

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50905/2023
(22) Anmeldetag: 10.11.2023
(43) Veröffentlicht am: 15.05.2025

(51) Int. Cl.: **G01N 33/543** (2006.01)
G01N 35/04 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
JP S6333662 A
EP 2988133 A1

(71) Patentanmelder:
MEON Medical Solutions GmbH & Co KG
8010 Graz (AT)

(72) Erfinder:
Bartel Arnold Dipl.-Ing.
8010 Graz (AT)
Wruss Elisabeth Dr.
8010 Graz (AT)

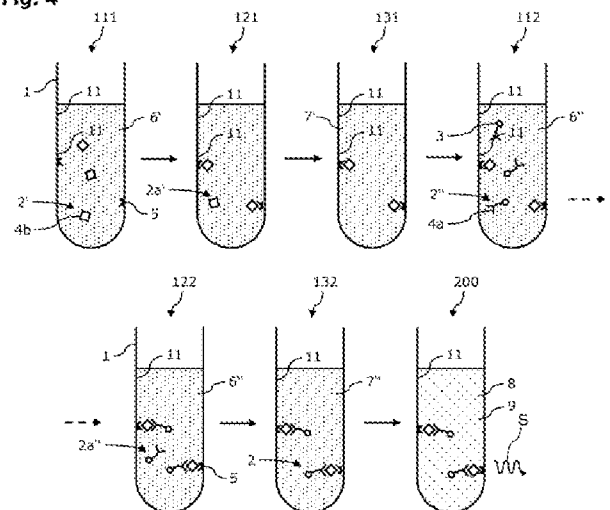
(74) Vertreter:
Babeluk Patentanwälte GmbH
1080 Wien (AT)

(54) **VERFAHREN ZUR VORBEREITUNG EINER KÜVETTE**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette (1) für eine Durchführung eines heterogenen Immunoassays, in einem automatischen Analysator, wobei die Küvette (1) einen Innenraum (10) zur Aufnahme von Flüssigkeit aufweist und das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- A. Bereitstellen (111, 112, 121, 122, 131, 132) einer zu überprüfenden Küvette (1) in einem automatischen Analysator mit zumindest einem Teststoff (2) im Innenraum (10) der Küvette (1), wobei der zumindest eine Teststoff (2) einen Marker (3) umfasst und an einer Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), insbesondere in Abhängigkeit einer Beschaffenheit der Oberfläche (11), bindet;
- B. Erzeugen (200) eines Signals (S) mittels des Markers (3);
- C. Detektieren des Signals (S) mittels einer Detektionseinheit
- D. Auswerten des Signals (S) mittels der Auswerteeinheit, wobei eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung bei einem heterogenen Immunoassay basierend auf dem Signal (S) beurteilt wird.

Fig. 4



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

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette (1) für eine Durchführung eines heterogenen Immunoassays, in einem automatischen Analysator, wobei die Küvette (1) einen Innenraum (10) zur Aufnahme von Flüssigkeit aufweist und das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- A. Bereitstellen (111, 112, 121, 122, 131, 132) einer zu überprüfenden Küvette (1) in einem automatischen Analysator mit zumindest einem Teststoff (2) im Innenraum (10) der Küvette (1), wobei der zumindest eine Teststoff (2) einen Marker (3) umfasst und an einer Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), insbesondere in Abhängigkeit einer Beschaffenheit der Oberfläche (11), bindet;
- B. Erzeugen (200) eines Signals (S) mittels des Markers (3);
- C. Detektieren des Signals (S) mittels einer Detektionseinheit
- D. Auswerten des Signals (S) mittels der Auswerteeinheit, wobei eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung bei einem heterogenen Immunoassay basierend auf dem Signal (S) beurteilt wird.

Fig. 4

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette für eine Durchführung eines oder mehrerer heterogener Immunoassays, in einem automatischen Analysator, wobei die Küvette einen Innenraum zur Aufnahme von Flüssigkeit aufweist.

Sie betrifft auch ein Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette in einem automatischen Analysator, wobei die Küvette zur Durchführung einer Vielzahl von heterogenen Immunoassays verwendet wird.

Heterogene Immunoassays werden routinemäßig, beispielsweise in der klinischen Diagnostik, der Analytik und der Mikrobiologie, verwendet, wobei die Notwendigkeit besteht, verschiedene Eigenschaften und Inhaltsstoffe von flüssigen Proben vor allem mit optischen Verfahren schnell, exakt und reproduzierbar zu bestimmen.

Unter einem Immunoassay (deutsch auch.: Immunassay) wird in der Regel eine Reihe von Methoden in der Bioanalytik bezeichnet, deren gemeinsames Grundprinzip die Erkennung und damit der Nachweis eines Analyten (Antigen) in einer flüssigen Phase durch die Bindung des Analyten an einen Antikörper ist. Immunoassays werden beispielsweise in der Labormedizin für die Bestimmung einer Vielzahl von Analyten in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Urin oder Liquor verwendet. Dabei dienen sie der Vorhersage, der Diagnose und der Verlaufskontrolle von Krankheiten ebenso wie dem Nachweis von Giftstoffen oder der Überwachung von Arzneistoffen im Körper.

Als Analyt - im Fall von Immunoassays auch als Antigen bezeichnet - wird hier ein, in einer Probe qualitativ und/oder quantitativ zu bestimmender Inhaltsstoff bezeichnet. Der Analyt liegt bei Immunoassays in einer flüssigen Phase vor, meist gelöst in einem Puffer, in verdünnten Körperflüssigkeiten oder anderen Probenflüssigkeiten. Darüber hinaus kann der Analyt auch eine, in einer Suspension vorliegende, durch Immunoassays nachweisbare partikuläre Struktur mit antigenen Oberflächenmerkmalen, wie zum Beispiel Bakterien, Viren, Zellen oder Materialpartikel sein.

Bei einem heterogenen Immunoassay der gegenständlichen Erfindung findet - im Gegensatz zum homogenen Immunoassay - im Verlauf des Prozesses ein Wechsel

der flüssigen Phase statt. Bei Verwendung magnetischer Partikel mit daran gebundenen Fängerantikörpern zur selektiven Bindung des Analyten (Antigens) kann dies z. B. dadurch erreicht werden, dass die Partikel durch ein Magnetfeld an die Gefäßwand abgeschieden werden, die erste Flüssigkeit durch eine zweite Flüssigkeit ersetzt wird, und die Partikel in der zweiten Flüssigkeit resuspendiert werden. Nach dem Entfernen der ersten Flüssigkeit können an den Partikeln beliebige Waschschrte mit der zweiten Flüssigkeit oder einer speziellen Waschflüssigkeit erfolgen. Die Waschschrte ermöglichen die Entfernung von unspezifisch an den Partikeln gebundenen Substanzen sowie von, in der ersten Flüssigkeit vorhandenen störenden Substanzen, wobei durch die Entfernung störender Substanzen der Assay wesentlich spezifischer und empfindlicher wird und niedrige Nachweisgrenzen und Konzentrationsbereiche für das zu bestimmende Antigen erzielt werden. Ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Durchführung eines derartigen heterogenen Immunoassays ist beispielsweise in der EP 3 821 247 A1 beschrieben, deren Inhalt hiermit vollumfänglich eingeschlossen wird.

Ein Prozessschritt eines heterogenen Immunoassays ist ein Waschschrte, bei dem es zur Trennung der spezifisch an der festen Phase gebundenen (bound) Rests, also beispielsweise des an den Partikeln gebundenen Analyten, und des ungebundenen Rests (free) kommt, wobei letzterer in diesem Waschschrte entfernt wird. Bei diesem Waschschrte spricht man von sogenanntem Bound-Free-Waschen bzw. B/F-Waschen. Bei dem ungebundenen Rest kann es sich um die ungebundene Matrix der Probe, um den ungebundenen Überschuss an zugegebenen markierten Antikörpern (labeled antibody) oder andere überschüssige Bestandteile im Proben-Reagenzien-Gemisch handeln.

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität von heterogenen Immunoassays sind Rückstände vorangegangener Proben und/oder Reagenzien in einer Küvette bei einer Vermessung einer neuen Probe höchst problematisch.

