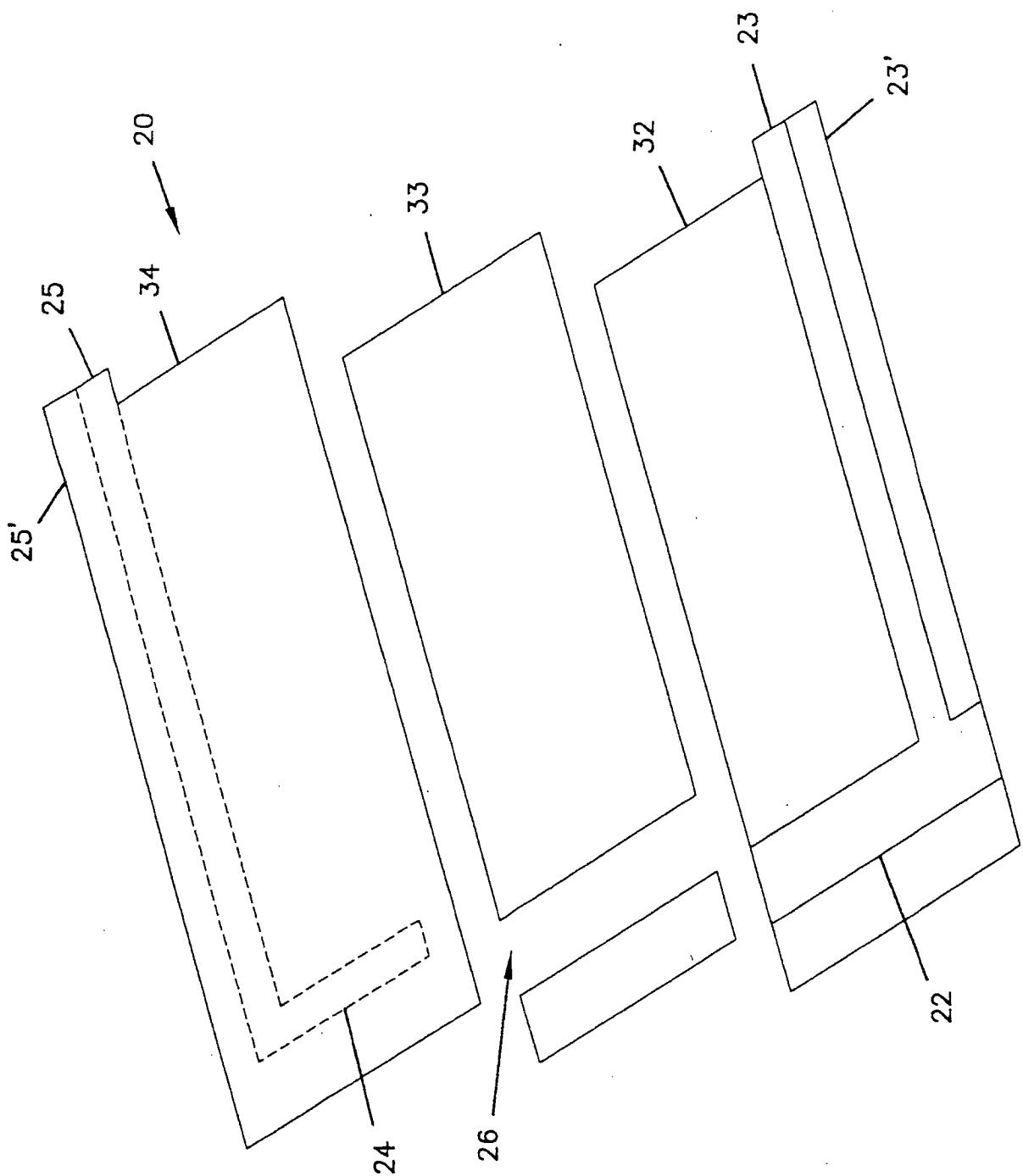


FIG. 2

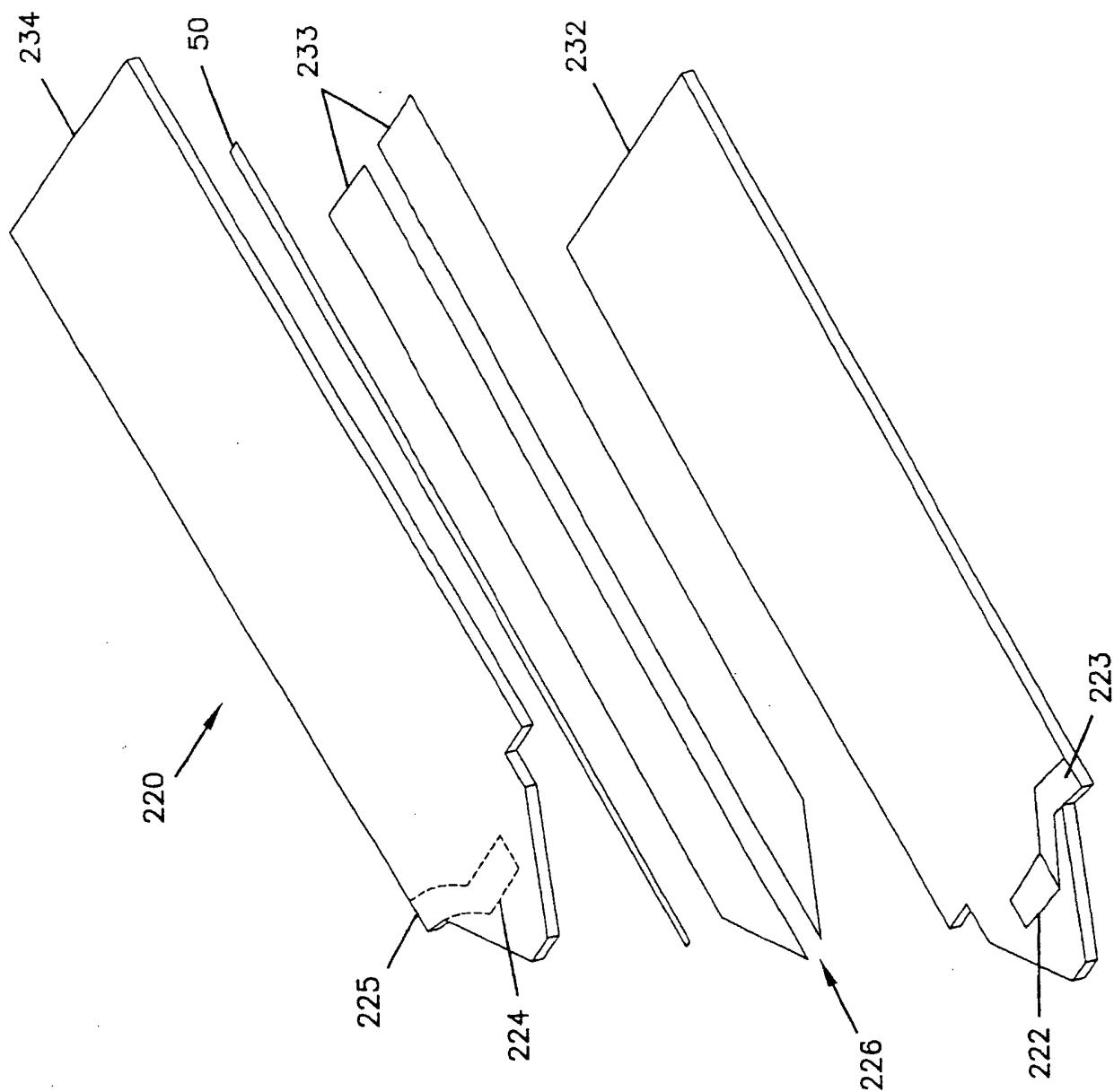


FIG. 3

FIG. 4

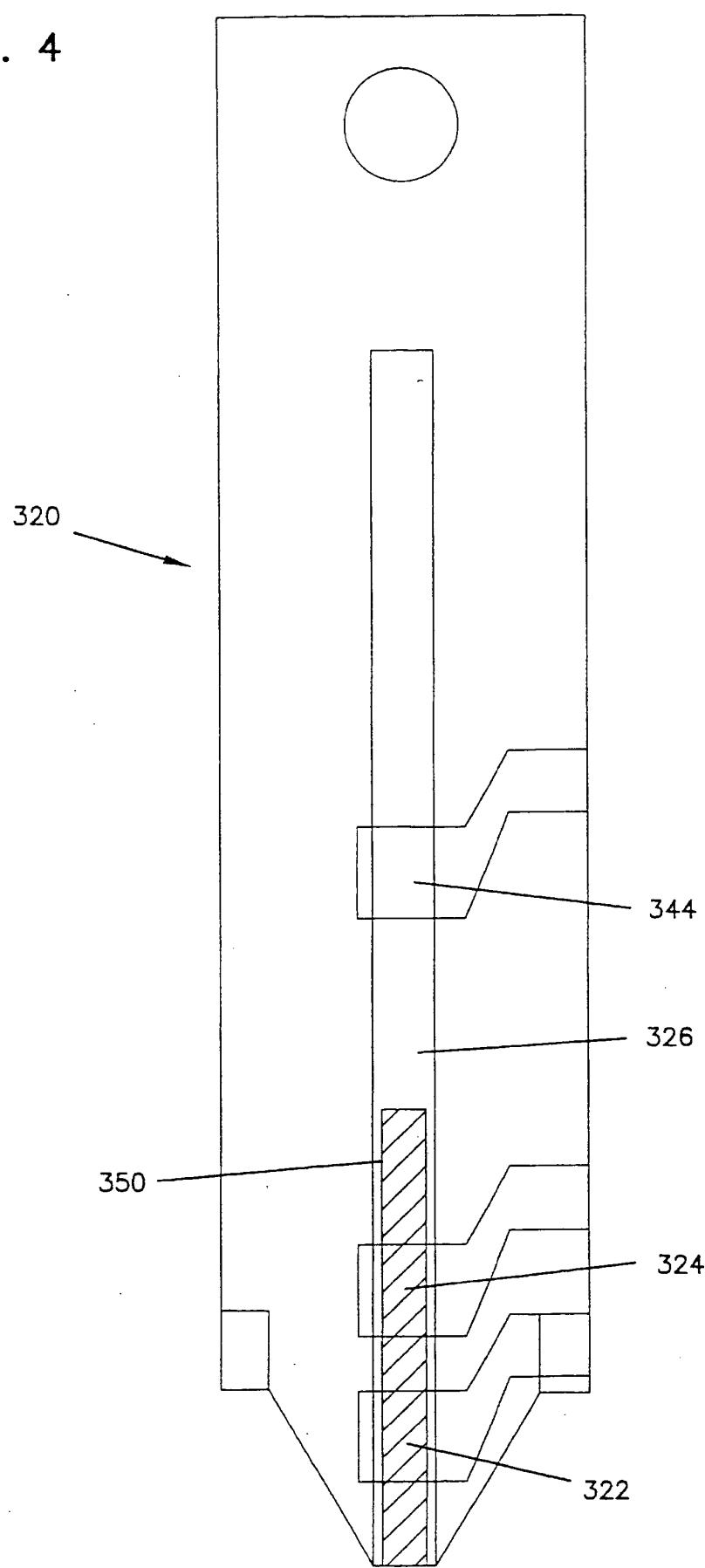


FIG. 5A

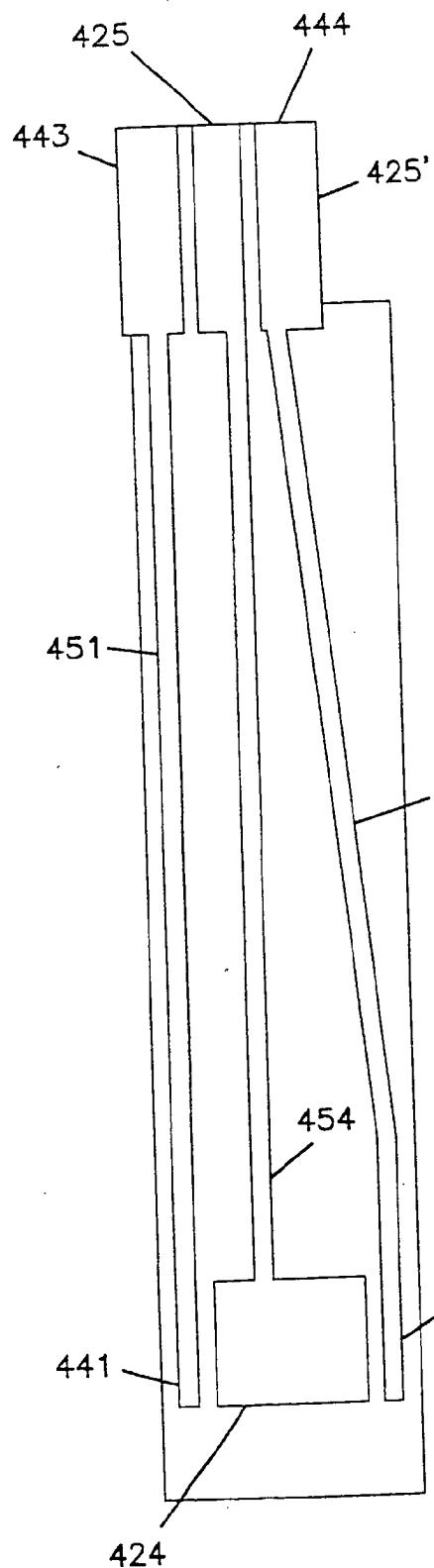


FIG. 5B

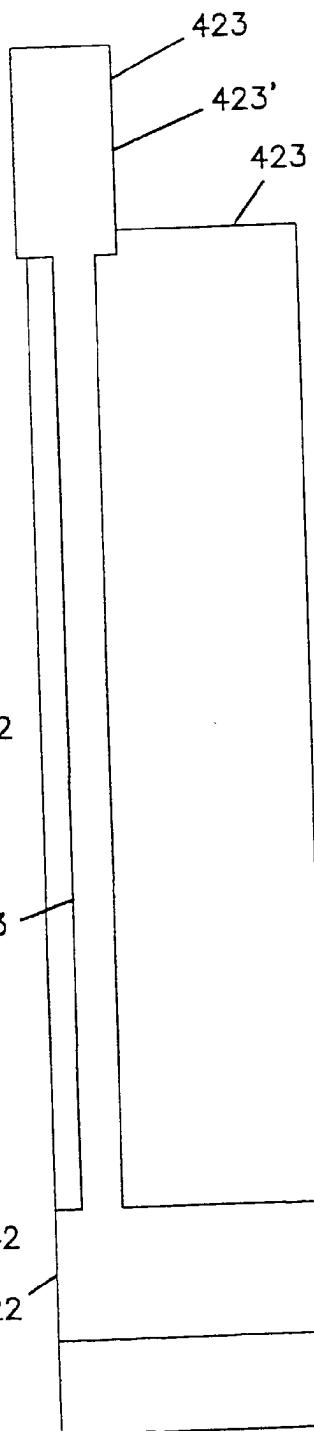


FIG. 5C

