



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 029

Int.Cl.³

3(51) G 01 N 33/48

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP G 01 N/ 2394 267
(31) 259757

(22) 29.04.82
(32) 01.05.81

(44) 18.04.84
(33) US

(71) siehe (73)

(72) LAWRENCE, PAUL J.; TOWNSLEY, CHARLES W.; US;

(73) SMITHKLINE INSTRUMENTS, INC.; SUNNYVALE, US

(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60813/11/37 1020 BERLIN WALLSTRASSE 23/24

(54) VERBESSERTE PROBEN-TESTSTREIFEN UND TESTVERFAHREN FÜR OKKULTES BLUT

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein verbesserter Proben-Teststreifen zur Bestimmung von okkultem Blut im Stuhl. Der Teststreifen weist eine vordere Platte und eine hintere Platte auf. Die vordere Platte hat eine oder mehrere Öffnungen. Unter diesen Öffnungen befindet sich ein Blatt mit dem Testreagens zur Aufnahme der Probe. Die Öffnungen sind mit einer Klappe abgedeckt. Die hintere Platte weist, den genannten Öffnungen gegenüberliegend, eine Klappe auf, mit der die Unterseite des Blattes freigelegt werden kann, um das Auftragen einer Entwicklerlösung zu ermöglichen. Die Unterseite des Blattes, die der hinteren Platte gegenüberliegt, weist ferner eine Kontrollzone auf, die sich in einiger Entfernung von den Bereichen des Blattes befindet, welche unter den Öffnungen der vorderen Platte liegen. Die Kontrollzone enthält eine positive und eine negative Überwachungszone.

239426 ;

5

10

15

20 Titel der Erfindung:

" Verbesserter Proben-Teststreifen und Testverfahren für
okkultes Blut "

25

Anwendungsgebiet der Erfindung:

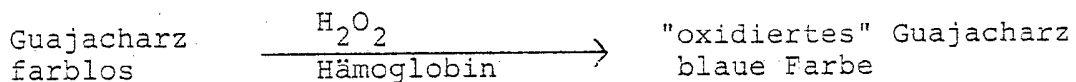
Die Anwendung der Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der me-
dizinischen Tests, insbesondere der Prüfungen zur Bestim-
30 mung von okkultem Blut im Stuhl.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

35 Proben-Teststreifen und Verfahren zum Auffinden von okkultem
Blut im Stuhl sind bereits bekannt. Beispielsweise sind in

1 der US-PS 3 996 006 Streifen beschrieben, die ein die Probe
aufnehmendes Blatt zwischen einer vorderen und einer hinte-
ren Platte aufweisen. Sie haben mindestens eine Öffnung in
der vorderen Platte und eine Öffnung in der hinteren Platte
5 sowie drehbare Abdeckungen zum Verschließen dieser Öffnun-
gen. Im Fall eines Tests für okkultes Blut im Stuhl ist das
die Probe aufnehmende Blatt üblicherweise ein Papier, das
mit Guajacharz imprägniert oder bestrichen ist. Eine Ent-
wicklerlösung, beispielsweise eine Peroxidlösung, wird durch
10 die Öffnung in der hinteren Platte zugeführt.

Das Testverfahren verläuft kurz erläutert folgendermaßen:
Eine Stuhlprobe wird durch eine Öffnung der vorderen Platte
auf das Guajac-Papier gestrichen. Die Platte wird dann ab-
15 gedeckt und die Klappe der hinteren Platte geöffnet. Eine
Entwicklerlösung, wie Wasserstoffperoxid, wird durch die
entsprechende Öffnung in der hinteren Platte auf das Guajac-
Papier aufgebracht. Wenn Blut in dem Stuhl enthalten ist,
färbt die Guajac-Reaktion das Papier blau. Die blaue Farbe
20 ist auf die durch Hämoglobin katalysierte Oxidation des
Guajacharzes zurückzuführen:



25 Einer der mit diesem Test verbundenen Nachteile besteht dar-
in, daß falsche positive und falsche negative Ergebnisse
auftreten können. Beispielsweise wird ein Patient üblicher-
weise die Stuhlproben im Verlauf mehrerer Tage auf das
30 Guajac-Papier aufbringen und die Teststreifen seinem Arzt
oder seinem Labor für die Auswertung senden. Bereits im Haus
des Patienten oder während der Überbringung unterliegt der
Prüfstreifen einer Vielzahl von Umweltbedingungen, die das
Testergebnis ungünstig beeinflussen können.