Auch kann es im Zuge der Herstellung der Küvette oder durch deren Handhabung bis zur Durchführung eines Assays zu Verunreinigungen, Beschädigungen oder Veränderungen der Oberfläche des Küvettenmaterials im Innenraum der Küvette kommen. Insbesondere während der andauernden Verwendung von Küvetten kommt es oft zu einer Abnutzung der den Innenraum bildenden Oberflächen der Küvette. Dies führt zu einem erhöhten Risiko der Anlagerung von Rückständen.

Insbesondere Proteine, beispielsweise Serumproteine, Antigene oder Antikörper, können so an der Oberfläche des Küvettenmaterials akkumulieren und bei darauffolgenden Tests stören.

Aus diesem Grund werden in der Regel für heterogene Immunoassays Einmalküvetten verwendet, welche nach der Durchführung eines solchen Assays aufgrund der Kontamination mit der Probe und/oder Reagenzien nicht mehr für einen weiteren heterogenen Immunoassay verwendet und weggeworfen werden. Dies führt einerseits zu einem hohen Materialverbrauch und hohen Kosten, da stets neue Küvetten verfügbar sein müssen. Wird der heterogene Immunoassay in einem automatischen Analysator durchgeführt, müssen die neuen Küvetten andererseits zur Durchführung der nächsten Assays im Analysator ordnungsgemäß angeordnet werden, was mit hohem technischen Aufwand verbunden ist. Hierbei weisen automatische Analysatoren häufig ein Küvettenlager und eine automatische Küvettennachführung auf, was zu einem erhöhten Platzbedarf des Analysators und aufgrund von Ausfällen der Küvettennachführung, beispielsweise infolge von Verkeilen der Küvetten, zu einer reduzierten Systemverfügbarkeit führt.

Die Aufgabe der Erfindung ist somit, ein verbessertes Verfahren zur Vorbereitung von Küvetten bereitzustellen, welches eine besonders effiziente und/oder zuverlässige Durchführung heterogener Immunoassays ermöglicht. Insbesondere soll eine vereinfachte Durchführung heterogener Immunoassays hintereinander, insbesondere in derselben Küvette, ermöglicht werden. Besonders bevorzugt soll auch ein Materialverbrauch reduziert werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass das Verfahren zur Vorbereitung in einer ersten Ausführungsvariante folgende Schritte umfasst:

- A. Bereitstellen einer zu überprüfenden Küvette in einem automatischen Analysator mit zumindest einem Teststoff im Innenraum der Küvette, wobei der zumindest eine Teststoff einen Marker umfasst und an einer Oberfläche des Innenraums der Küvette, insbesondere in Abhängigkeit einer Beschaffenheit der Oberfläche, immobilisiert wird;
- B. Erzeugen eines Signals mittels des Markers, wobei das Signal mit einer Menge an Teststoff korreliert, welcher an der Oberfläche des Innenraums der Küvette gebunden ist;

- C. Detektieren des Signals mittels einer Detektionseinheit des Analysators und Übermitteln des detektierten Signals an eine Auswerteeinheit;
- D. Auswerten des Signals mittels der Auswerteeinheit, wobei eine Eignung der Küvette für eine Verwendung bei einem heterogenen Immunoassay basierend auf dem Signal beurteilt wird.

Das Verfahren in der ersten Ausführungsvariante stellt in diesem Sinne ein Verfahren zur Verwendbarkeitstestung dar. In weiterer Folge wird die erste Ausführungsvariante auch so bezeichnet und referenziert.

Darüber hinaus wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass das Verfahren zur Vorbereitung in einer zweiten Ausführungsvariante die folgenden Schritte umfasst:

- i. Bereitstellen einer Küvette zur Aufnahme einer flüssigen Probe im Analysator;
- ii. Reinigen der Küvette mittels einer Küvettenreinigungseinheit des Analysators, wobei das Reinigen zumindest einen Reinigungsschritt umfasst, in welchem ein Innenraum der Küvette mit einer Reinigungsflüssigkeit gespült wird.

Das Verfahren in der zweiten Ausführungsvariante stellt in diesem Sinne ein Verfahren zur Reinigung dar. In weiterer Folge wird die zweite Ausführungsvariante auch so bezeichnet und referenziert.

Ein mit der Erfindung erzielter Vorteil ist insbesondere darin zu sehen, dass Verfahren bereitgestellt werden, die eine zuverlässige Verwendung und/oder Wiederverwendung von Küvetten für heterogene Immunoassays in automatischen Analysatoren ermöglichen.

Die Küvette wird für eine Durchführung eines heterogenen Immunoassays verwendet. Es handelt sich also um eine Küvette, die für die Durchführung solcher heterogenen Immunoassays geeignet ist und ein geeignetes Material und eine geeignete Bauweise aufweist. Im Folgenden werden heterogene Immunoassays auch kurz mit „Assay“ bezeichnet.

Durch beide Ausführungsvarianten des Verfahrens wird systematisch sichergestellt, dass auf möglichst automatisierte Weise durch den Analysator eine Küvette bereit

für die Durchführung eines heterogenen Immunoassays ist, ohne dass Verunreinigungen oder Oberflächenbeeinträchtigungen der Küvette das Messergebnis unbrauchbar machen oder verfälschen. So wird auf durch den Analysator automatisierbare Weise erreicht, dass der darauffolgende Assay unverfälscht durchgeführt werden kann.

Die beschriebenen Verfahrensschritte der erfindungsgemäßen Verfahren müssen nicht zwangsläufig in der angegebenen Reihenfolge und/oder hintereinander ablaufen, soweit dies nicht technisch notwendig ist. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dass einzelne Verfahrensschritte der jeweiligen Verfahren gleichzeitig stattfinden. Jedenfalls können zwischen den Verfahrensschritten auch weitere Schritte durchgeführt werden.

Beide Ausführungsvarianten des Verfahrens können durch automatische Analysatoren vollständig oder zumindest teilweise automatisiert durchgeführt werden.

Durch das Verfahren zur Reinigung wird eine Küvette von Verunreinigungen befreit, welche sich beispielsweise bei einem vorangegangenen Assay in der Küvette angesammelt haben. Somit wird die Küvette in einen für den Assay tauglichen Zustand gebracht, was die Zuverlässigkeit und Qualität der Analyse erhöht.

Der automatische Analysator umfasst vorzugsweise eine Küvettenreinigungseinheit, mittels welcher der Reinigungsschritt und/oder nachfolgend beschriebene Waschschriffe automatisiert durchführbar ist. Die Küvettenreinigungseinheit kann beispielsweise wahlweise in einen Reinigungsmodus schaltbar sein, in welchem der Reinigungsschritt durchführbar ist, und in einen B/F-Waschmodus schaltbar sein, in welchem das B/F-Waschen und/oder nachfolgend beschriebene Waschschriffe durchführbar sind. Durch die Automatisierung des Reinigungsschrittes und/oder des Waschschriffes bedarf dieser nur einen geringen zeitlichen Aufwand. Die Küvettenreinigungseinheit ist vorzugsweise relativ zur Küvette, insbesondere relativ zu einer nachfolgend beschriebenen Küvettenbereitstelleinheit, beweglich.

Darüber hinaus kann der automatische Analysator, insbesondere zur Durchführung des zuvor beschriebenen B/F-Waschschriffes während des heterogenen Immunoassays, eine Wascheinheit umfassen, welche einen in Richtung einer Füllöffnung der Küvette absenkbaaren Haltearm mit zumindest einer, in Richtung

Boden der Küvette absenkbaren Absaugnadel, sowie mit zumindest einem über oder in der jeweiligen Füllöffnung positionierbaren Dispensor umfasst, wobei der Dispensor zur Abgabe einer Waschflüssigkeit ausgebildet ist. Mittels der Wascheinheit, insbesondere mittels der Absaugnadel, kann eine in der Küvette befindliche, zu entfernende Flüssigkeit abgesaugt, und eine andere Flüssigkeit, beispielsweise eine Waschflüssigkeit, in die Küvette eingebracht werden. Die Wascheinheit kann insbesondere zur Durchführung von nachfolgend beschriebenen Waschschritten verwendet werden.

Ein mit der Erfindung erzielter Vorteil kann insbesondere darin gesehen werden, dass mittels der Verwendbarkeitstestung ein Einsatz von Küvetten gewährleistet werden kann, welche für einen heterogenen Immunoassay tauglich sind. So wird eine Zuverlässigkeit und Qualität der Analyse erhöht.