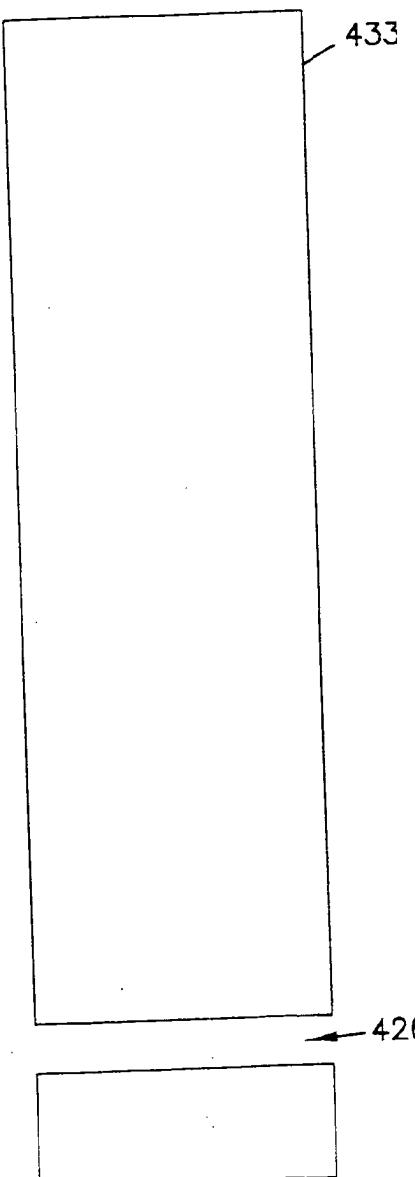


FIG. 6A

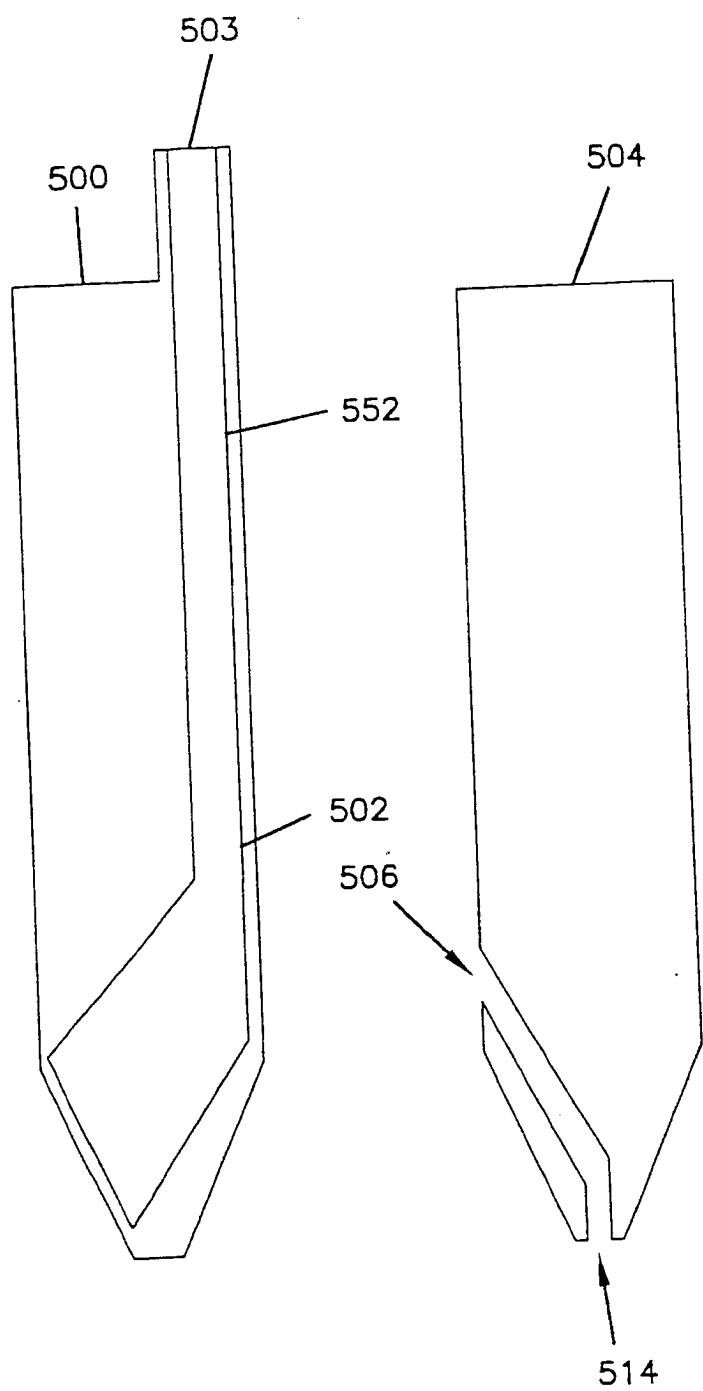


FIG. 6B

FIG. 6C

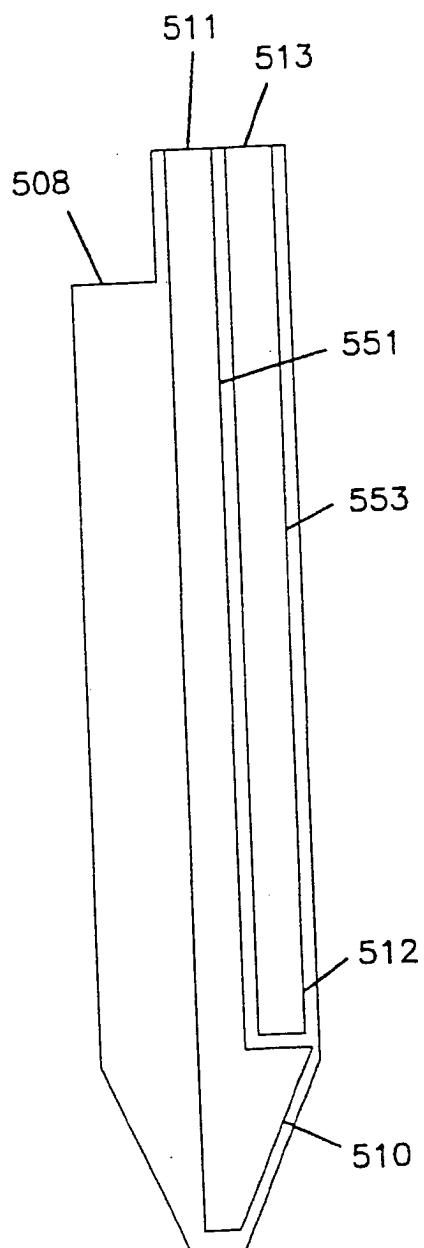


FIG. 7C

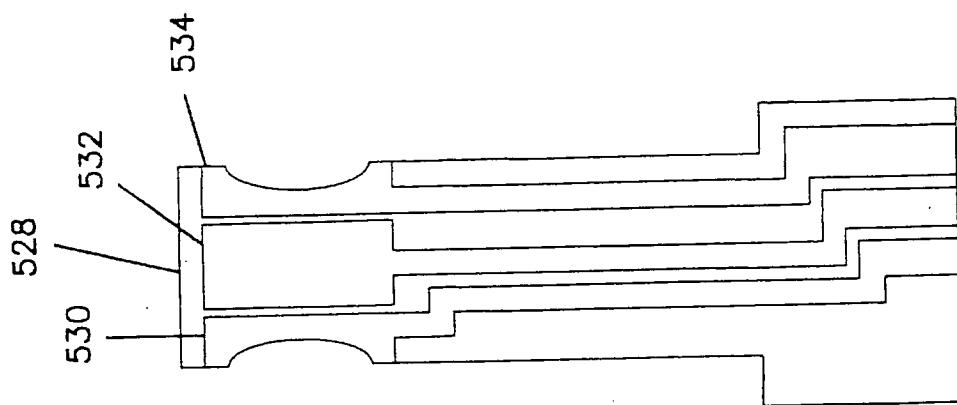


FIG. 7B

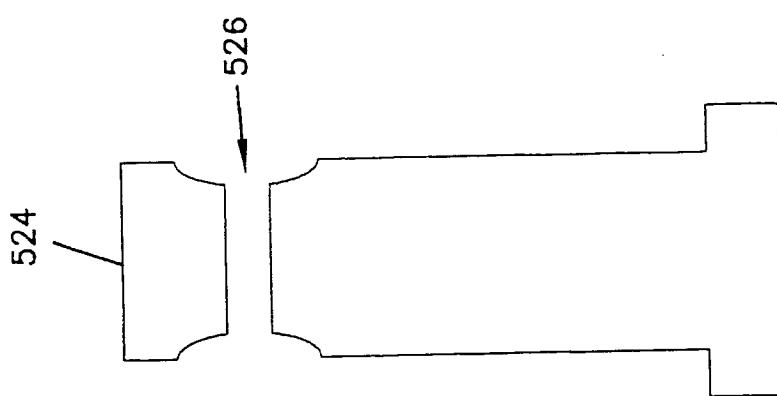
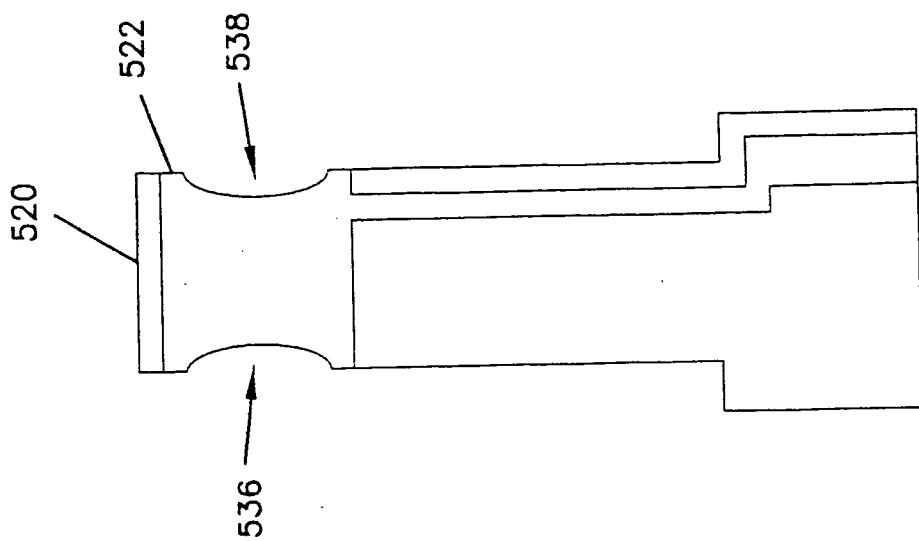