1 Beispielsweise können Bedingungen, wie Wärme oder Sonnen-
licht einen Aktivitätsverlust des Guajacharzes oder des
in dem okkulten Blut der Stuhlprobe enthaltenen Hämoglobins
verursachen und damit zu einem falschen negativen Prüfer-
5 gebnis führen. Andererseits können Spuren von Metallen, wie
Kupfer oder Eisen, die ebenfalls Guajac-Katalysatoren dar-
stellen, zu falschen positiven Ergebnissen führen. Der Test-
streifen kann solchen Bedingungen zu jeder Zeit zwischen
der Herstellung und dem Prüfverfahren ausgesetzt sein.

10

Es wurden bereits Versuche unternommen, um ein Kontrollsystem
für diese Teststreifen zu schaffen. Bei den derzeit im Han-
del erhältlichen Teststreifen ist vorgesehen, daß kataly-
tisch wirkende Stoffe unmittelbar vor der Entwicklung der
15 Proben auf einen Bereich des Streifens aufgebracht werden.
Diese katalytisch wirkenden Stoffe werden in Fläschchen oder
Tuben dem Testsatz beigegeben. Das derzeitige Kontrollsystem
erfordert deshalb zusätzliches Material und mehr Stufen zur
Durchführung des Tests. Wichtiger ist aber noch, daß das Auf-
20 bringen des Kontrollkatalysators auf die auf dem Guajac-
harz befindliche Stuhlprobe unmittelbar vor der Entwicklung
der Probe die Möglichkeit von falschen Ergebnissen nicht
ausschließt. Wenn der Teststreifen ungünstigen Bedingungen
ausgesetzt war, wie vorstehend erläutert wurde, wobei das
25 Hämoglobin in dem Stuhl abgebaut wurde, dann geschah dies
natürlich vor dem Zusatz der Entwicklerlösung. Da die
Kontrollstoffe auf dem Streifen erst zur Zeit der Entwicklung
aufgebracht werden, unterliegen sie nicht den gleichen un-
günstigen Einflüssen wie die Stuhlprobe. Eine blaue Farbe
30 erscheint deshalb stets im Kontrollbereich des Streifens.

Ziel der Erfindung:

35 Ziel der Erfindung ist es, einen verbesserten Proben-Test-
streifen und ein Prüfverfahren für occultes Blut im Stuhl
zu schaffen.

1 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Teststreifen zur Prüfung von Stuhlproben auf okkultes Blut bereitzustellen, der eine Qualitätskontrolle oder die Funktionsfähigkeitsüberwachung aufweist, welche einen Hinweis auf die richtige Funktionsfähigkeit des Prüfsystems gibt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen, schnellen, bequemen, billigen und eingebauten Kontrolltestes, der die Prüfreagentien vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Zeit der Entwicklung überwacht. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, ein Prüfverfahren zum Auffinden von verborgenem Blut in Stuhlproben zu schaffen.

15 Gegenstand der Erfindung ist ein Proben-Teststreifen mit einer vorderen Platte, einer hinteren Platte, wobei die vordere Platte eine oder mehrere Öffnungen aufweist, einem das Testreagens enthaltenden, unter allen Öffnungen liegenden Blatt zwischen der vorderen und der hinteren Platte, einer klappbaren Abdeckung, die so ausgebildet ist, daß sie einen Bereich der vorderen Platte und die genannten Öffnungen abdeckt, und einer schwenkbaren Klappe an der hinteren Platte gegenüber den genannten Öffnungen, gekennzeichnet dadurch, daß eine Kontrollzone mit einer positiven und negativen Überwachungszone auf einem der hinteren Platte gegenüberliegenden Bereich des Blattes vorgesehen ist.

Vorzugsweise ist die Kontrollzone auf einem getrennten Bereich des Blattes in einiger Entfernung von den unter den Öffnungen der vorderen Platte liegenden Bereichen des Testpapiers aufgebracht.

Die positive Überwachungszone enthält einen gedruckten Fleck aus einer Blutkomponente, die negative Überwachungszone ist ein ausgesetzter Fleck des unveränderten Blattes und das Testreagens ist Guajacharz.

- 1 Vorzugsweise ist die Blutkomponente Hämin.

Die positive und die negative Überwachungszone können mit einer leuchtend gefärbten inerten Begrenzung umrahmt sein.