Darüber hinaus können mittels Verwendbarkeitstestung zur Verwendung vorbereitete Küvetten wesentlich häufiger wiederverwendet werden, als dies ohne Verwendbarkeitstestung der Fall wäre, da diese nicht frühzeitig getauscht werden müssen, um eine zuverlässige Messung zu gewährleisten.

Bei einem automatischen Analysator im Sinne der Erfindung handelt es sich beispielsweise um ein Laborgerät, welches dazu in der Lage ist, flüssige Proben zu handhaben und/oder zu analysieren. Es handelt sich also beispielsweise um ein Gerät zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen flüssiger Proben unter Zuhilfenahme flüssiger Reagenzien. Die flüssigen Proben liegen üblicherweise in einem, im Analysator vorhandenen Probenlager vor. Ebenso liegen üblicherweise die Reagenzien in zumindest einem, im Analysator vorhandenen Reagenzienlager vor.

Derartige Laborgeräte sind beispielsweise unter den Begriffen „Laborroboter“, „Analysatoren“ oder dergleichen bekannt.

Unter dem eingangs beschriebenen heterogenen Immunoassay wird eine Bestimmungsmethode für Antigene unter Verwendung von Antikörpern verstanden, wobei ein Signal produziert und gemessen wird, das mit der Menge an Immunkomplexen korreliert und so einen Hinweis auf das Vorhandensein und/oder die Menge der Immunkomplexe gibt. So kann unter Ausnutzung der spezifischen

Antigen-Antikörper-Reaktion auf sehr spezifische Weise eine Substanz nachgewiesen werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Verwendbarkeitstestung wird analog dazu ein Signal erzeugt, das mit einer Menge an Teststoff korreliert. Im Sinne der Erfindung ist damit gemeint, dass die Art des Signals und/oder dessen Eigenschaften Aufschluss über die Menge an Teststoff gibt, insbesondere über die Menge an Teststoff, welche nach einem gegebenenfalls durchzuführenden Waschschrift, in der Küvette verbleibt.

In der Regel gibt die Signalintensität Auskunft über die Menge an Teststoff. Es kann hierbei sein, dass die Signalintensität mit der Menge an Teststoff korreliert oder mittelbar Auskunft über die Menge an Teststoff gibt, beispielsweise über eine, insbesondere zeitabhängige, Änderung der Signalintensität, über eine Spektraländerung, wobei sich das Signal beispielsweise zu einer anderen Wellenlänge verlagert. Somit kann sein, dass die Änderung der Signalintensität, beispielsweise abhängig von der Zeit, oder eine Änderung des Spektrums, zur Ermittlung der Menge an Teststoff herangezogen wird. Beispielsweise kann die Lumineszenzabklingzeit eines Signals verwendet werden. Letztere kann über das abklingende Lumineszenz Signal infolge einer pulsformigen Anregung oder über die Phasenverschiebung des Lumineszenz Signals bei amplitudenmodulierter Anregung gemessen werden. Dementsprechend kann die Beurteilung der Eignung der Küvette basierend auf dem Signal beispielsweise auf einer Signalintensität, einem zeitlichen Verlauf der Signalintensität, einer Lumineszenzabklingzeit oder einer Phasenverschiebung des Signals, einer Kinetik eines Signalanstiegs, einer spektralen Verschiebung des Signals oder dergleichen beruhen.

Beim Detektieren des Signals wird vorzugsweise die Signalintensität, zu einem bestimmten Zeitpunkt, einer bestimmten Wellenlänge, über ein bestimmtes Zeitintervall und/oder über ein bestimmtes Wellenlängenintervall detektiert. Aus der detektierten Signalintensität kann somit beispielsweise die Abklingzeit, eine Spektraländerung und/oder eine Phasenverschiebung des Signals ermittelt werden.

Vorzugsweise ist das Signal ein optisches Signal, also ein Signal, das optisch durch einen entsprechende Sensor erfassbar ist. Es kann auch vorgesehen sein, dass das Signal radioaktive Strahlung umfasst, insbesondere bei der Verwendung von

radioaktiv markierten Antikörpern oder Antigenen, vergleichbar mit einem Radioimmunoassay.

Das Bereitstellen der Küvette im Analysator erfolgt vorzugsweise mittels einer Küvettenbereitstelleinheit des Analysators, in welche die Küvetten manuell oder automatisch eingebracht werden können. Die Küvettenbereitstelleinheit kann beispielsweise eine Baugruppe des Analysators umfassen, welche eine oder mehrere Ausnehmungen zur Aufnahme von einer oder mehreren Küvetten aufweist. In diese eine oder mehreren Ausnehmungen können die Küvetten manuell oder automatisiert eingesetzt werden. Ferner kann die Küvettenbereitstelleinheit ein Küvettenlager und eine automatische Küvettenzuführung aufweisen.

Beim Bereitstellen kann der zumindest eine Teststoff beispielsweise zumindest teilweise über eine Trägerflüssigkeit in die Küvette eingebracht werden. Umfasst der Teststoff eine Verbindung aus mehreren Einzelkomponenten, so kann die Verbindung als solche in die Küvette eingebracht oder in der Küvette gebildet werden, indem die Einzelkomponenten nacheinander jeweils über eine Trägerflüssigkeit in die Küvette eingebracht werden. Der Teststoff kann zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig, in der Trägerflüssigkeit gelöst und/oder dispergiert sein. Es kann auch vorgesehen sein, dass das Bereitstellen zumindest teilweise als Teil eines anderen Verfahrens erfolgt. Beispielsweise kann das Bereitstellen durch das Durchführen eines heterogenen Immunoassays erfolgen, bei dem der Teststoff am Ende des heterogenen Immunoassays und nach einem gegebenenfalls durchzuführenden Reinigungsschritt in der Küvette, insbesondere an der Oberfläche des Innenraums immobilisiert, verbleibt.

Im Sinne der Erfindung wird unter dem Begriff „immobilisieren“ jede Art von chemischer und/oder physikalischer Bindung verstanden.

Die Oberfläche der Küvette kann eine Vielzahl von die Oberflächenbeschaffenheit beeinträchtigende Immobilisierungsorte aufweisen, an welchen der Teststoff immobilisiert, beispielsweise gebunden wird. Je mehr Immobilisierungsorte vorhanden sind, desto mehr Teststoff kann auch an der Oberfläche des Innenraums der Küvette immobilisiert werden. Unter dem Begriff „Immobilisierungsorte“ werden im Sinne der Erfindung Orte an der Oberfläche des Innenraums der Küvette verstanden, an welchen der Teststoff immobilisiert werden, insbesondere binden, kann. Diese Immobilisierungsorte müssen hierbei nicht spezifisch für den Teststoff

ausgebildet sein. Vorzugsweise liegt der Teststoff in Bezug zu in der Küvette vorhandenen Immobilisierungsorten im Überschuss vor.

Ein Teil des zumindest einen Teststoffs bindet vorzugsweise in Abhängigkeit der Oberflächenbeschaffenheit des Innenraums der Küvette an dessen Oberfläche, insbesondere in Abhängigkeit einer Anzahl und/oder Dichte an Immobilisierungsorten.

Hierbei kann der Teststoff, insbesondere an vorhandenen Immobilisierungsorten, unmittelbar an der Oberfläche des Innenraums der Küvette immobilisiert werden, beispielsweise durch van-der-Waals-Kräfte, ionische oder kovalente Bindung (z. B. an Radikale) oder Einschluss in Kavitäten (z. B. Mikrorisse) der Oberfläche.

Die Oberfläche kann ferner Störstrukturen wie beispielsweise Kratzer, Einkerbungen oder Unregelmäßigkeiten umfassen, welche die Immobilisierung und/oder Bindung von Substanzen begünstigen und somit Immobilisierungsorte ausbilden. Derartige Störstrukturen stellen daher ein erhöhtes Risiko für Qualitätseinbußen bei mehrmaliger Verwendung der Küvette für heterogene Immunoassays dar. Das Auftreten von solchen Störstrukturen kann insbesondere durch eine chemische und/oder physikalische Belastung der Küvette während der Herstellung und/oder der Verwendung und/oder der Reinigung, insbesondere bei heterogenen Immunoassays, verursacht werden.