FIG. 7A



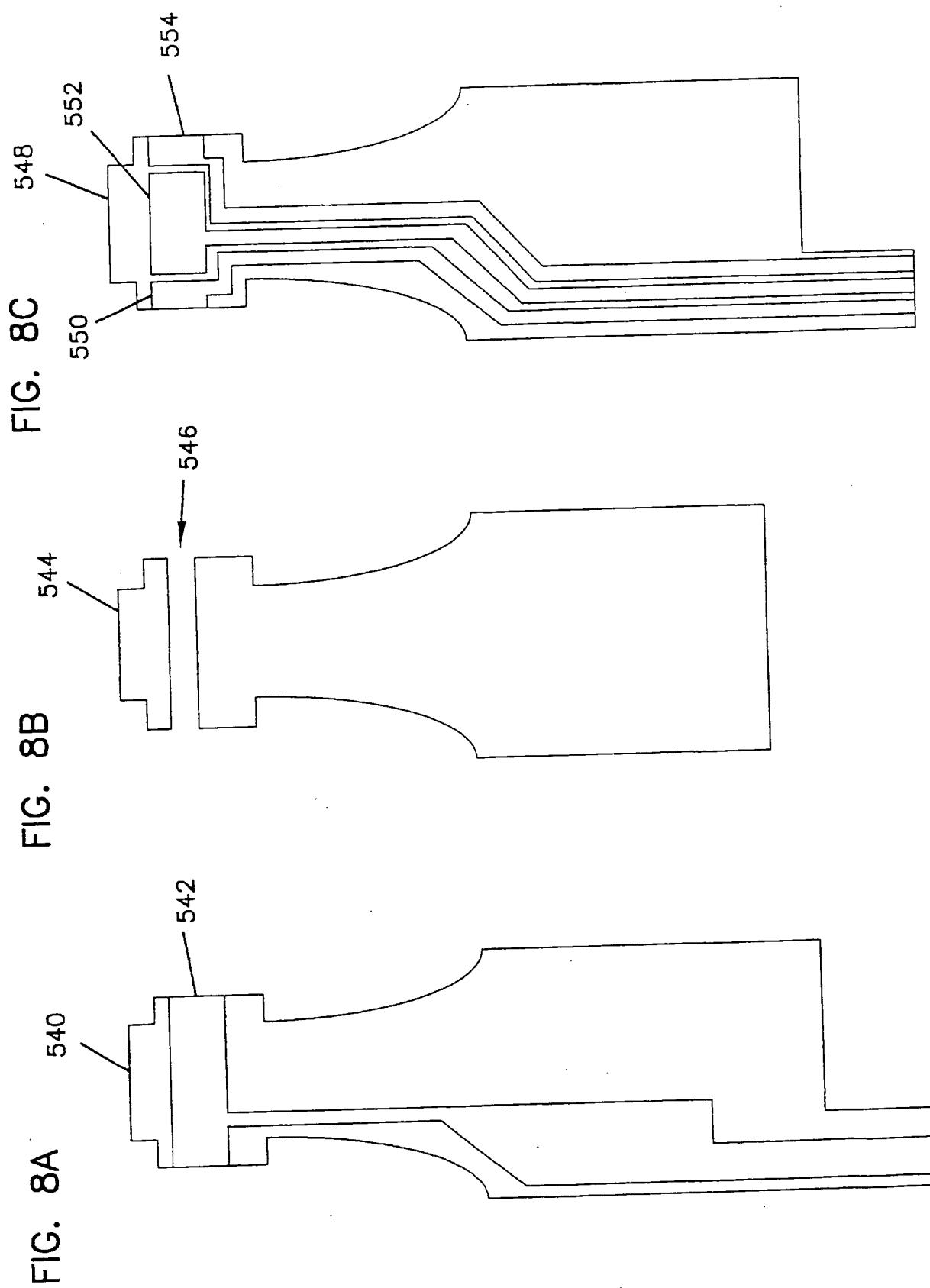


FIG. 9A

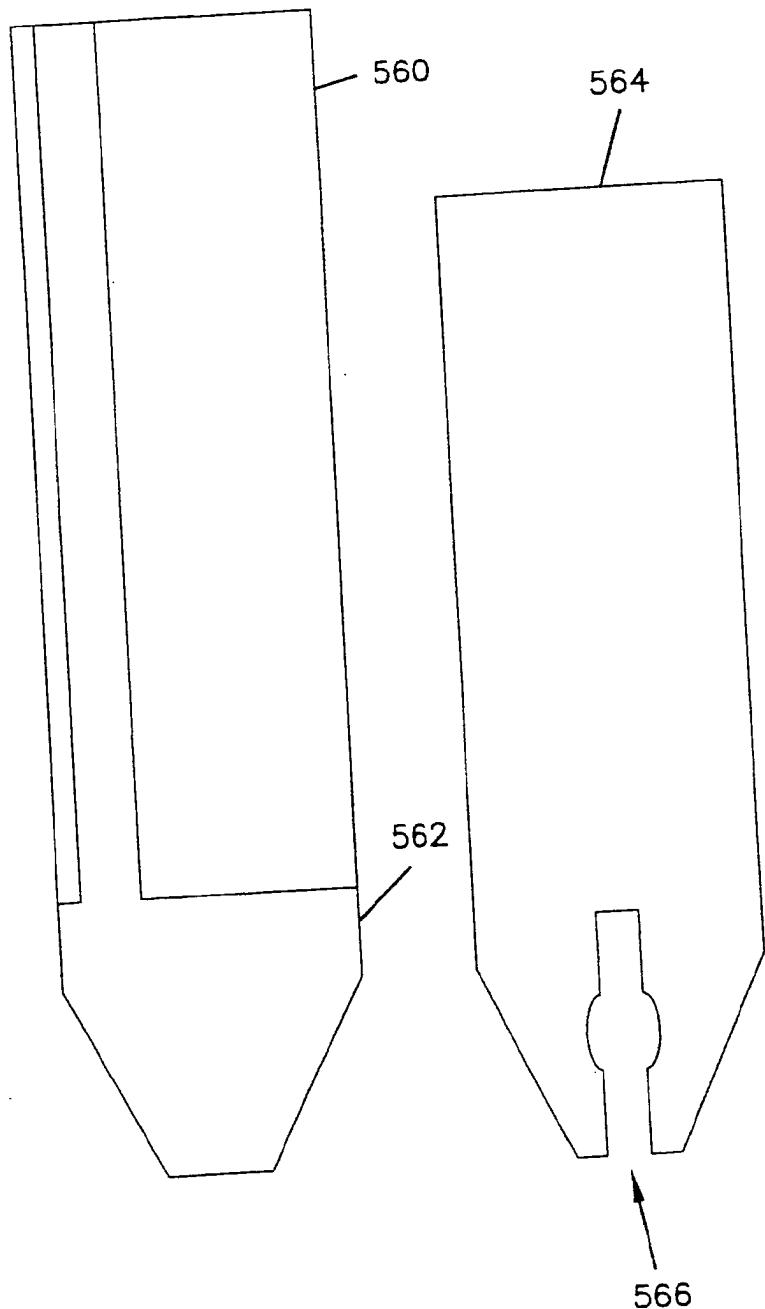


FIG. 9B

FIG. 9C

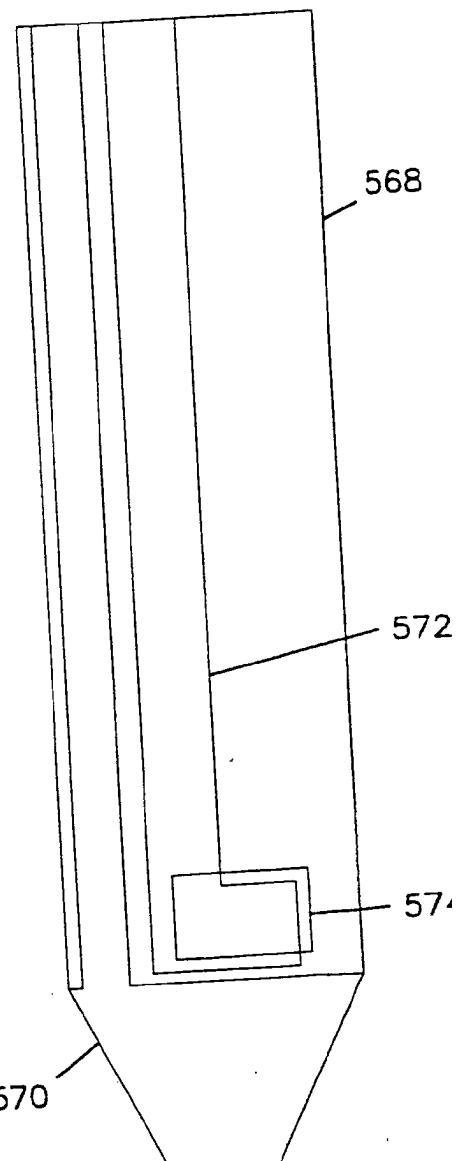


FIG. 10A

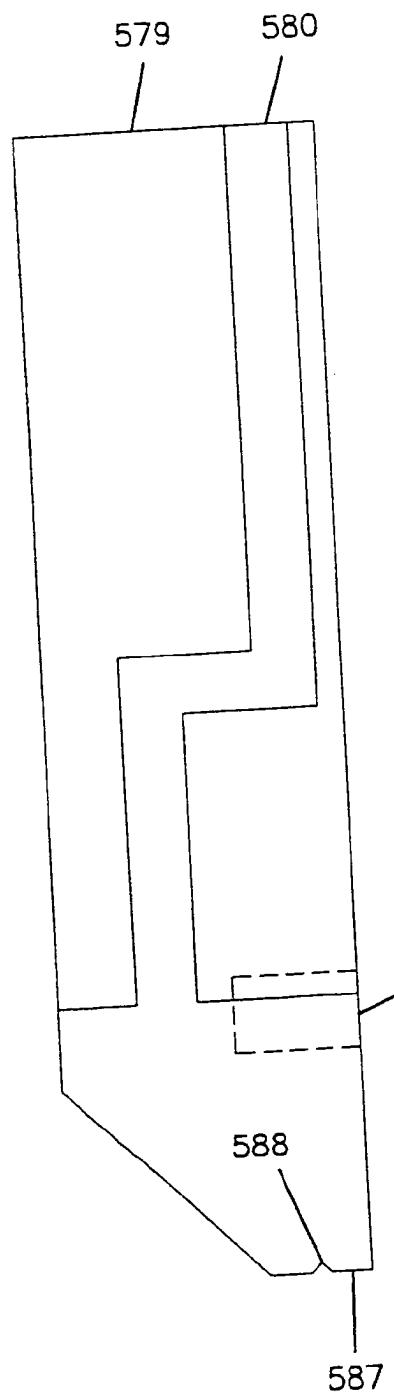


FIG. 10B

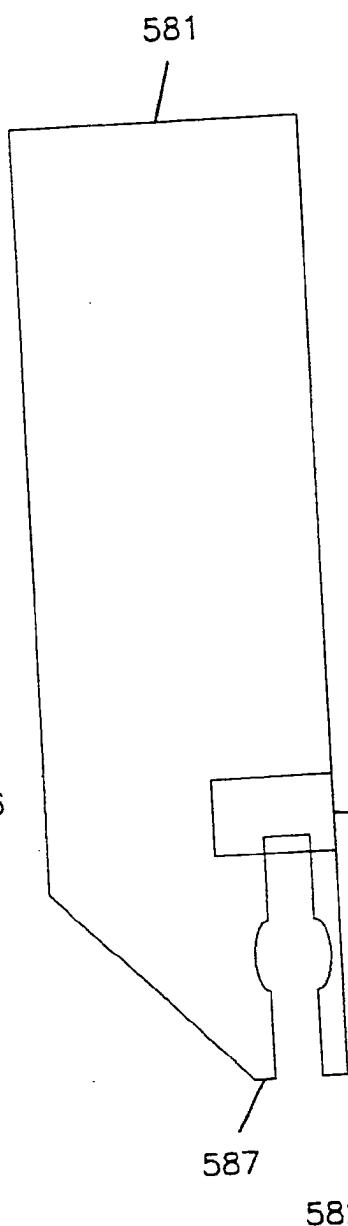


FIG. 10C