5

- Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Bestimmung der Anwesenheit von okkultem Blut auf einem Proben-Teststreifen mit einem mit Guajacharz behandelten, die Probe aufnehmenden Blatt zwischen einer vorderen Platte und einer hinteren Platte mit Öffnungen in der vorderen und der hinteren Platte und klappbaren Abdeckungen zum Schließen der Öffnungen, wobei eine Stuhlprobe durch eine Öffnung in der vorderen Platte auf das Guajac-Blatt gestrichen und eine Entwicklerlösung durch die entsprechende Öffnung in der hinteren Platte auf das Guajac-Blatt gebracht wird, gekennzeichnet dadurch, daß man die Entwicklerlösung auch auf eine Kontrollzone mit positiven und negativen Überwachungszonen auf einem der hinteren Platte gegenüberliegenden Bereich des Blattes aufbringt.

20

- Der verbesserte Proben-Teststreifen der Erfindung enthält eine Kontrollzone, die eingebaute oder auf dem Streifen befindliche positive und negative Funktionsfähigkeits-Überwachungszonen aufweist. Dies sind zwei kleine Bereiche oder Flecken, die auf einen abgetrennten, eigenen Bereich des Guajac-Testpapiers in einiger Entfernung von den Bereichen des Testpapiers aufgedruckt sind, die sich unter den Öffnungen in der vorderen Platte befinden. Die Überwachungszonen befinden sich auf der Oberfläche des Testpapiers, die der hinteren Platte gegenüber liegt. Dabei hat der positive Fleck (Überwachungszone) eine solche Form und Größe und befindet sich in einer solchen relativen Lage zu der oder den Stuhlproben, daß keine Verwechslung oder Vermischung seiner blauen Farbe mit derjenigen einer positiven Stuhlprobe

35

1 möglich ist. Die positive Überwachungszone enthält einen
gedruckten Fleck aus einer Blutkomponente. Die negative
Überwachungszone befindet sich neben der positiven Überwa-
chungszone innerhalb eines umrahmten Bereiches. Sie ist ein
5 leerer, ausgesetzter Bereich des nicht modifizierten, mit
Guajacharz behandelten Papiers. In einer vorteilhaften
Ausführungsform kann die Kontrollzone dadurch hervorgehoben
sein, daß die positive und negative Überwachungszone mit
einer leuchtend gefärbten, inerten Begrenzung umrahmt ist.

10 Der Teststreifen der Erfindung wird in der gleichen Weise
angewendet, wie der in der US-PS 3 996 006 beschriebene, wo-
bei jedoch der Arzt oder Labortechniker, der einen Tropfen
Entwicklerlösung auf die der hinteren Platte gegenüberlie-
15 gende Seite des Testpapiers an den Stellen aufbringt, die
den Öffnungen in der vorderen Platte, wo die Stuhlabstriche
aufgebracht wurden, gegenüberliegen, auch einen Tropfen der
Lösung auf die umrahmte Kontrollzone innerhalb der mit Druck-
farbe bezeichneten Begrenzung aufbringt. Wenn das Guajac-
20 Testpapier und der Entwickler richtig arbeiten, wird die
Überwachungszone, die mit der Blutkomponente bedruckt ist,
eine Farbänderung nach blau zeigen, während die Überwachungs-
zone, die nicht modifiziert ist, weiß bleibt. Falls die
Farbänderung der mit der Blutkomponente bedruckten Kontroll-
25 zone ausbleibt, weist das darauf hin, daß die Reaktion Blut-
Guajacharz-Entwickler nicht stattgefunden hat. Ein negati-
ves Testergebnis ist dann nicht verläßlich. Falls anderer-
seits die nicht-modifizierte Zone nicht weiß bleibt, zeigt
daß an, daß etwas anderes in dem Testpapier als okkultes
30 Blut im Stuhlabstrich die Guajacharz-Entwickler-Reaktion
und damit die blaue Färbung verursacht hat. Ein positives
Testergebnis ist in diesem Fall nicht verläßlich.

Die Erfindung wird nun anhand der Zeichnung näher erläu-
35 tert.

- 1 Figur 1 ist eine Aufsicht auf ein Rohstück, vor dem Falten,
zur Herstellung eines Teststreifens der Erfindung.
- Figur 2 ist eine Aufsicht auf das Rohstück gemäß Figur 1
5 von unten.
- Figur 3 ist eine Ansicht des Teststreifens von vorn mit of-
fener Abdeckung.
- 10 Figur 4 ist eine Ansicht des Teststreifens von der Rück-
seite mit einer offenen hinteren Abdeckung, die
die Prüfoberfläche einschließlich der Kontrollzone
freilegt.
- 15 Figur 5 ist eine vergrößerte Teilansicht des Teststreifens
mit geöffneter hinterer Abdeckung, wobei Einzel-
heiten der Testoberfläche zu sehen sind.
- Figur 6 ist eine Teil-Aufsicht auf ein Rohstück mit einer
20 modifizierten vorderen Platte.
- Figur 7 ist eine Ansicht des Teststreifens von vorn, wo-
bei das Aufbringen der zu untersuchenden Probe ge-
zeigt wird.
- 25 Figur 8 ist eine Ansicht des Teststreifens von hinten, wo-
bei das Aufbringen der Entwicklerlösung auf die
Testoberfläche einschließlich der Kontrollzone
gezeigt wird.
- 30 Figur 9 ist eine vergrößerte Teilansicht von hinten, wo-
bei eine negative Reaktion gezeigt wird.
- Figur 10 ist eine vergrößerte Teilansicht von hinten, wo-
35 bei eine positive Reaktion gezeigt wird.