Darüber hinaus kann der Teststoff, insbesondere an vorhandenen Immobilisierungsorten, mittelbar an der Oberfläche des Innenraums immobilisiert werden, insbesondere binden. Hierbei können die oder einige der Immobilisierungsorte beispielsweise durch an der Oberfläche vorhandene Bindungsstellen, beispielsweise Residuen, bereitgestellt sein. Bei den Residuen kann es sich insbesondere um in der Küvette verbliebene Reste, insbesondere um kumulierte Reste von Proben und/oder Reagenzien aus einem oder mehreren früheren mit der Küvette durchgeführten heterogenen Immunoassays handeln, insbesondere um Proteine, Antikörper und/oder Analyten.

Die Oberflächenbeschaffenheit kann somit beispielsweise eine Oberflächenrauheit und/oder ein Vorhandensein von Residuen beschreiben.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette ein Verfahren zur Wiederverwendbarkeitstestung einer Küvette für eine Durchführung eines heterogenen Immunoassays, nachdem die Küvette bereits für einen heterogenen Immunoassay verwendet wurde. Dabei kann das Verfahren dazu eingesetzt werden, um zu beurteilen, ob die Küvette weiterhin für heterogene Immunoassays einer bestimmten Spezifikation oder heterogener Immunoassays im Allgemeinen verwendbar ist oder verwendet werden soll.

In der Regel tritt das Signal aus der Küvette über zumindest eine Wand, meist eine Seitenwand, aus und wird von der Detektionseinheit detektiert. Vorzugsweise weist die zumindest eine Wand zumindest ein Austrittsfenster auf, über welches das Signal austritt. Alternativ kann das Signal auch an einer, insbesondere zur Füllöffnung der Küvette gewandten, Flüssigkeitsoberfläche und/oder einem Küvettenboden aus der Küvette austreten. In diesem Fall ist ein Austrittsfenster in der Wand der Küvette nicht zwingend erforderlich.

Die Erzeugung des Signals mittels des Markers umfasst vorzugsweise ein Auslösen eines Emittierens von elektromagnetischer Strahlung durch den Marker, vorzugsweise im Bereich des ultravioletten oder sichtbaren Lichts, insbesondere durch optische Anregung des Markers und/oder durch eine chemische Reaktion eines Reagenz mit dem Marker.

Die optische Anregung des Markers kann beispielsweise eine Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge oder eines bestimmten Spektralbereichs umfassen. Vorzugsweise umfasst die optische Anregung die Anregung eines fluoreszenten oder phosphoreszenten Teils des Markers.

Es kann vorgesehen sein, dass der Marker über ein optisches Anregungssignal angeregt wird, das vorzugsweise über zumindest ein Eintrittsfenster in der Wand der Küvette in den Innenraum der Küvette eintritt.

Um das Emittieren einer elektromagnetischen Strahlung, insbesondere eine Chemolumineszenz-Strahlung, mittels einer chemischen Reaktion auszulösen, kann vorgesehen sein, dass zumindest ein Reagenz bereitgestellt wird, welches mit dem Marker reagiert. Beispielsweise können Marker, die durch eine chemische Reaktion in einen angeregten Zustand überführt wurden, durch Chemilumineszenz Licht im sichtbaren, UV- und/oder IR-Bereich emittieren.

In einer weiteren Ausgestaltung kann der Teststoff als Marker ein Enzym umfassen, welches das zumindest eine Reagenz chemisch umsetzt. Hierbei erfolgt die Signalerfassung vorzugsweise als kinetisches Signal, beispielsweise über die zeitliche Änderung der Lichtabsorption oder der Lumineszenz eines im Reagenz enthaltenen Substrats oder Produkts der durch das Enzym katalysierten Reaktion.

Vorzugsweise wird nicht immobilisierter oder ungebundener Teststoff, beispielsweise beim Bereitstellen im Schritt A, insbesondere vor Schritt B, aus der Küvette entfernt. Dies verhindert die Störung der Detektion durch Signale, die durch ungebundenen Teststoff in der Küvette erzeugt werden. Gegebenenfalls kann ungebundener Teststoff von Schritt A) aus der Küvette entfernt werden, indem die Trägerflüssigkeit samt ungebundenem Teststoff entnommen und der Innenraum vorzugsweise mit zumindest einer Waschflüssigkeit gespült wird.

Die Küvettenreinigungseinheit ist eine Einheit des Analysators, welche zum Waschen und/oder Reinigen der Küvette verwendet wird, vorzugsweise zwischen deren Verwendung bei Analysen wie heterogenen Immunoassays oder auch während deren Verwendung bei solchen Analysen. Vorzugsweise ist die Küvettenreinigungseinheit relativ zur Küvette entlang zumindest einer ersten horizontalen Richtung beweglich, somit können nebeneinander angeordnete Küvetten mittels derselben Küvettenreinigungseinheit gereinigt und/oder gewaschen werden.

Alternativ, insbesondere wenn die Küvettenreinigungseinheit ortsfest ausgebildet ist, kann die Küvettenbereitstelleinheit dazu ausgebildet sein, die Küvette an der Küvettenreinigungseinheit bereitzustellen. Hierfür kann die Küvettenbereitstelleinheit beispielsweise einen Drehteller umfassen.

Die Küvettenreinigungseinheit weist vorzugsweise zumindest einen Waschkörper zum Waschen und/oder Reinigen der Küvette und besonders bevorzugt einen Trockenstempel zum anschließenden Trocknen auf. Vorzugsweise spült und/oder wäscht die Küvettenreinigungseinheit die Küvette während des Reinigens mit zumindest einer Spülflüssigkeit und/oder Waschflüssigkeit.

Der Marker bindet vorzugsweise nicht direkt an der Oberfläche des Innenraums der Küvette. In der Regel ist der Marker an eine weitere Substanz des Teststoffes gebunden, vorzugsweise kovalent gebunden, welche – wie zuvor beschrieben

mittelbar oder unmittelbar (also durch Interaktion mit einer Substanz, die an der Oberfläche bindet oder gebunden ist) – an der Oberfläche des Innenraums vorliegt.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass zumindest ein Teststoff des zumindest einen Teststoffes ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend

- eine Verbindung aufweisend ein Antigen und einen Marker,
- eine Verbindung aufweisend einen Antikörper und einen Marker,
- ein Antigen und eine Verbindung aufweisend einen Antikörper und einen Marker,
- eine Verbindung aufweisend ein Antigen, einen Antikörper und einen Marker.

Besonders bevorzugt handelt es sich bei den Antigenen um Antigene, welche bei in der Folge in der Küvette durchgeführten heterogenen Immunoassays bestimmt werden sollen.

Darüber hinaus kann es sich bei den Antigenen optional um Antigene handeln, welche an der Oberfläche immobilisiert werden können und insbesondere nicht bei in der Folge in der Küvette durchgeführten heterogenen Immunoassays bestimmt werden sollen. Bei derartigen Antigenen kann es sich beispielsweise um Bestandteile aus Proben, Reagenzien und/oder Reinigungsmitteln handeln.

Mit Verbindung in diesem Sinne ist eine chemische Verbindung gemeint. In der Regel sind die Atome in einer Verbindung kovalent, durch Van-der-Waals Wechselwirkungen, durch Ionenbindung oder gegebenenfalls durch Metallkomplexe metallisch miteinander verbunden. In einer ersten Ausführungsform kann der Teststoff eine Verbindung aufweisend ein Antigen und einen Marker umfassen. Vorzugsweise sind Antigen und Marker kovalent aneinandergelassen. Das Antigen kann an der Oberfläche oder an Antikörper binden, die an der Oberfläche gebunden sind. Der Marker wirkt als Signalgeber und gibt Auskunft darüber, wie viel Antigen an der Oberfläche gebunden vorliegt. Da im Zuge von heterogenen Immunoassays Antigene mit der Oberfläche in Kontakt kommen, gibt ein solcher Test einen Hinweis darüber, ob Antigene im Verlauf eines solchen Immunoassays an die Oberfläche binden werden. So kann insbesondere abgeschätzt werden, ob die Durchführung eines oder mehrerer Assays hintereinander in der Küvette das Risiko von Qualitätsabnahmen der späteren Assays mit sich tragen.