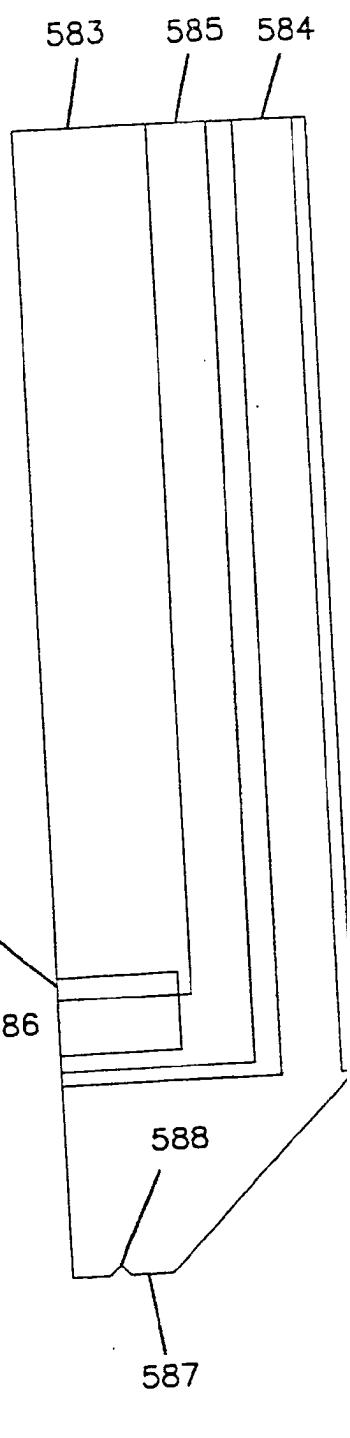


FIG. 11A

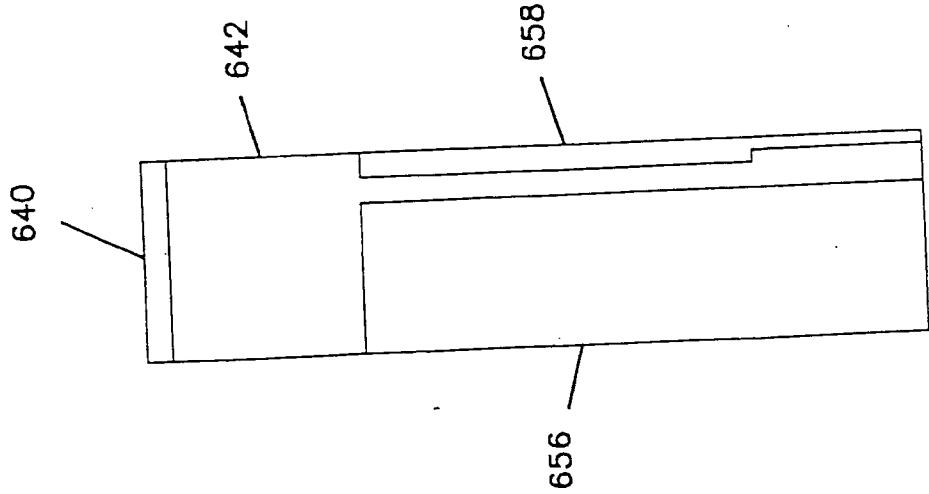


FIG. 11B

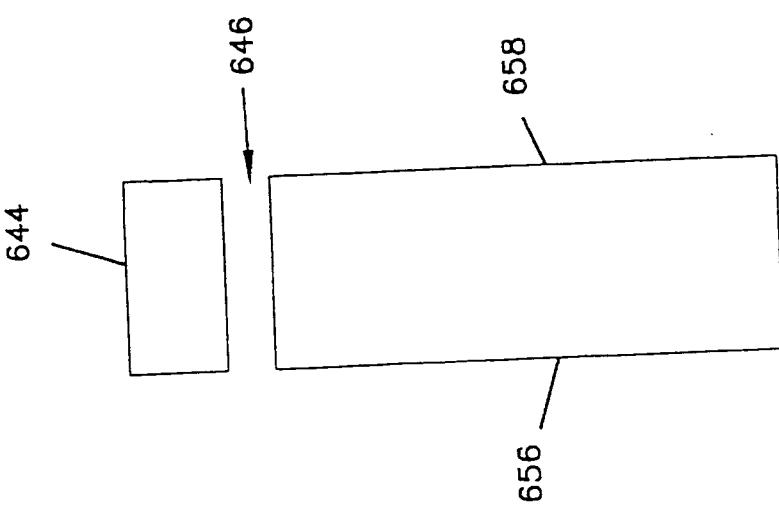


FIG. 11C

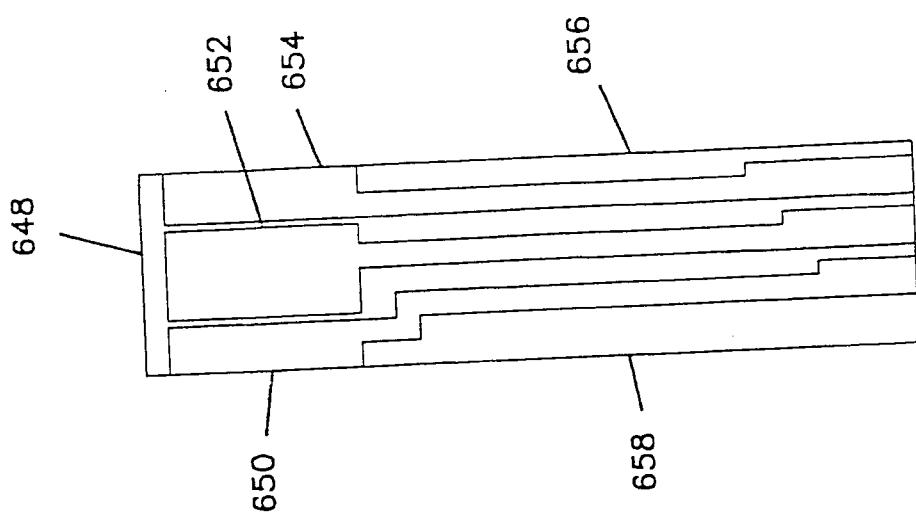


FIG. 12A

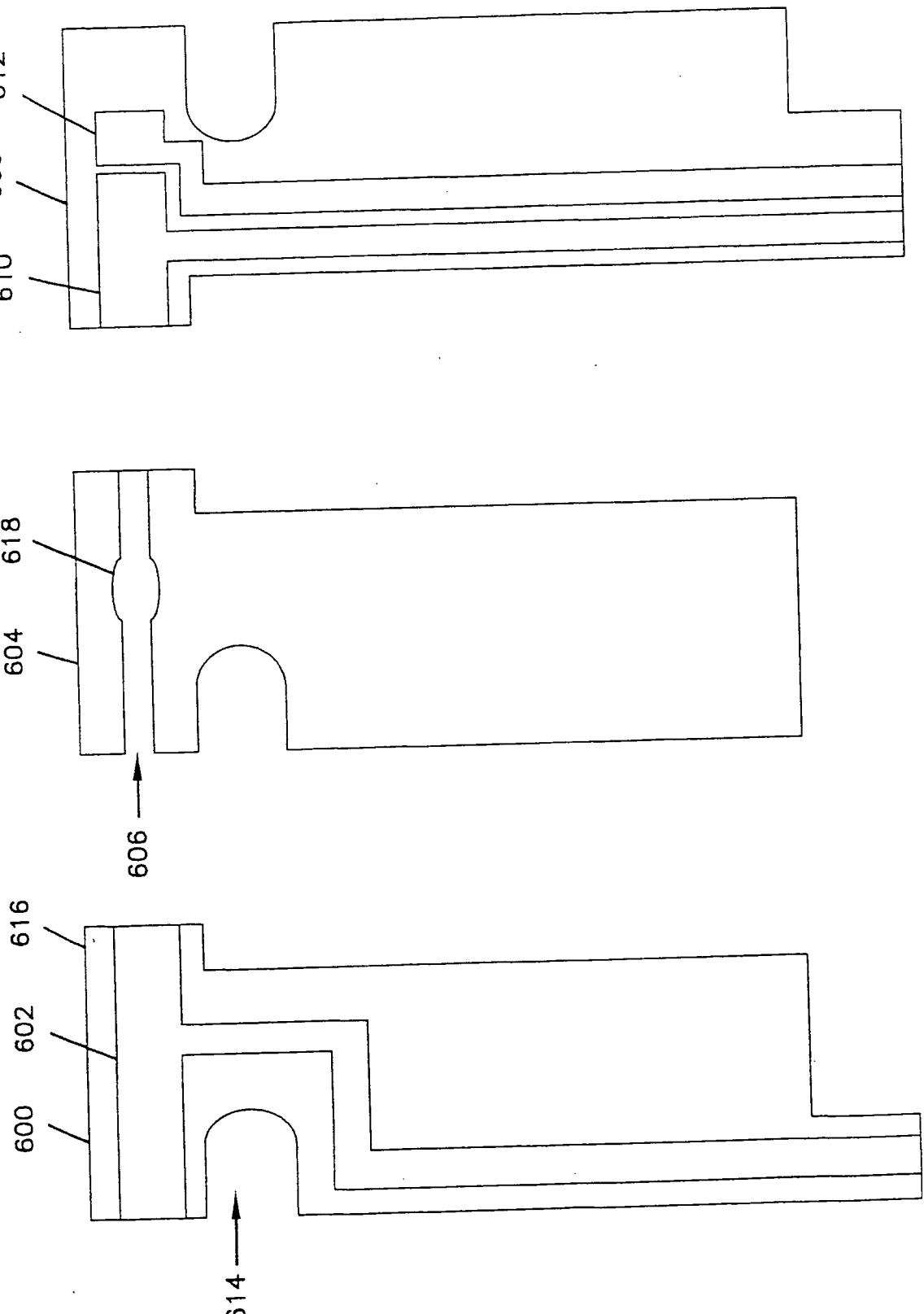


FIG. 12B

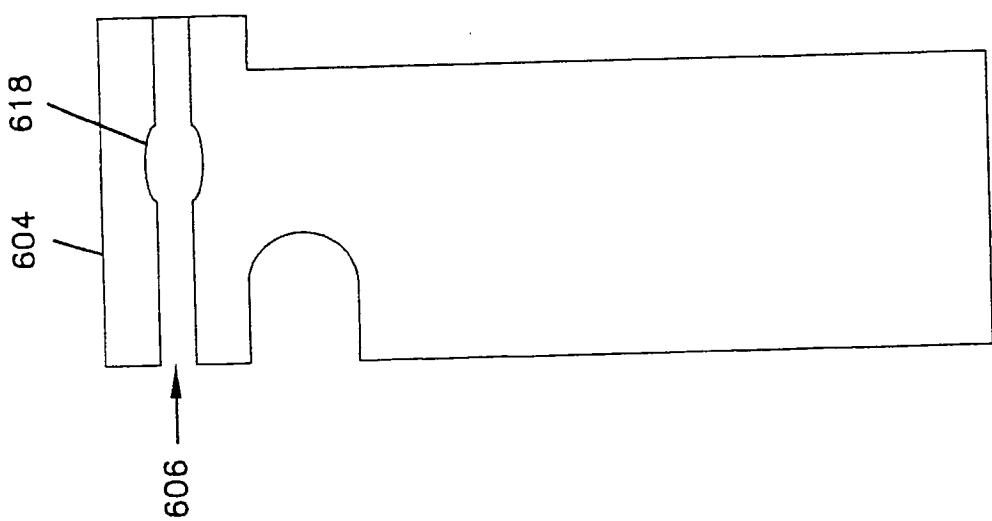


FIG. 12C