1 Figur 11 ist eine vergrößerte Teilansicht von hinten, wobei ein unzuverlässiges Testergebnis gezeigt wird.

Figur 12 zeigt weitere Ausführungsformen des Streifens gemäß Figur 4.
5

In den Figuren 1 und 2 weist ein Rohstück 10, das beispielsweise aus Papier oder Pappe besteht, eine vordere Platte 12, eine hintere Platte 14 und eine Abdeckung 16 auf. Das Rohstück 10 ist zwischen den Platten 12 und 14 längs der Linie 18 vorgefaltet, um das Falten zu erleichtern. Ein Kniff längs der Linie 20 zwischen der Platte 14 und der Abdeckung 16 erleichtert das Klappen der Abdeckung 16. Die Abdeckung 16 weist einen Streifen 22 auf, der durch einen kreisförmigen Schlitz 26 in der Platte 14 paßt, um die Abdeckung in geschlossener Stellung zu halten.
10
15

Die vordere Platte 12 besitzt ein Paar nebeneinander liegende Öffnungen 28 und 30. Ein Blatt 32 aus saugfähigem Papier liegt auf den Öffnungen 28 und 30. Ein Klebestreifen 40 auf der hinteren Platte 14 haftet an einer Kante des Blattes 32. Das Blatt 32 ist mit einem Reagens, wie Guajacharz imprägniert oder bedruckt. Ein Bereich des Blattes 32 weist eine Kontrollzone 34 mit einer positiven Überwachungszone 34a und einer negativen Überwachungszone 34b auf. Zum Aufbringen der Entwicklerlösung, beispielsweise einer Peroxidlösung, ist die hintere Platte 14 mit einer Klappe 42 versehen, die den Öffnungen 28 und 30 gegenüberliegt. Die Klappe 42 wird von dem Blatt 32 abgehoben, um den Testbereich des Blattes 32 freizulegen.
20
25
30

Zur Herstellung des fertigen Teststreifens, wie er in Figur 3 gezeigt ist, wird das Rohstück 10 längs der vorgefalteten Linie 18 gefaltet, um die Platten 12 und 14 zusammenzubringen. Sie werden dann hauptsächlich durch den Klebestreifen 36 zusammengehalten. Die Abdeckung 16 wird nun
35

1 um die vorgefaltete Linie 20 geknickt und an der Platte 12 durch einen Klebstoffleck 37, beispielsweise Leim, gehalten.

5 Zur Benutzung des Teststreifens trennt der Patient die Abdeckung 16 am Fleck 37 von der Platte 12, öffnet die Abdeckung und trägt mit einem Auftraggerät 50 einen dünnen Abstrich der Probe 54 aus einem Bereich seines Stuhls durch die Öffnung 30 auf das Blatt 32 auf; vgl. Figur 7. Eine weitere Probe 52 des Stuhls wird in ähnlicher Weise durch die Öffnung
10 28 auf das Blatt 32 gebracht. Danach wird die Abdeckung durch Einschieben der Lasche 22 in die Schlitz 24 und 26 geschlossen. Der Patient gibt nun den Teststreifen seinem Arzt oder einem Labor zurück. Der Arzt oder Techniker zieht die Klappe 42 an der hinteren Platte 14 auf. Durch die dadurch
15 entstandene Öffnung wird die Entwicklerlösung 60 gegenüber den beiden Öffnungen 28 und 30 auf das Testblatt 32 aufgebracht. Dadurch entstehen Flecken 62a und 62b. Die Entwicklerlösung wird auch auf die Kontrollzone 34 aufgebracht und bedeckt die positive und negative Überwachungszone 34a und 34b.

20 Hierauf wird das Testergebnis beobachtet. Ein negatives Ergebnis ist in Figur 9 dargestellt. Die positive Überwachungszone 34a, die Häm in enthält, entwickelt, wie erwartet eine blaue Färbung. Die anderen feuchten Bereiche 62a,
25 62b und die negative Überwachungszone 34b sind alle farblos.