In einer zweiten Ausführungsform kann der Teststoff eine Verbindung aufweisend einen Antikörper und einen Marker umfassen. Der Antikörper kann spezifisch sein, also auf bestimmte Antigene gerichtet sein, womit Verunreinigungen durch diese Antigene in Form von Ablagerungen gezielt identifiziert werden können. Dies kann insbesondere vorteilhaft sein, wenn vermutet wird, dass eine Kontamination mit einem bekannten Antigen oder bekannten Antigenen vorliegt, beispielsweise wenn die Küvette mit einem bestimmten Antigen in Kontakt kam.

In einer dritten Ausführungsform kann der Teststoff ein Antigen und eine Verbindung aufweisend einen Antikörper und einen Marker umfassen. Dabei ist der Antikörper vorzugsweise spezifisch für das Antigen. Bei dieser Ausführungsform kann spezifisch für ein bestimmtes Antigen getestet werden, ob dieses an den Störstrukturen der Oberfläche, insbesondere an den Bindungsstellen, binden können und/oder in welcher Menge bzw. Dichte sie dies tun.

Hierbei kann zunächst das Antigen in die Küvette eingebracht und für eine bestimmte Zeit in dieser Inkubiert werden, wobei das Antigen, insbesondere je nach Anzahl der Immobilisierungsorte, insbesondere Bindungsstellen, ein Teil des im Überschuss eingebrachten Antigens, an der Oberfläche der Küvette immobilisiert, vorzugsweise bindet. Bevorzugt wird die Küvette an das Inkubieren anschließend gewaschen, um an der Oberfläche nicht immobilisiertes, vorzugsweise ungebundenes Antigen aus der Küvette zu entfernen, sodass bloß an der Oberfläche immobilisiertes, vorzugsweise gebundenes Antigen in der Küvette verbleibt. In einem weiteren Schritt kann hierbei die Verbindung aufweisend den Antikörper und den Marker in die Küvette eingebracht und für eine bestimmte Zeit in dieser Inkubiert werden, wobei der Antikörper dieser Verbindung an dem in der Küvette vorhandenen Antigen bindet. Bevorzugt wird die Küvette an das Inkubieren anschließend gewaschen, um nicht an Antigen gebundene Antikörper aus der Küvette zu entfernen, sodass bloß an Antigen gebundene Antikörper in der Küvette verbleiben.

In einer vierten Ausführungsform kann der Teststoff kann zunächst eine Verbindung aus einem Antigen und einem Antikörper mit einem Marker hergestellt werden, beispielsweise indem die Verbindung aus Antikörper und Marker mit dem Antigen reagiert und an dieses bindet. Diese Reaktion erfolgt vorzugsweise außerhalb der Küvette. Die hierbei erhaltene Verbindung aus Antigen, Antikörper und Marker kann

nunmehr in die Küvette eingebracht und für eine bestimmte Zeit in dieser Inkubiert werden, wobei die Verbindung an der Oberfläche der Küvette immobilisiert, vorzugsweise bindet. Optional kann die Küvette nach dem Inkubieren anschließend gewaschen werden, um an der Oberfläche nicht immobilisierte, vorzugsweise ungebundene Verbindungen aus der Küvette zu entfernen. Ein durch die vierte Ausführungsform erzielter Vorteil ist insbesondere darin zu sehen, dass die Verbindung bereits vor Durchführung des Verfahrens vorbereitet werden kann, und im Vergleich zur dritten Ausführungsform einer der Waschschriffe eingespart werden kann. Somit kann ein Zeitaufwand für das Verfahren relativ zur dritten Ausführungsform reduziert werden. Darüber hinaus kann gewährleistet werden, dass die Antikörper bloß am Antigen und nicht unspezifisch an der Küvettenoberfläche binden.

In jeder der beschriebenen Ausführungsformen kann es vorteilhaft sein, einen Antikörper zu verwenden, welcher spezifisch gegen ein Antigen oder gegen mehrere verschiedene Antigene, beispielsweise einen anti-human-Antikörper, zu verwenden. Mittels des anti-human-Antikörpers können beispielsweise humane Antigene erkannt und gezielt nachgewiesen werden. Es kann auch vorgesehen sein, dass der Antikörper eine Mischung verschiedener Antikörper darstellt.

Es kann vorgesehen sein, dass im Schritt B) zumindest eine Messflüssigkeit in die Küvette eingebracht wird.

Vorzugsweise wird das Signal erzeugt, während die Messflüssigkeit in der Küvette eingebracht ist.

Bei der Messflüssigkeit handelt es sich vorzugsweise um eine wässrige Lösung, mit welcher die Küvette für das Erzeugen und/oder Detektieren des Signals zumindest teilweise gefüllt wird. Die Messlösung weist vorzugsweise einen ähnlichen Brechungsindex wie die Küvette, insbesondere einen Brechungsindex zwischen 1,1 und 1,6, auf.

Besonders bevorzugt, insbesondere im Falle der zuvor beschriebenen Chemolumineszenz und/oder nachfolgend beschriebener Komponenten des Markers, die infolge einer chemischen Reaktion eine Chemolumineszenz generieren, umfasst die zumindest eine Messflüssigkeit eine erste Messflüssigkeit einer ersten Zusammensetzung und eine zweite Messflüssigkeit einer zweiten

Zusammensetzung, welche nacheinander in die Küvette eingebracht und gegebenenfalls in dieser gemischt werden. Bei der ersten Messflüssigkeit kann es sich beispielsweise um eine nachfolgend beschriebene Vor-Triggerlösung und bei der zweiten Messflüssigkeit um eine nachfolgend beschriebene Triggerlösung handeln.

Weiters ist vorteilhaft, wenn der Marker eine Komponente umfasst, welche zumindest mit einem in der Messflüssigkeit vorliegenden Reagenz reagiert, um das Signal zu erzeugen.

Die Komponente kann beispielsweise ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend Enzym, Absorptionsfarbstoff, Fluoreszenzfarbstoff, Phosphoreszenzfarbstoff, radioaktiver Stoff oder dergleichen.

Das Reagenz umfasst vorzugsweise zumindest ein Enzymsubstrat, ein Enzym, oder eine Substanz, die mit dem Marker, insbesondere mit der Komponente des Markers, chemisch reagiert.

Alternativ ist die Komponente des Markers dazu eingerichtet, infolge einer chemischen Reaktion eine Chemolumineszenz zu generieren. Eine Komponente des Markers, die infolge einer chemischen Reaktion eine Chemolumineszenz generiert, ist vorzugsweise ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Acridiniumester oder deren Derivate, Luminol, Luciferin, Luciferase oder dergleichen.

Besonders bevorzugt umfasst die Komponente Acridiniumester und/oder Acridiniumsulfonamidester, welche eine besonders hohe Chemolumineszenz aufweisen.

Vorteilhaft ist es, wenn das zumindest eine Reagenz eine Triggerlösung umfasst. Optional kann das zumindest eine Reagenz zusätzlich eine Vor-Triggerlösung umfassen, wobei zunächst die Vor-Triggerlösung und anschließend die Triggerlösung in die Küvette eingebracht wird. Optional ist im Fall eines Markers umfassend Acridiniumester und/oder Acridiniumsulfonamidester vorgesehen, dass das zumindest eine Reagenz eine alkalische Triggerlösung mit Wasserstoffperoxyd umfasst.

Bei der Vor-Triggerlösung kann es sich insbesondere um eine saure Lösung, beispielsweise mit einem pH-Wert maximal 4, handeln. Die Vor-Triggerlösung umfasst beispielsweise eine starke Säure, insbesondere Salpetersäure, und vorzugsweise Wasserstoffperoxid. Ferner kann es sich bei der Triggerlösung um eine alkalische Lösung, beispielsweise eine Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung, vorzugsweise mit einem pH-Wert zumindest 10, handeln. Optional kann die Triggerlösung zusätzlich Wasserstoffperoxid umfassen, beispielsweise, wenn dieses in der Vor-Triggerlösung nicht enthalten ist. Das Chemolumineszenz-Signal kann in Folge einer Reaktion von Wasserstoffperoxid mit dem Marker in alkalischer Umgebung erzeugt werden.

Weiters kann vorgesehen sein, dass der Marker ein Enzym umfasst und die Messlösung ein Substrat aufweist, welches in Anwesenheit des Enzyms zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt wird, wobei eine optische Eigenschaft des Substrats oder des Reaktionsprodukts verwendet wird, um das Signal zu erzeugen.