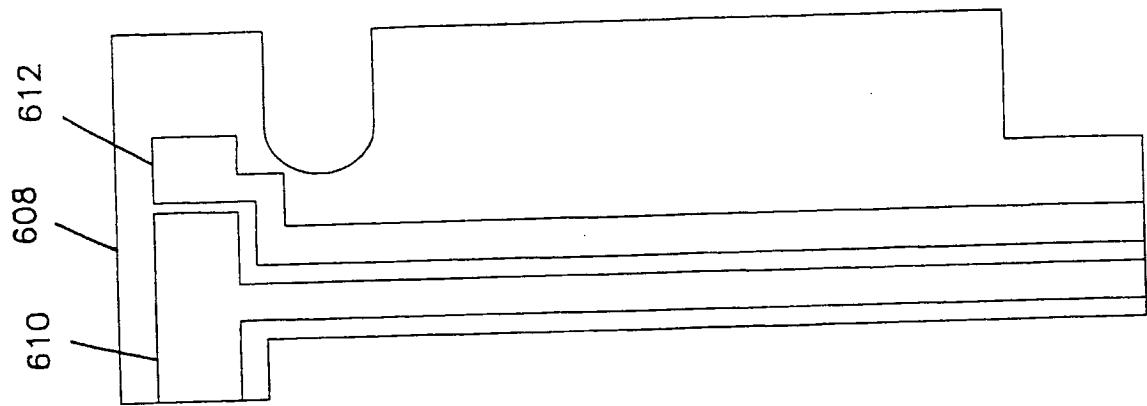


FIG. 13A

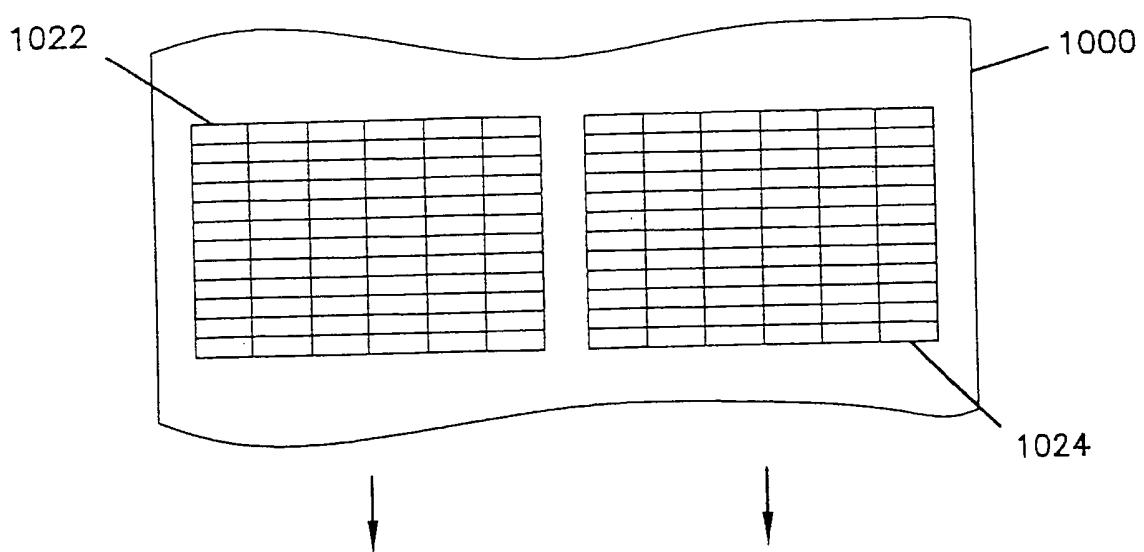


FIG. 13B

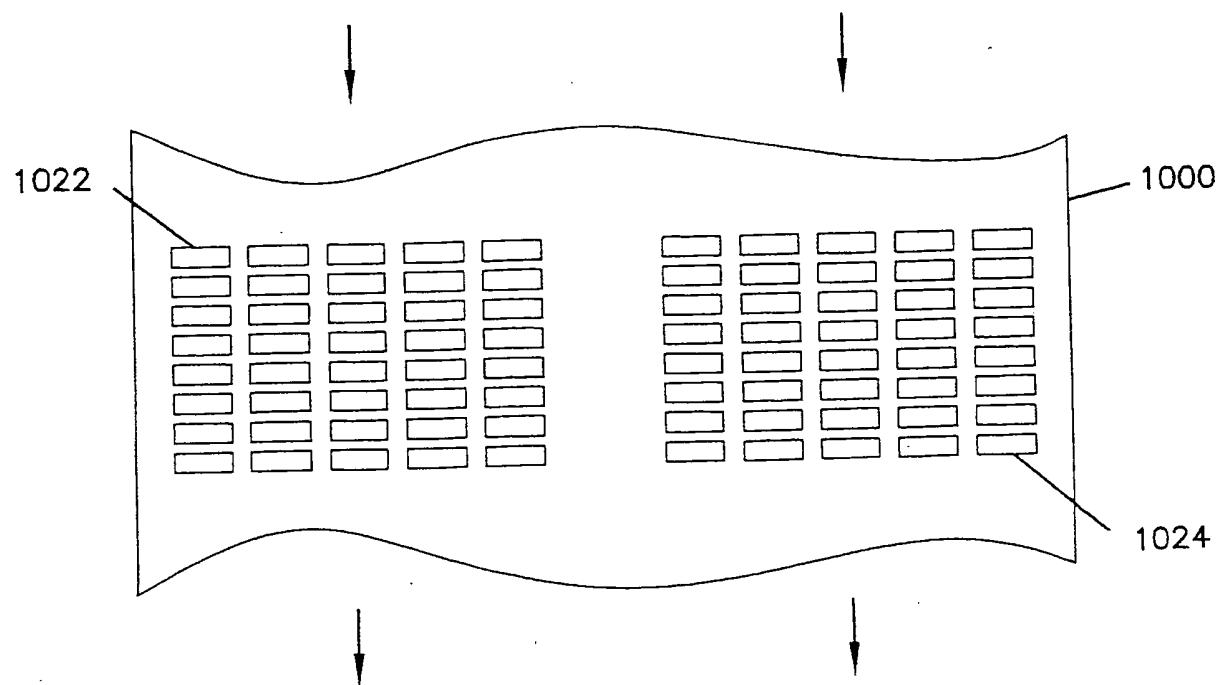


FIG. 14A

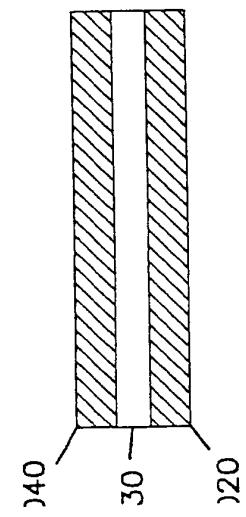


FIG. 14B

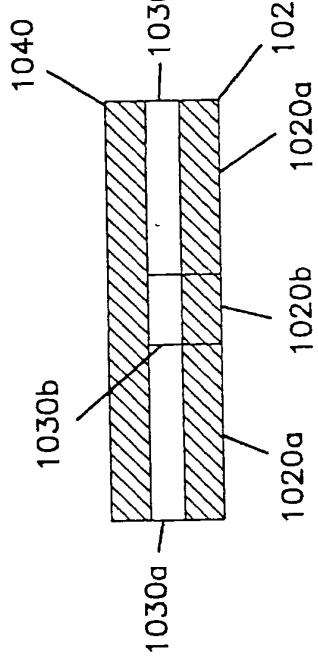


FIG. 14C

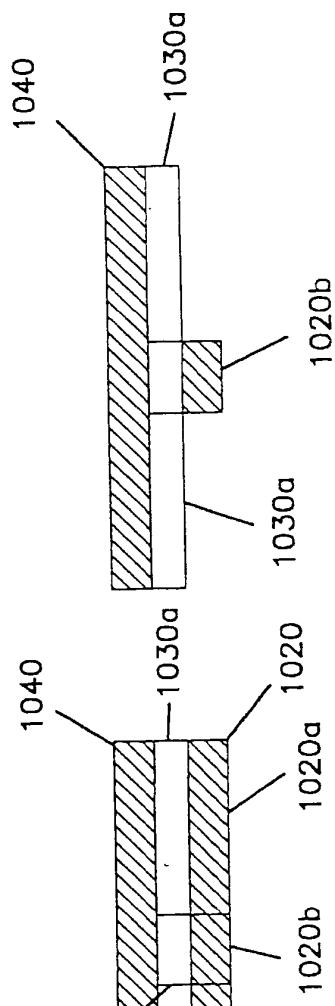