Ein positives Ergebnis ist in Figur 10 dargestellt, Die positive Überwachungszone ist auch hier blau geworden, ebenso
30 wie die feuchten Bereiche 62a und 62b. Die negative Überwachungszone, die unverändert ist, bleibt farblos.

Figur 11 stellt einen wertlosen Test dar. In diesem Fall ist die positive Überwachungszone nicht blau geworden. Dies
35 weist auf einen nicht richtig verlaufenden Test hin. Die positive Überwachungszone 34a muß sich blau verfärben.

- 1 Figur 6 zeigt eine Modifikation der vorderen Platte mit nur einer Öffnung. Figur 12 zeigt eine weitere Ausführungsform, mit der 6 Stuhlproben gleichzeitig getestet werden können.
- 5 Da die Tests auf verborgenes Blut im Stuhl, die auf Guajacharz beruhen, die katalytische Aktivität des Hämoglobins im Blut ausnutzen, soll die positive Überwachungszone entweder der Hämoglobin oder einen Katalysator enthalten, der auf ungünstige Umwelteinflüsse in ähnlicher Weise wie Hämoglobin
- 10 reagiert. Vorzugsweise enthält der Prüfstreifen der Erfindung Hämin, einen von Hämoglobin abgeleiteten Katalysator in der positiven Überwachungszone. Der Globinteil des Hämoglobins-Moleküls hat höchstens geringen Einfluß auf die katalytischen Eigenschaften des in ihm enthaltenen Hämins.
- 15 Auftragbare Häminlösungen lassen sich leicht herstellen und erfordern etwa 25 mal weniger Hämin als Hämoglobin bei gleicher katalytischer Aktivität (auf Gewichtsbasis). Wenn sie auf das mit Guajacharz behandelte Papier aufgebracht sind, haben die Häminflecken eine Stabilität, die gleich oder
- 20 größer ist als diejenige des Teststreifens.

Die Lösung wird durch Auflösen von etwa 10 mg/ml kristallines Hämin in einem Gemisch aus Wasser, Ammoniak und Isopropanol hergestellt. Danach wird die Häminlösung als eingetragene Flecken auf Guajac-Papier-Standardrollen aufgedruckt.

Gegebenenfalls kann als zweite Druckstufe das Aufbringen eines leuchtend gefärbten Rahmens, beispielsweise in Orange, um die Überwachungszonen folgen. Die Farbstärke kann durch geeignete Verdünnung der Druckfarbe eingestellt werden.

Die vorstehend erläuterten Ausführungsformen begrenzen in keiner Weise den Gegenstand der Erfindung.

1

Erfindungsanspruch

1. Proben-Teststreifen mit einer vorderen Platte (12), einer
hinteren Platte (14), wobei die vordere Platte eine oder
mehrere Öffnungen (28, 30) aufweist, einem das Testreagens
enthaltenden, unter allen Öffnungen liegenden Blatt (32)
zwischen der vorderen und der hinteren Platte, einer
klappbaren Abdeckung (16), die so ausgebildet ist, daß
sie einen Bereich der vorderen Platte und die genannten
Öffnungen abdeckt, und einer schwenkbaren Klappe (42) an
der hinteren Platte gegenüber den genannten Öffnungen,
gekennzeichnet dadurch, daß eine Kontrollzone (34) mit
einer positiven und negativen Überwachungszone (34a,
34b) auf einem der hinteren Platte gegenüberliegen-
den Bereich des Blattes vorgesehen ist.
2. Streifen nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die
Kontrollzone (34) auf einem getrennten Bereich des Blat-
tes (32) in einiger Entfernung von den unter den Öffnun-
gen (28, 30) der vorderen Platte (12) liegenden Berei-
chen des Testpapiers aufgebracht ist.
3. Streifen nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß die
positive Überwachungszone (34a) einen gedruckten Fleck
aus einer Blutkomponente enthält, die negative Überwa-
chungszone (34b) ein ausgesetzter Fleck des unveränder-
ten Blattes und das Testreagens Guajacharz ist.
4. Streifen nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die
Blutkomponente Hämin ist.
5. Streifen nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die
positive und die negative Überwachungszone (34a, 34b)
mit einer leuchtend gefärbten inerten Begrenzung umrahmt
sind.