Hierbei kann das Substrat (Edukt) und/oder das Reaktionsprodukt beispielsweise lichtabsorbierende Moleküle umfassen, wobei im Schritt des Erzeugens des Signals ein Messstrahl durch den Innenraum der Küvette geleitet wird, welcher von den lichtabsorbierenden Molekülen zumindest teilweise absorbiert wird, wobei das Signal ein abgeschwächter Messstrahl ist. Dies schließt beispielsweise Farbstoffe mit ein, die selektiv bestimmte Wellenlängen oder Spektralanteile absorbieren.

Alternativ kann das Edukt und/oder das Reaktionsprodukt beispielsweise optisch anregbare Moleküle umfassen, wobei im Schritt des Erzeugens des Signals vorzugsweise ein Messstrahl in den Innenraum der Küvette geleitet wird, welcher zumindest teilweise von den anregbaren Molekülen absorbiert wird, um ein Emittieren eines Lumineszenz-Signals auszulösen. Solche optisch anregbaren Moleküle können beispielsweise Luminophore, insbesondere Fluorophore und/oder Phosphore umfassen.

Es kann vorteilhaft sein, wenn der Marker optisch anregbare Luminophore umfasst, und im Schritt B) ein Messstrahl in den Innenraum, der Küvette geleitet wird, wobei der Messstrahl mit den Luminophoren interagiert, wonach das Signals in Form einer optischen Emission, insbesondere einer Fluoreszenz- oder Phosphoreszenzemission, erzeugt wird.

Wenn ein Messtrahl in den Innenraum der Küvette geleitet wird, kann vorgesehen sein, dass der Messtrahl von einer ersten Seite der Küvette, insbesondere über das zuvor beschriebene Eintrittsfenster, in den Innenraum der Küvette und das Signal über eine zweite Seite der Küvette, insbesondere über das zuvor beschriebene Austrittsfenster aus der Küvette geleitet wird. Die erste Seite und die zweite Seite können hierbei einander gegenüberliegend angeordnet sein. Zweckmäßigerweise sind hierbei das Eintrittsfenster und das Austrittsfenster, insbesondere fluchtend, einander gegenüberliegend angeordnet. Alternativ können die erste und zweite Seite einen, insbesondere rechten, Winkel einschließen. Zweckmäßigerweise sind hierbei das Eintrittsfenster und das Austrittsfenster ebenfalls im, insbesondere rechten, Winkel zueinander angeordnet.

Es kann auch sein, dass der Messtrahl von einer Seite der Küvette in den Innenraum der Küvette und das Signal über die gleiche Seite der Küvette aus dieser geleitet wird.

Vorzugsweise unterscheidet sich das Signal in seinem Spektrum, Phase, Polarisierung oder zumindest einer anderen optischen Eigenschaft vom Messtrahl. Alternativ kann es sich bei dem Signal um einen abgeschwächten Messtrahl handeln, beispielsweise im Fall von Absorptions- oder Extinktionsmessungen. In diesem Fall unterscheidet sich das Signal vom Messtrahl bloß in deren Intensität.

Die optisch anregbaren Luminophore können beispielsweise Fluorophore und/oder Phosphore umfassen.

Alternativ oder zusätzlich kann auch vorgesehen sein, dass die Messflüssigkeit zumindest ein Reagenz umfasst, das durch den Marker zu optisch anregbaren Luminophoren umgesetzt wird und im Schritt B) ein Messtrahl in den Innenraum, der Küvette geleitet wird, wobei der Messtrahl mit den Luminophoren interagiert, wonach das Signal in Form einer optischen Emission, insbesondere einer Fluoreszenz- oder Phosphoreszenzemission, erzeugt wird.

Vorteilhaft ist, wenn für verschiedene Assayspezifikationen jeweils ein spezifischer Schwellenwert für eine Signalintensität des Signals vorgegeben, die Signalintensität mit den spezifischen Schwellenwerten verglichen und die Eignung der Küvette für eine Verwendung, insbesondere eine Weiterverwendung für einen heterogenen Immunoassay gemäß der jeweiligen Assayspezifikation

- als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite, insbesondere unterhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt, und
- als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt.

Die Assayspezifikationen geben vorzugsweise jeweils einen mittels heterogenem Immunoassay messbaren Parameter und/oder eine Assaytype eines heterogenen Immunoassays an. Es kann auch vorgesehen sein, dass die Assayspezifikation die Art, Klasse und/oder eine Eigenschaft der zu untersuchenden Probe angibt, beispielsweise ob es sich um eine Blutprobe, Harnprobe, oder verflüssigte Gewebeprobe handelt, wie hoch der Anteil an lipophilen Bestandteilen oder der pH-Wert ist.

Die Assaytype kann beispielsweise angeben, ob es sich bei dem heterogenen Immunoassay um einen einstufigen oder zweistufigen Immunoassay, einen kompetitiven oder einen nicht-kompetitiven Immunoassay, um einen Sandwich-Immunoassay und/oder dergleichen handelt. Alternativ oder zusätzlich kann die Assaytype angeben, welcher Antikörper verwendet wird.

Mittels heterogenem Immunoassay messbare Parameter sind üblicherweise Konzentrationen unterschiedlicher in der Probe enthaltener Stoffe, beispielsweise natriuretisches Peptid Typ B (BNP), Thyroxin (ft4), Procalcitonin (PCT), Troponin (cTNI), Thyreotropin (TSH), humanes Choriongonadotropin (hCG) und dergleichen. Die bei einer Analyse unterschiedlicher Parameter zu erwartenden Konzentrationen können hierbei stark variieren, weshalb auch eine Anforderung an eine Messsensitivität bzw. eine Messgenauigkeit variiert. Entsprechend kann für mehrere der Parameter jeweils ein parameterspezifischer Schwellenwert, insbesondere abhängig von einer geforderten Messgenauigkeit, vorgegeben werden.

Lediglich beispielhaft sei angeführt, dass ein Messbereich für ft4 üblicherweise etwa bei 8 bis 18 ng/L liegt, während ein Messbereich für PCT bei über 100 ng/L liegt. Somit kann beispielsweise ein Schwellenwert für ft4 wesentlich geringer angesetzt werden, beispielsweise bei 0,1 ng/L, als für PCT, beispielsweise bei 1 ng/L.

Bei einer positiven Beurteilung der Eignung der Küvette für eine Verwendung oder Weiterverwendung kann die Küvette für heterogene Immunoassays der jeweiligen Assayspezifikation verwendet werden. Bei negativer Beurteilung kann sie das zumindest nicht direkt verwendet werden. Vorzugsweise wird die Küvette bei negativer Beurteilung der Eignung der Küvette für die Verwendung für heterogene Immunoassays der jeweiligen Assayspezifikation gesperrt und besonders vorzugsweise verworfen oder einer Aufbereitung unterzogen, wobei ganz besonders vorzugsweise nach der Aufbereitung ein abermaliges Verfahren zur Verwendbarkeitstestung mit der Küvette durchgeführt wird und die Sperre nur aufgehoben wird, wenn die Eignung der Küvette im Rahmen dieser Verwendbarkeitstestung positiv beurteilt wird.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass für verschiedene Assayspezifikationen jeweils zumindest ein Teststoff definiert wird, und die Eignung der Küvette für eine Verwendung, insbesondere eine Weiterverwendung, für einen heterogenen Immunoassay gemäß der jeweiligen Assayspezifikation dann als positiv beurteilt wird, wenn die Verwendbarkeitstestung unter Verwendung des jeweilig definierten Teststoffes oder für alle der jeweilig definierten Teststoffe als positiv beurteilt werden. Denn bei manchen Assays oder bei manchen Proben kann eine bestimmte Oberflächenbeschaffenheit besonders problematisch oder besonders störend sein. Wenn für eine Assayspezifikation mehrere Teststoffe definiert sind, kann es vorteilhaft sein, mehrere Verwendbarkeitstestungen hintereinander oder zeitgleich mit den verschiedenen Teststoffen durchzuführen, wobei alle Verwendbarkeitstestungen positiv sein müssen, damit die Küvette als positiv beurteilt wird. Das zeitgleiche Durchführen mehrerer Verwendbarkeitstestungen entspricht im Wesentlichen einer Verwendbarkeitstestung unter Bereitstellung der verschiedenen Teststoffe, insbesondere entspricht dies der Durchführung und/oder Wiederholung der Schritte A) bis D) für die verschiedenen Teststoffe.