FIG. 14D

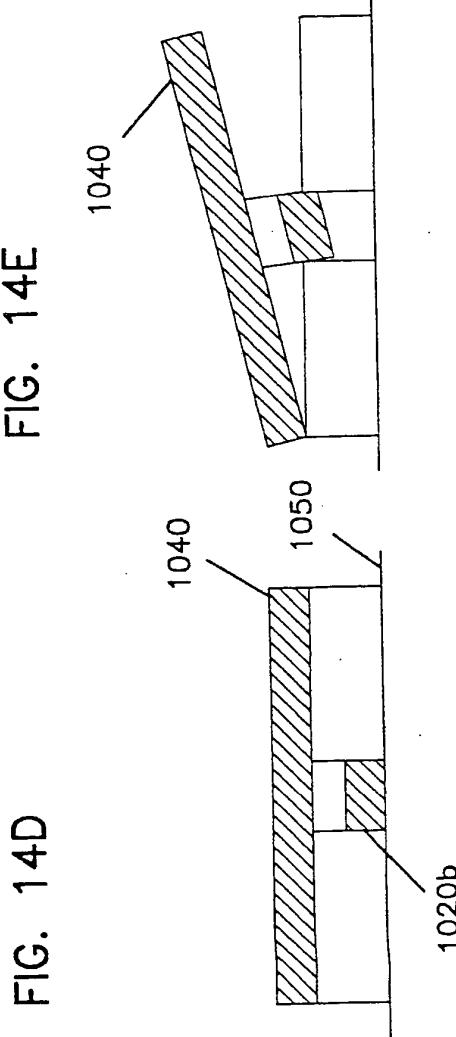


FIG. 14E

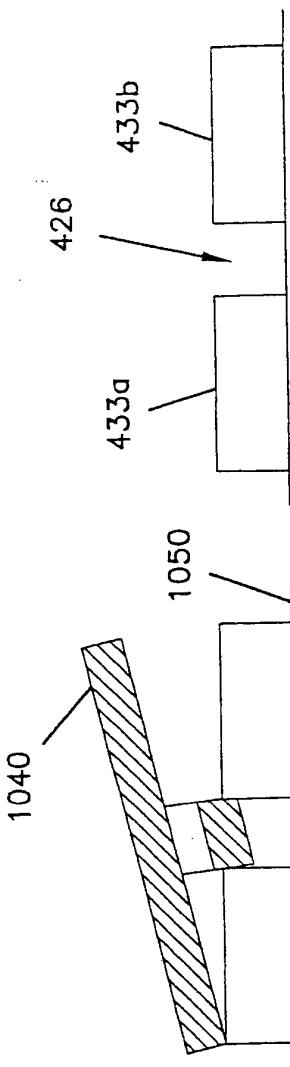


FIG. 14F

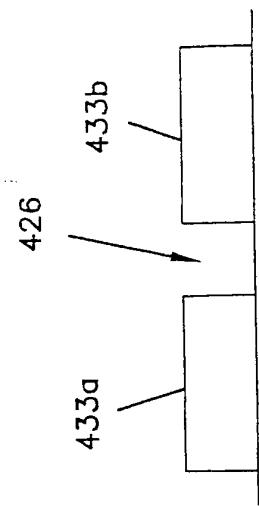


FIG. 14G

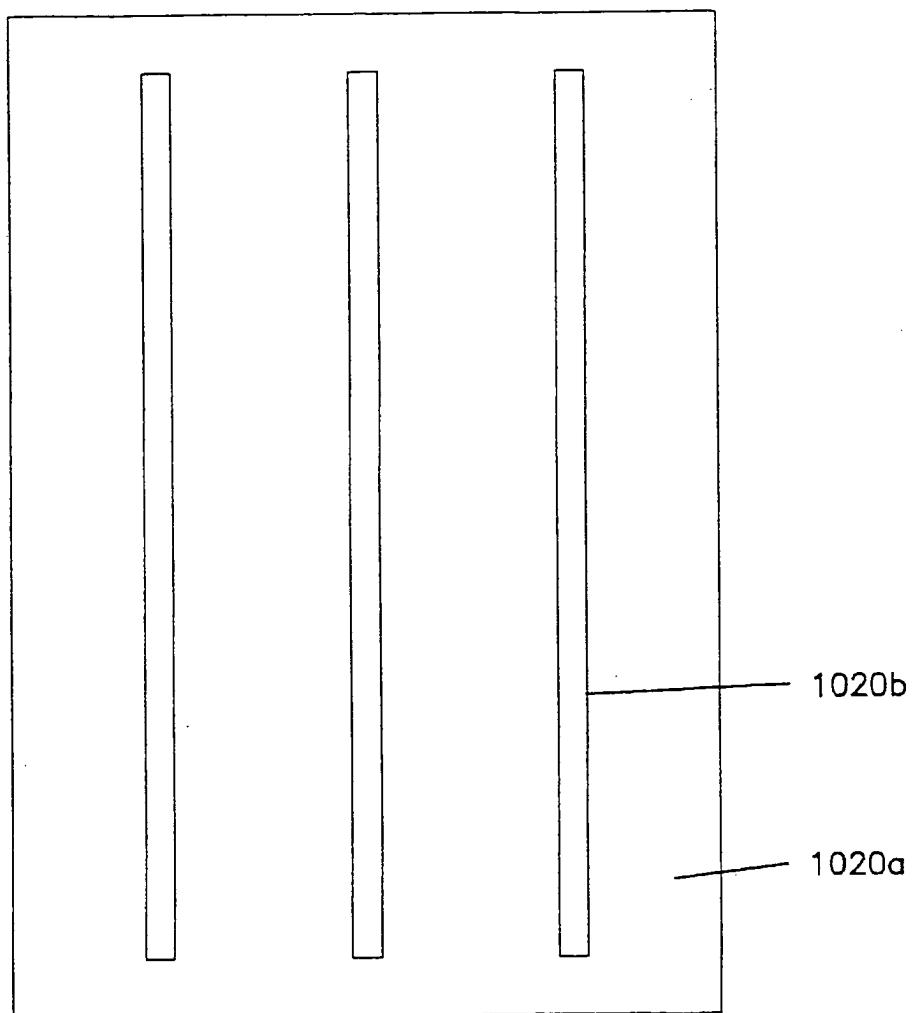


FIG. 15A

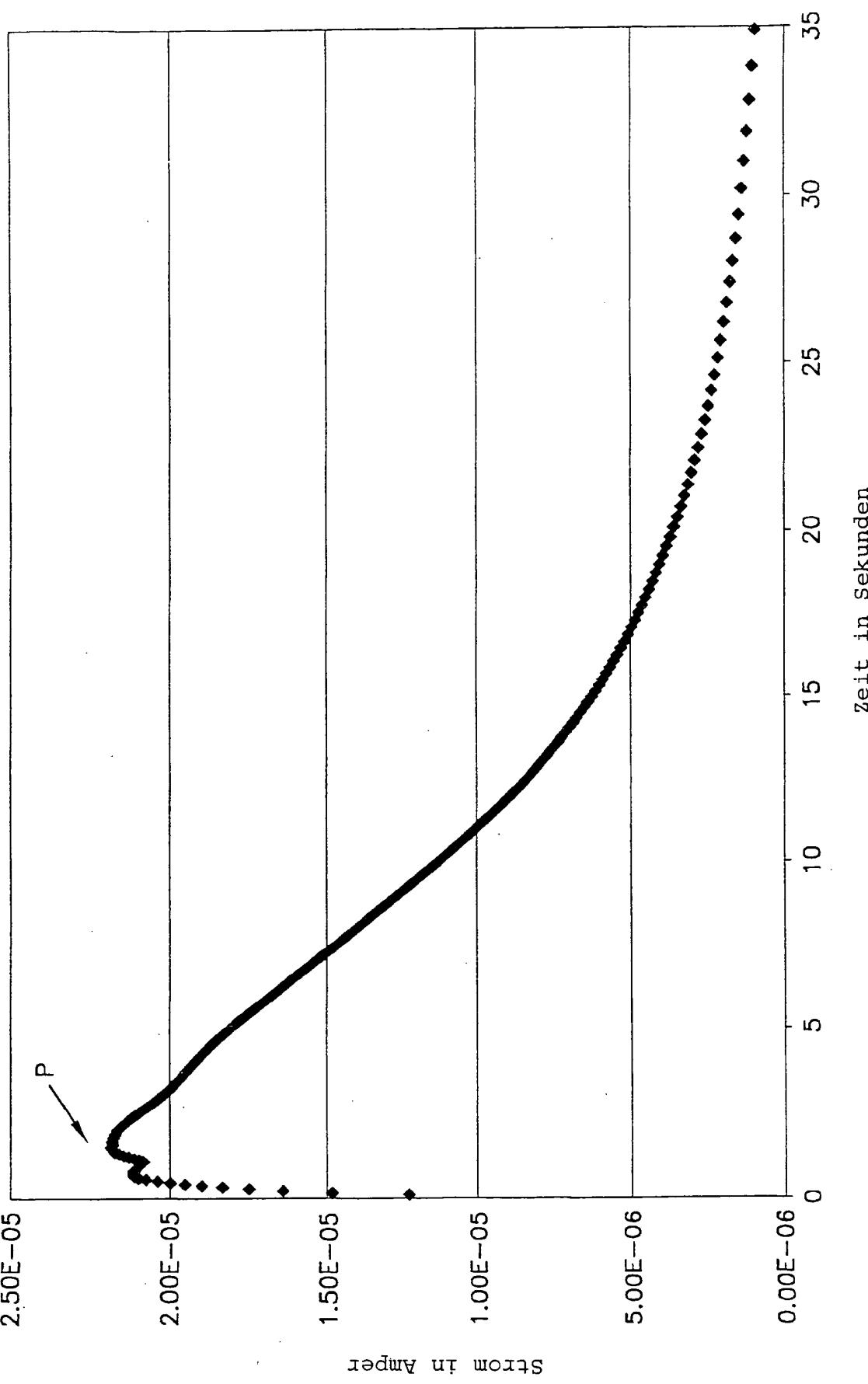
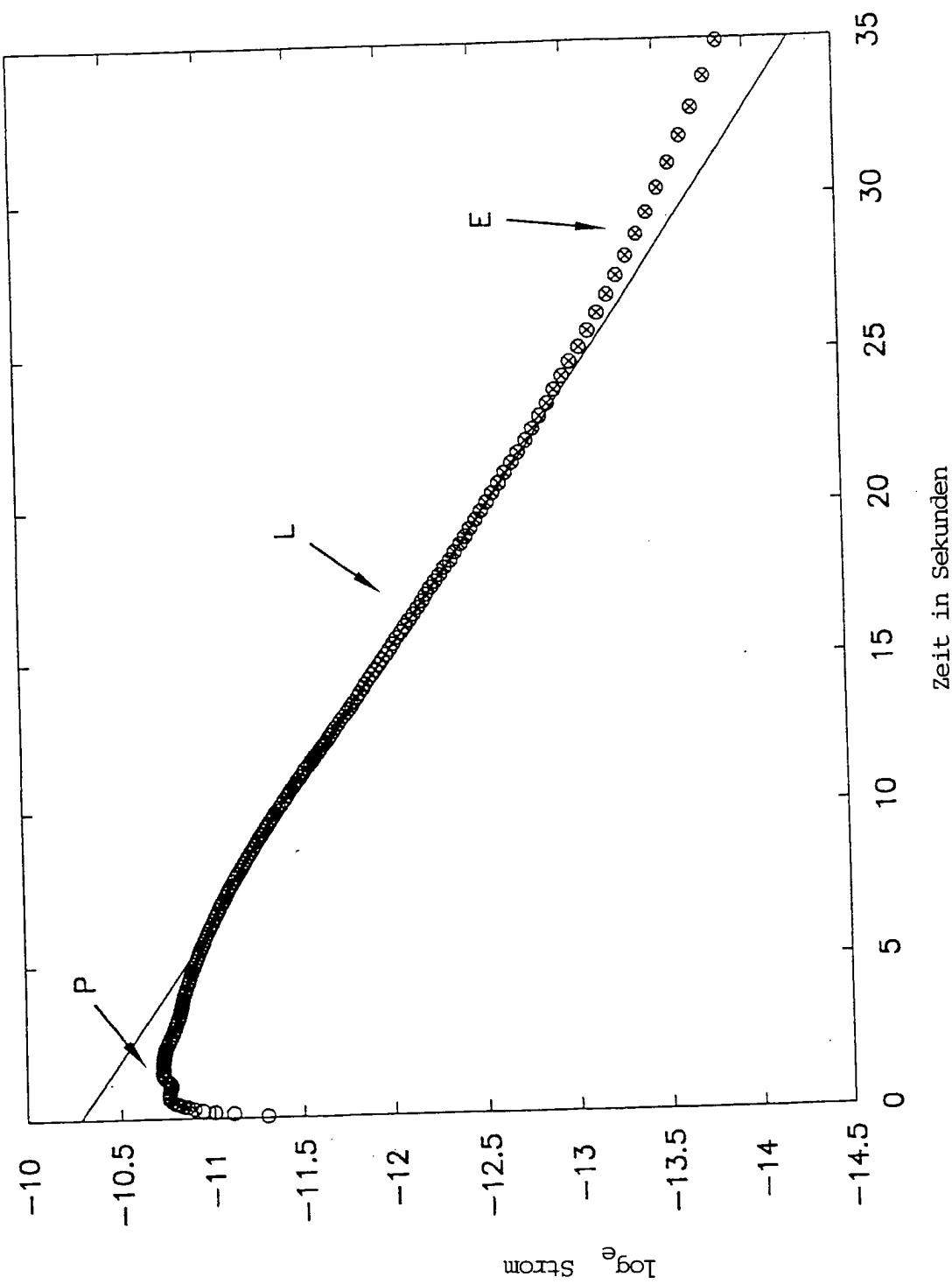