- 1 6. Verfahren zur Bestimmung der Anwesenheit von okkultem
Blut auf einem Proben-Teststreifen mit einem mit Guajac-
harz behandelten, die Probe aufnehmenden Blatt zwischen
5 einer vorderen Platte und einer hinteren Platte mit Öff-
nungen in der vorderen und der hinteren Platte und
klappbaren Abdeckungen zum Schließen der Öffnungen, wo-
bei eine Stuhlprobe durch eine Öffnung in der vorderen
Platte auf das Guajac-Blatt gestrichen und eine Entwick-
10 lерlösung durch die entsprechende Öffnung in der hinte-
ren Platte auf das Guajac-Blatt gebracht wird, gekenn-
zeichnet dadurch, daß man die Entwicklerlösung auch auf
eine Kontrollzone mit positiven und negativen Überwa-
chungszone n auf einer der hinteren Platte gegenüberlie-
genden Bereich des Blattes aufbringt.

15

20

25

30

35 Hierzu 5 Blatt Zeichnungen

Fig. 3

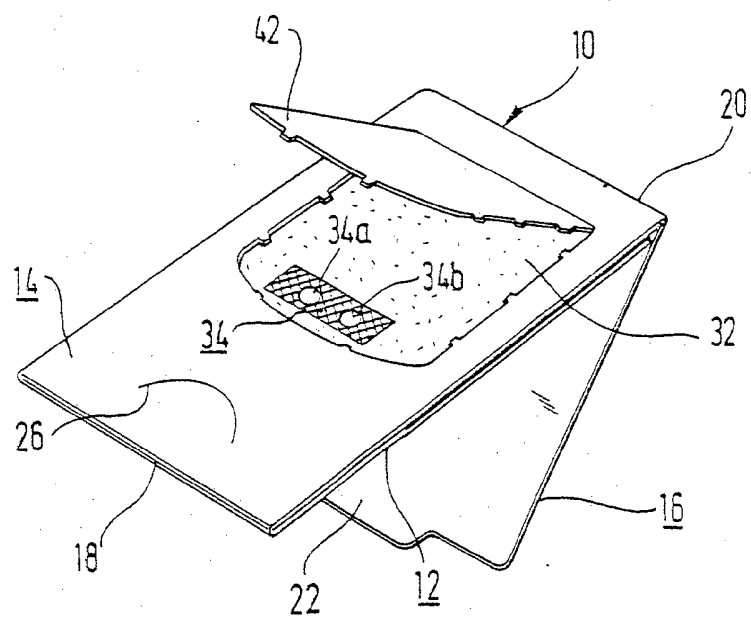
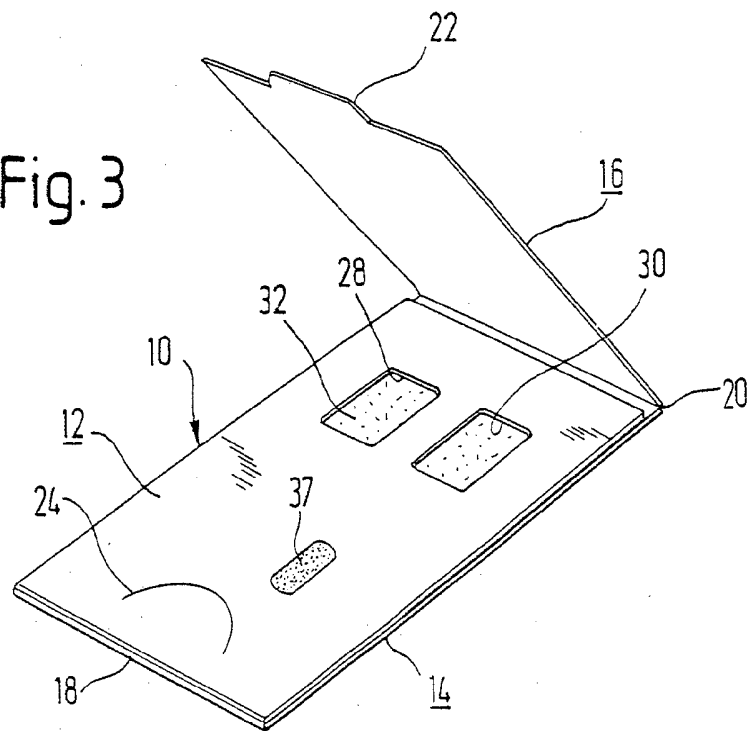