Es kann auch vorgesehen sein, dass ein, insbesondere von einer Assayspezifikation, unabhängiger Schwellenwert für die Signalintensität des Signals vorgegeben, die Signalintensität mit dem unspezifischen Schwellenwert verglichen und die Eignung der Küvette für eine Verwendung oder Weiterverwendung für einen heterogenen Immunoassay

- als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite des unspezifischen Schwellenwertes, insbesondere unterhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt, und
- als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt.

Der unabhängige Schwellenwert kann alternativ oder zusätzlich zu den spezifischen Schwellenwerten vorgegeben werden und liegt vorzugsweise bei oder unterhalb eines Schwellenwertes für jenen Parameter, welcher die größte Messsensitivität bzw. Messgenauigkeit erfordert. Mit unspezifischer Schwellenwert ist dabei ein Schwellenwert gemeint, der nicht einer spezifischen Assayspezifikation zugeordnet ist, sondern für mehrere Assayspezifikationen, insbesondere unabhängig von der Assayspezifikation, anwendbar ist.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass das Signal eine optische Strahlung und die Detektionseinheit einen optischen Sensor umfasst. Hierbei korreliert das Signal, vorzugsweise eine Signalintensität, insbesondere bei einer vorgegebenen Wellenlänge, mit der Menge an Teststoff, welcher an der Oberfläche des Innenraums der Küvette gebunden ist.

Dabei kann der optische Sensor ein oder mehrere Detektoren aufweisen, beispielsweise Photodioden und/oder Photomultiplier, welche zur Detektion unterschiedlicher Signale und/oder gleicher Signale eingerichtet sein können.

Weiters kann vorgesehen sein, dass das Bereitstellen im Schritt A) folgende Schritte umfasst:

- i) Einbringen des zumindest einen Teststoffes in den Innenraum der Küvette über zumindest eine Trägerflüssigkeit;
- ii) Inkubieren des Teststoffes für eine vorbestimmte Einwirkdauer im Innenraum der Küvette, wobei zumindest ein Teil des Teststoffs, insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche des Innenraums der Küvette, an dieser immobilisiert;
- iii) Waschen der Küvette, wobei die zumindest eine Trägerflüssigkeit, insbesondere mit einem nicht immobilisierten Teststoff, aus dieser

entnommen und deren Innenraum vorzugsweise zumindest einmal mit einer Waschflüssigkeit gespült wird.

Das Einbringen umfasst vorzugsweise das Einpipettieren der Trägerflüssigkeit, in welcher der Teststoff aufgenommen, beispielsweise gelöst, ist. Vorzugsweise ist die Küvette vor dem Einbringen des Teststoffes im Wesentlichen geleert von flüssigen Bestandteilen, insbesondere wenn der Teststoff mittels einer Flüssigkeit eingebracht wird.

Unter Inkubieren des (jeweiligen) Teststoffes im Innenraum der Küvette wird im Sinne der Erfindung ein Einwirken lassen verstanden. Während des Inkubierens kann die Küvette in Ruhe verweilen oder bewegt werden, beispielsweise geschwenkt, gerüttelt oder geschüttelt. Es kann auch vorgesehen sein, dass der Inhalt der Küvette bewegt wird, beispielsweise gerührt. Ebenso kann die Küvette während des Inkubierens optional thermostatisiert werden, insbesondere auf 37 °C.

Das Waschen der Küvette kann bloß dadurch erfolgen, dass die (jeweilige) Trägerflüssigkeit aus der Küvette entnommen wird. Vorzugsweise umfasst das Waschen ferner einen Schritt, in welchem der Innenraum der Küvette nach dem Entnehmen der (jeweiligen) Trägerflüssigkeit mit der (jeweiligen) Waschflüssigkeit gespült wird. Mit Spülen ist in diesem Sinne das Einbringen, vorzugsweise das Inkubieren, Verteilen, Bewegen und/oder Vermischen in der Küvette, und das Entnehmen, vorzugsweise Absaugen, der Waschflüssigkeit gemeint.

Vorzugsweise wird durch das Waschen der Küvette der Teststoff, der nicht an der Oberfläche des Innenraums der Küvette bindet, aus der Küvette entfernt. Mit Entfernen ist in diesem Sinne gemeint, dass der Gehalt an ungebundenen Teststoff zumindest so weit reduziert wird, dass eine Detektion und Auswertung des Signals durch den verbleibenden ungebundenen Teststoff nicht wesentlich gestört ist.

Die erste und zweite Waschflüssigkeit können dieselbe oder unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen.

Weiters ist bevorzugt, wenn vorgesehen ist, dass das Bereitstellen im Schritt A) folgende Schritte umfasst:

- (1) Einbringen eines ersten Teststoffes in den Innenraum der Küvette über eine erste Trägerflüssigkeit;
- (2) Inkubieren des ersten Teststoffes im Innenraum der Küvette für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des ersten Teststoffes, insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche, an dieser immobilisiert;
- (3) Waschen der Küvette, wobei die erste Trägerflüssigkeit, insbesondere mit einem nicht immobilisierten ersten Teststoff, aus dieser entnommen und deren Innenraum vorzugsweise zumindest einmal mit einer ersten Waschflüssigkeit gespült wird;
- (4) Einbringen eines zweiten Teststoffes über eine zweite Trägerflüssigkeit;
- (5) Inkubieren des zweiten Teststoffes im Innenraum der Küvette für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des zweiten Teststoffes an den ersten Teststoff bindet, um einen Teststoff des zumindest einen Teststoffes zu bilden;
- (6) Waschen der Küvette, wobei die zweite Trägerflüssigkeit, insbesondere mit einem ungebundenen zweiten Teststoff, aus dieser entnommen und deren Innenraum vorzugsweise zumindest einmal mit einer zweiten Waschflüssigkeit gespült wird.

Vorzugsweise ist der erste Teststoff ein Antigen und der zweite Teststoff ein für das Antigen spezifischer Antikörper. Besonders vorzugsweise ist der Antikörper ein mit einem Marker markierter Antikörper.

Durch diese bevorzugte Ausführungsform wird der zumindest eine Teststoff durch den ersten Teststoff und den zweiten Teststoff, der mit dem ersten, vorzugsweise im Zuge einer Antigen-Antikörper Bindung, interagiert, gemeinsam dargestellt. Der erste und zweite Teststoff stellen also Komponenten des zumindest einen Teststoffes dar.

Durch ein derartiges Verfahren kann einerseits festgestellt werden, wie viel erster Teststoff an der Oberfläche des Innenraums der Küvette bindet. Andererseits kann festgestellt werden, wie viel erster Teststoff trotz Waschen der Küvette (beispielsweise in Schritt (3)) in der Küvette durch die Bindung an die Oberfläche des Innenraums verbleibt. Dies gibt Hinweis darauf, welches Risiko einer bleibenden Verunreinigung besteht, wenn diese Küvette dem jeweiligen ersten

Teststoff im Zuge eines Assays ausgesetzt wird. Daraus kann einerseits das Risiko der Anlagerung des Teststoffs an die Oberfläche und andererseits die Eignung des Waschschriffs zur Entfernung vom Teststoff aus der Küvette beurteilt werden.

In diesem Sinne ist besonders vorteilhaft, wenn der erste Teststoff ein Antigen ist, welches insbesondere in der Folge mittels eines heterogenen Immunoassay, vorzugsweise in der vorbereiteten Küvette, bestimmt werden soll.

Ebenso kann vorteilhaft sein, wenn der zweite Teststoff ein, insbesondere mit einem Marker versehener, Antikörper ist. Dabei kann es sich um einen für den ersten Teststoff spezifischen Antikörper oder um einen anti-human-Antikörper handeln.

Zweckmäßigerweise handelt es sich bei der beim Bereitstellen im Schritt A) bereitgestellten Küvette um eine unbenutzte oder zuvor für einen heterogenen Immunoassay verwendete Küvette. Bei einer unbenutzten Küvette kann durch den Verwendbarkeitstest festgestellt werden, ob die Küvette für heterogene Immunoassays oder zumindest für einen heterogenen Immunoassay einer spezifischen Assayspezifikation geeignet ist. Bei einer zuvor für einen heterogenen Immunoassay verwendeten Küvette kann deren Wiederverwendbarkeit für heterogene Immunoassays oder zumindest für einen heterogenen Immunoassay einer spezifischen Assayspezifikation festgestellt werden.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Verfahren zur Reinigung einer Küvette ein Verfahren zur Reinigung einer Küvette zwischen der Durchführung zweier heterogener Immunoassays.