FIG. 15B



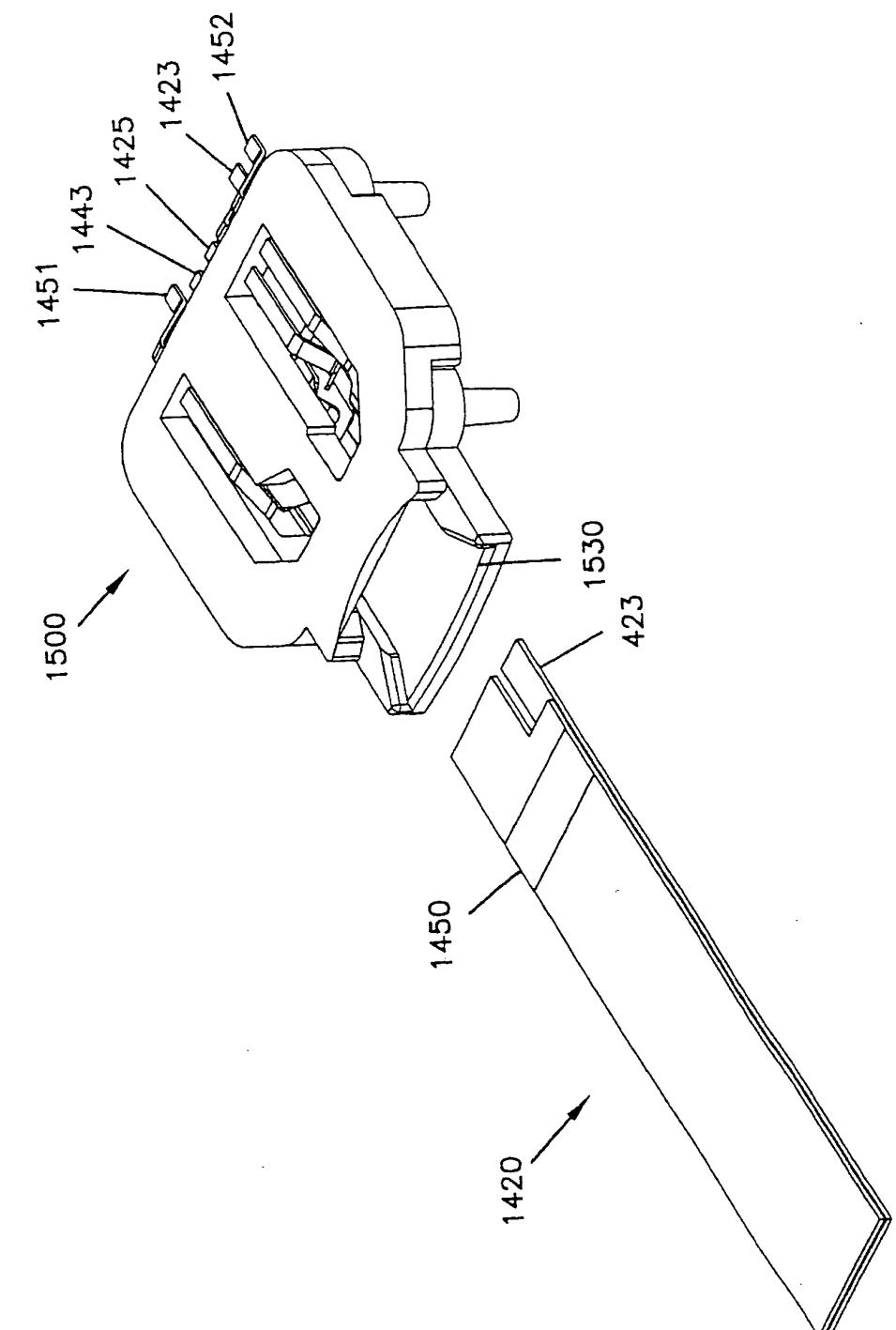


FIG. 16A

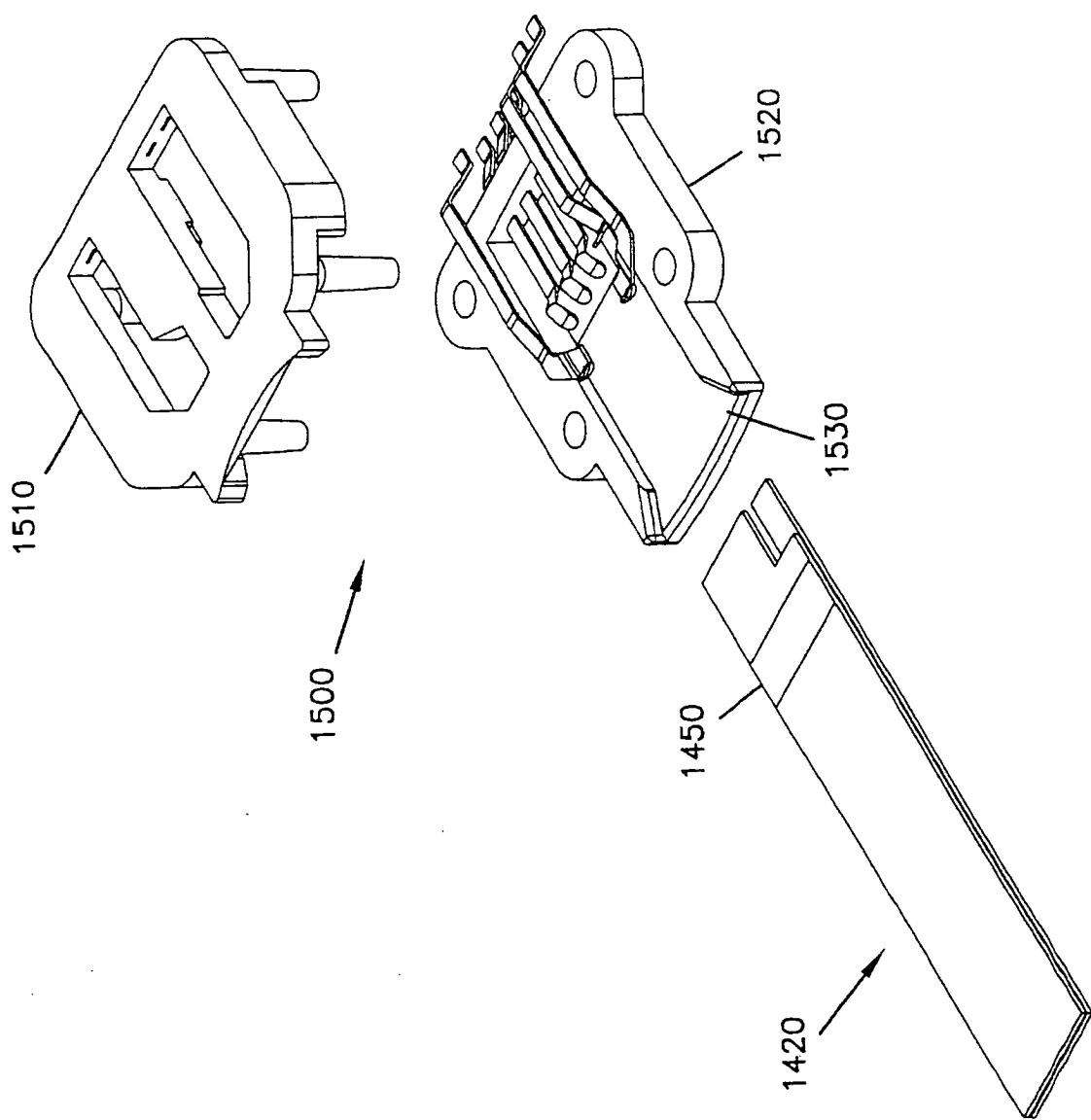


FIG. 16B

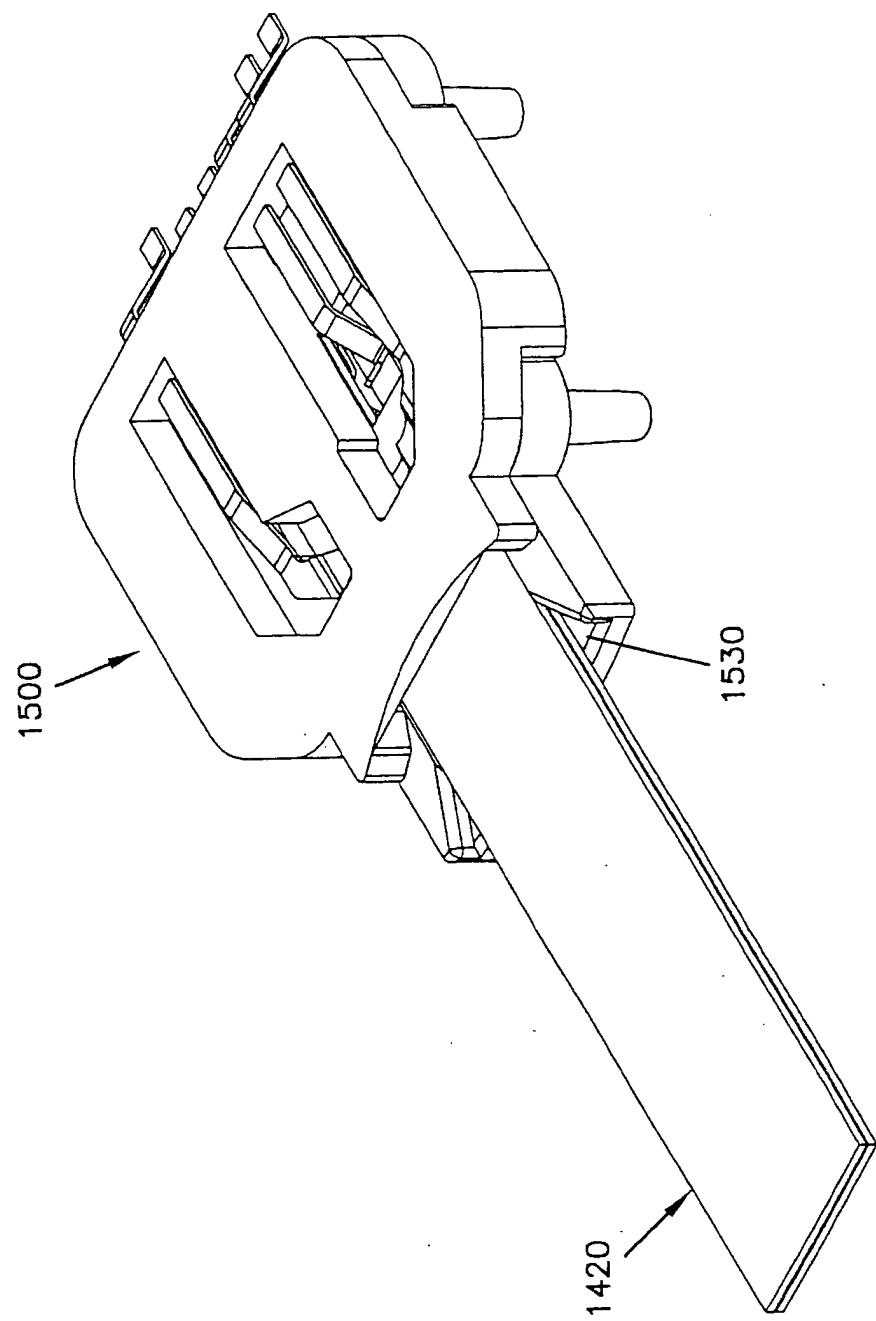


FIG. 17A

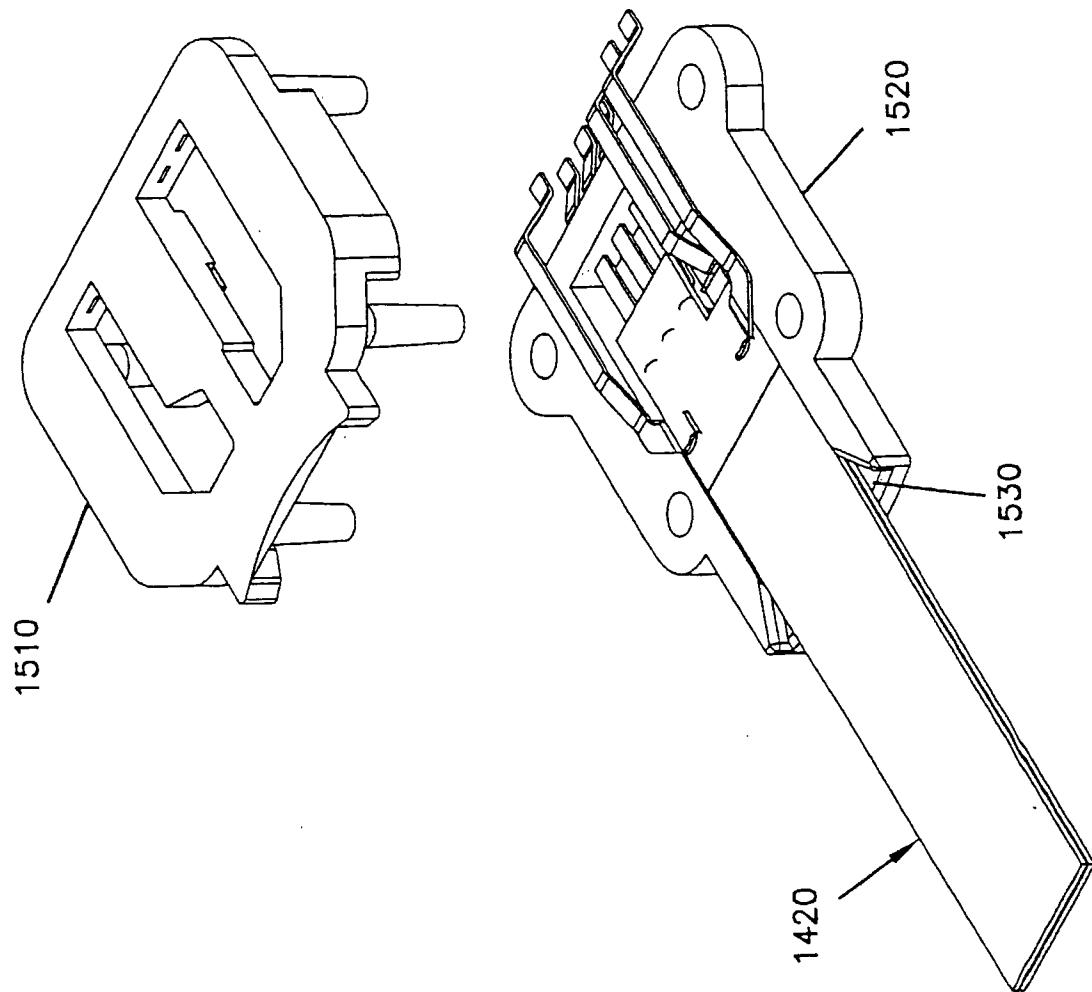


FIG. 17B

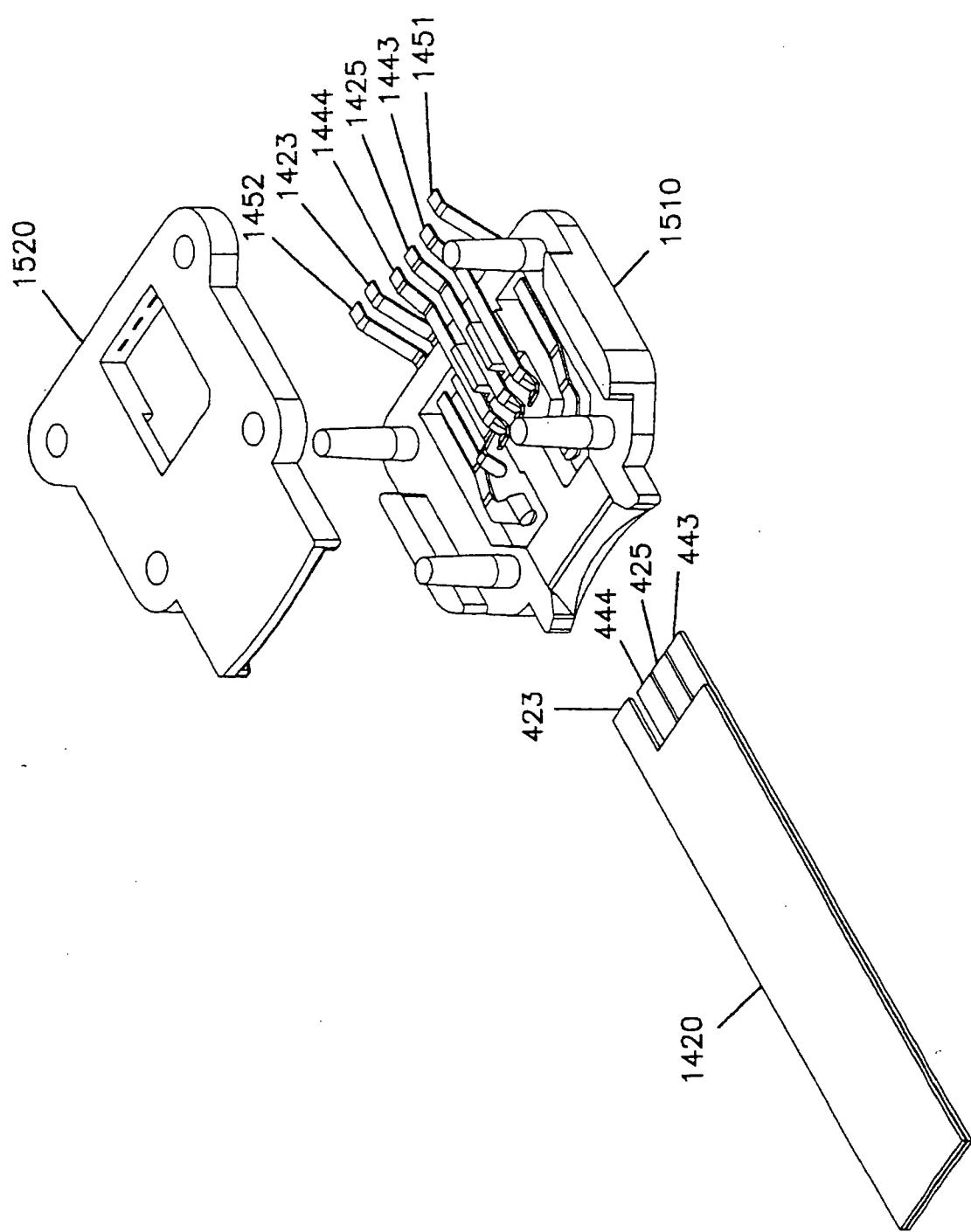


FIG. 18A

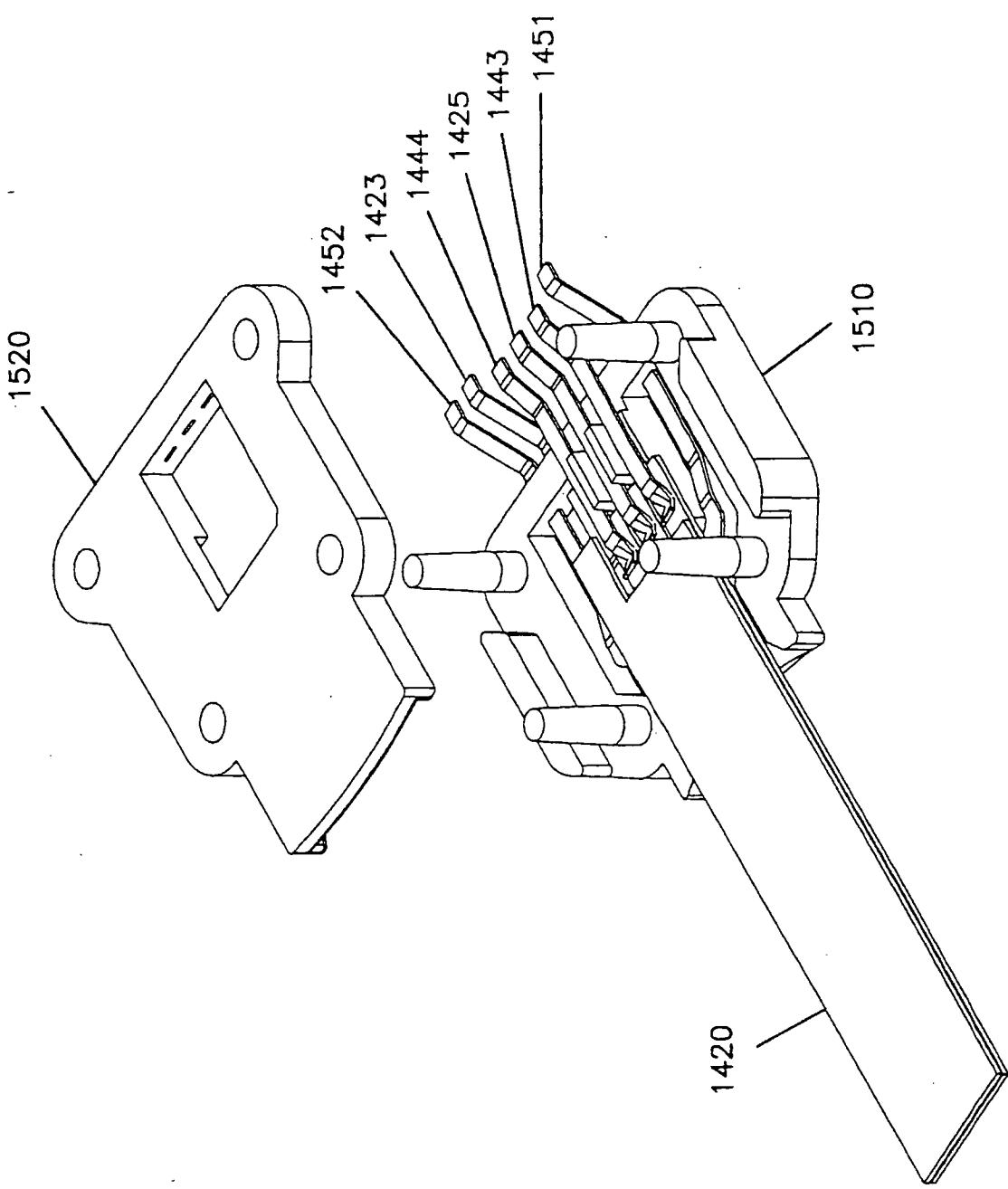


FIG. 18B

FIG. 19A

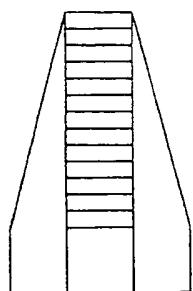


FIG. 19B

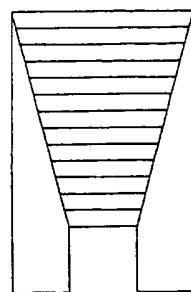


FIG. 19C

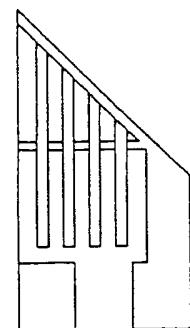