Fig. 4

239426 7

Fig. 5

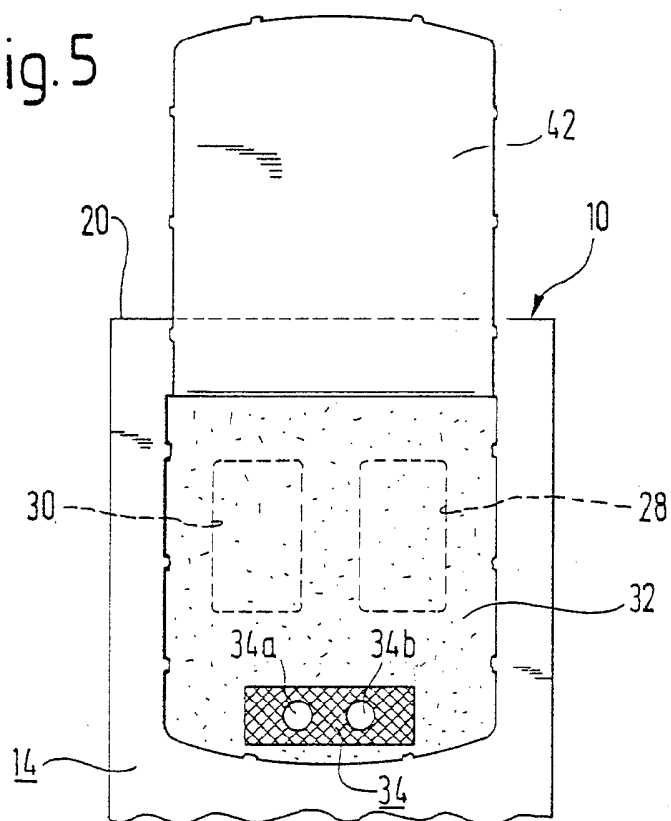


Fig. 6

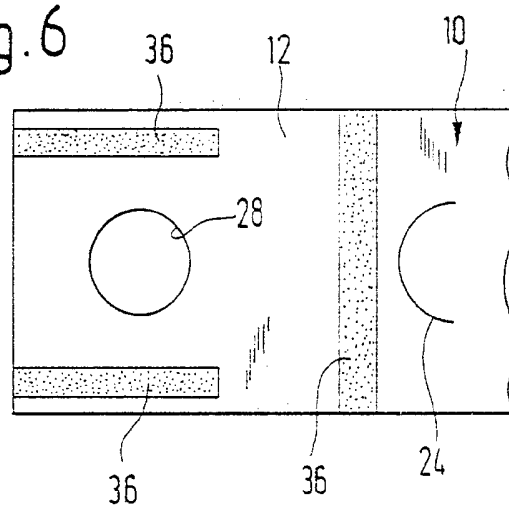


Fig. 7

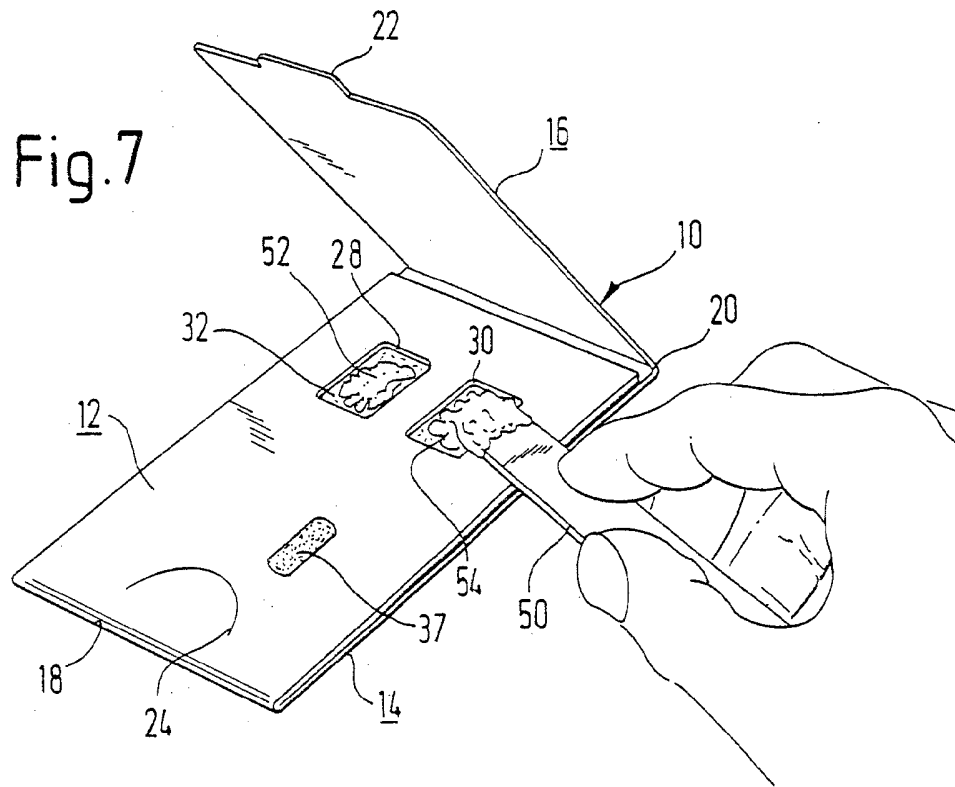


Fig. 8

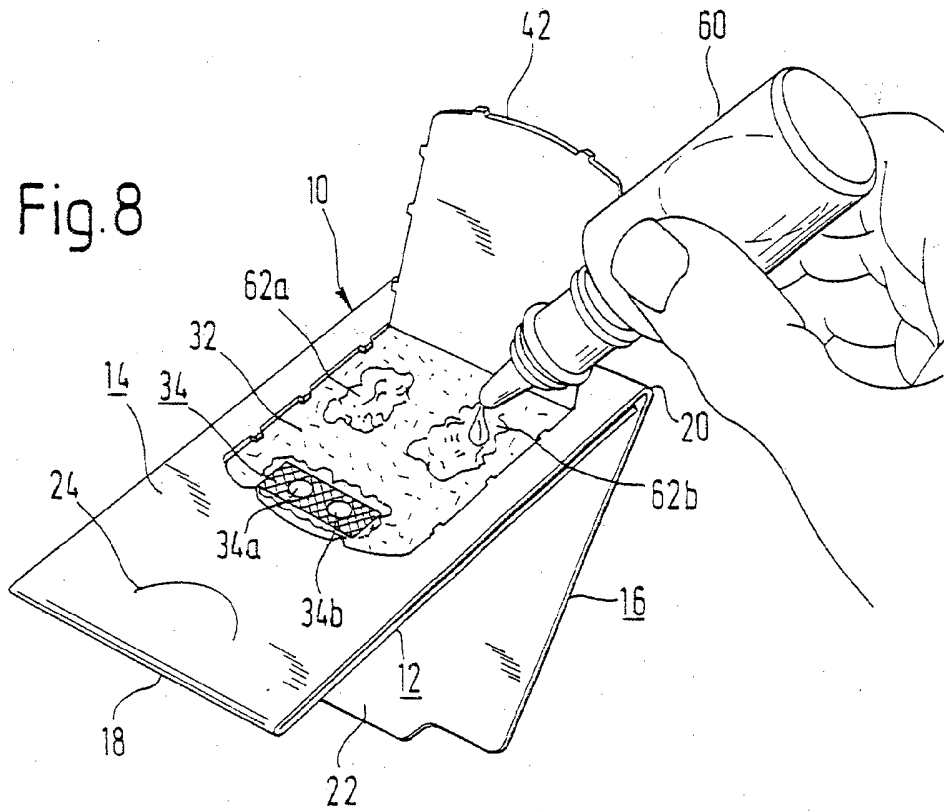


Fig.9

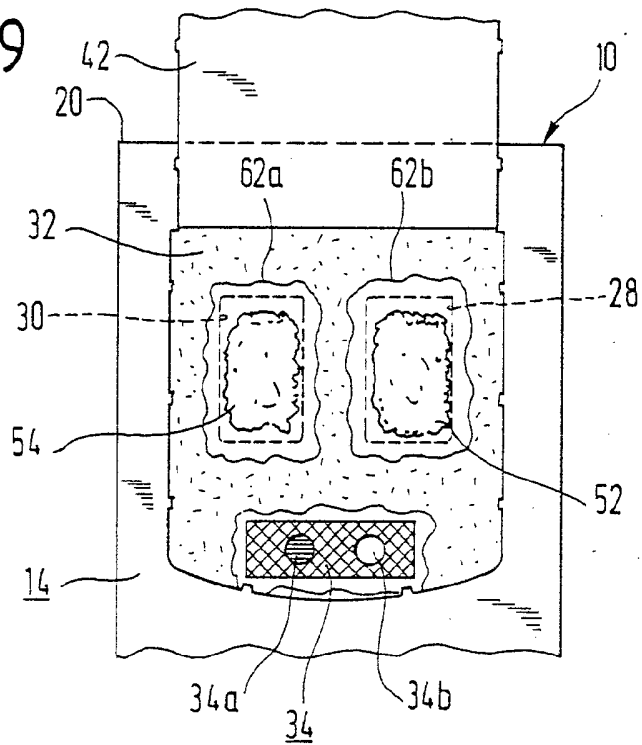


Fig.10