FIG. 19D

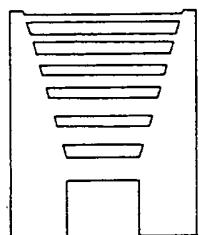


FIG. 19E

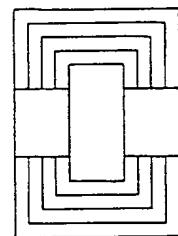


FIG. 19F

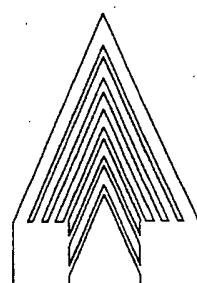


FIG. 19G



FIG. 19H



FIG. 19I

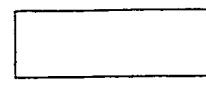


FIG. 19J

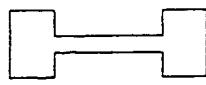


FIG. 19K

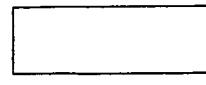


FIG. 19L

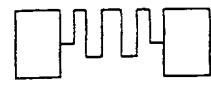


FIG. 20

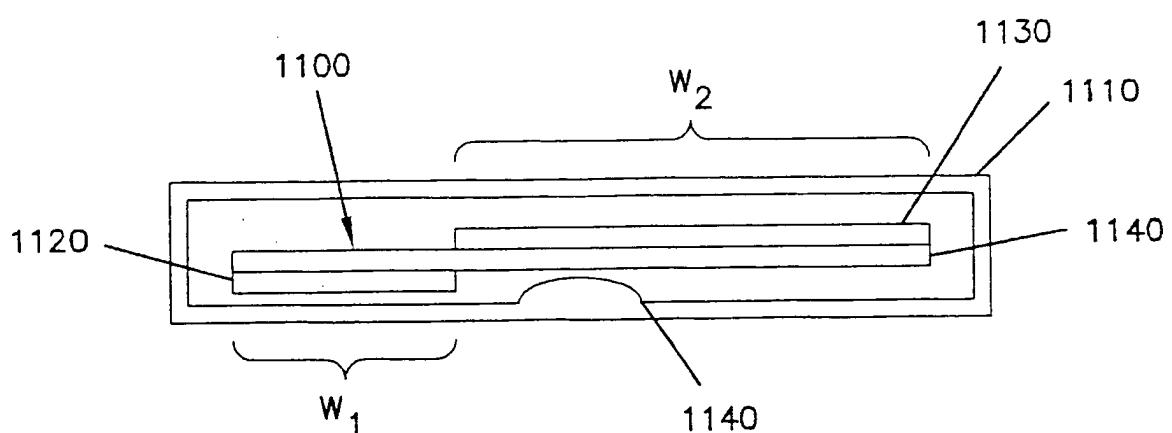


FIG. 21