Beim Spülen des Innenraums der Küvette wird die Reinigungsflüssigkeit in den Innenraum eingebracht, vorzugsweise mittels der Küvettenreinigungseinheit oder eines automatischen Pipettors, gegebenenfalls im Innenraum für eine definierte Zeitspanne belassen, und aus dem Innenraum entnommen, insbesondere abgesaugt, vorzugsweise mittels der Küvettenreinigungseinheit und/oder des Pipettors.

Ein Pipettor beschreibt eine Komponente einer Pipettiervorrichtung, welche dazu eingerichtet ist, Flüssigkeiten aus Abgabefläßen zu entnehmen und in ein oder mehrere Aufnahmegefäße, beispielsweise in die Küvette(n), abzugeben,

insbesondere einzupipettieren. Mit Vorteil ist der Pipettor in Bezug auf die Küvette(n) horizontal in mindestens einer Richtung beweglich, insbesondere linear verfahrbar oder schwenkbar ist. Der Pipettor beinhaltet vorzugsweise eine Aufhängungskomponente mit mindestens einer Pipettiernadel zur Aufnahme der Flüssigkeit, welche allein oder gemeinsam mit dem Pipettor beweglich und wechselweise in ein Abgabegefäß oder in ein Aufnahmegefäß absenkbar ist.

Eine Pipettiervorrichtung ist somit für den Transfer von Flüssigkeiten aus Abgabegefäßen, beispielsweise aus Proben- und/oder Reagenziengefäßen, in die Küvette eingerichtet, wobei der bewegliche Pipettor der Pipettiervorrichtung vorzugsweise mittels einer ersten Antriebsvorrichtung entlang einer ersten Bewegungsachse verfahrbar ausgeführt ist. Ferner weist der Pipettor zumindest ein Pipettiermodul auf, das an einer Tragstruktur des Pipettors entlang einer auf die erste Bewegungsachse im Wesentlichen normal stehenden zweiten Bewegungsachse mittels einer zweiten Antriebsvorrichtung verfahrbar gelagert ist. Die zuvor beschriebene mindestens eine Pipettiernadel ist zweckmäßigerweise als Hohnadel ausgeführt und am Pipettiermodul mittels einer dritten Antriebsvorrichtung vertikal bewegbar gelagert, sodass die mindestens eine Pipettiernadel in die einzelnen Gefäße absenkbar ist.

Besonders bevorzugt umfasst das Reinigen mehrere Reinigungsschritte, wobei die Reinigungsschritte mit Reinigungsflüssigkeiten unterschiedlicher Zusammensetzung oder zumindest einige der Reinigungsschritte, insbesondere sämtliche Reinigungsschritte, mit Reinigungsflüssigkeiten derselben Zusammensetzung durchgeführt werden.

Zweckmäßig ist es, wenn das Reinigen mehrere Reinigungsschritte umfasst, wobei die Küvette in jedem Reinigungsschritt bis zu einer Füllhöhe mit Reinigungsflüssigkeit befüllt wird, wobei die Füllhöhe jeweils höher ist als eine Füllhöhe bei einem vorangegangenen Reinigungsschritt.

Vorzugsweise umfasst das Verfahren zur Reinigung einer Küvette in einem automatischen Analysator die Schritte:

- Durchführen eines erfindungsgemäßen Verfahrens zur Vorbereitung gemäß der ersten Ausführungsvariante, nach dem Reinigen der Küvette und/oder

- Bereitstellen der gereinigten Küvette für zumindest einen weiteren heterogenen Immunoassay.

Durch die Verwendbarkeitstestung kann festgestellt werden, ob die gereinigte Küvette zur Verwendung für heterogene Immunoassays oder zumindest für einen heterogenen Immunoassay einer spezifischen Spezifikation geeignet ist.

Das Bereitstellen der gereinigten Küvette erfolgt vorzugsweise in Abhängigkeit eines Ergebnisses der Verwendbarkeitstestung, wobei die gereinigte Küvette nur dann bereitgestellt wird, wenn das Ergebnis der Verwendbarkeitstestung, insbesondere für zumindest eine Assayspezifikation, positiv ist. Wenn das die Eignung der Küvette bloß für eine bestimmte Assayspezifikation oder für mehrere bestimmte Assayspezifikationen positiv beurteilt wurde, ist es zweckmäßig, dass die Küvette bloß für die Durchführung von heterogenen Immunoassays gemäß der jeweiligen Assayspezifikation(en) bereitgestellt wird.

Vorteilhaft ist weiters, wenn der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, bei dem die verwendete Reinigungsflüssigkeit zumindest ein Reinigungsmittel aufweist, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend pH-Puffer, Detergens, Enzym, polares Lösungsmittel, Phosphatpuffer, Tensid, Aceton, Ethanol und dergleichen.

Weiters kann vorteilhaft sein, wenn der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, wobei die verwendete Reinigungsflüssigkeit eine saure Lösung oder eine alkalische Lösung umfasst. Insbesondere die saure aber auch die alkalische Lösung kann hierbei insbesondere zusätzlich ein Tensid umfassen. Vorzugsweise ist der pH-Wert der sauren Lösung unter oder gleich 3 und/oder der alkalischen Lösung über oder gleich 11.

Günstig ist es, wenn in einem ersten Reinigungsschritt eine erste Reinigungsflüssigkeit verwendet wird, die zumindest ein zuvor beschriebenes Reinigungsmittel aufweist und in einem zweiten Reinigungsschritt eine zweite Reinigungsflüssigkeit verwendet wird, die eine saure Lösung oder eine alkalische Lösung umfasst. Die zweite Reinigungsflüssigkeit kann ferner ein Tensid umfassen. Auch kann die Reihenfolge der Reinigungsschritte vertauscht werden. Ebenso kann vorgesehen sein, dass im ersten und zweiten Reinigungsschritt eine Reinigungsflüssigkeit derselben Zusammensetzung verwendet wird.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn ein Material der Küvette einen Kunststoff, insbesondere ein Polymethylmethacrylat, umfasst. Weiters kann auch vorteilhaft sein, dass das Material der Küvette einen Kunststoff umfasst, der Polymethylmethacrylat oder ein Copolymer enthaltend Polymethylmethacrylat umfasst. Ein Copolymer in diesem Sinne ist ein Polymer mit mehr als einer Monomer-Art.

Dies ist besonders vorteilhaft, da solche Küvetten leicht, einfach und kostengünstig herstellbar sind. Insbesondere in Kombination mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Reinigung einer Küvette ist dies vorteilig. Denn so wird erreicht, dass in der Regel nur als Einmalküvetten verwendete Küvetten zum mehrmaligen Gebrauch für heterogene Immunoassays verwendet werden können. Durch eine solche Ausführungsform wird erreicht, dass Material und Arbeitsschritte gespart werden, indem das Verwerfen der verwendeten und das Bereitstellen der unverwendeten Küvetten entfällt oder reduziert werden kann.

Weiter ist erfindungsgemäß ein Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays vorgesehen, umfassend die Schritte:

- a) Bereitstellen einer Küvette in einem automatischen Analysator;
- b) Durchführen eines ersten heterogenen Immunoassays, wobei eine zu analysierende Probe im Innenraum der Küvette bereitgestellt wird;
- c) Vorbereitung der Küvette gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette in einem automatischen Analysator nach der zweiten Ausführungsvariante;
- d) Durchführen eines zweiten heterogenen Immunoassays, wobei eine weitere zu analysierende Probe im Innenraum der Küvette bereitgestellt wird.

Durch das erneute Bereitstellen der Küvette für einen zweiten heterogenen Immunoassay kann einerseits ein Küvettenverbrauch und somit ein Materialverbrauch reduziert werden. Andererseits kann auch eine Systemverfügbarkeit des automatischen Analysators erhöht werden, da eine automatische Nachführung von neuen Küvetten entfallen kann oder seltener durchgeführt werden muss, welche in der Regel häufig zu Fehlern führt. Darüber hinaus wird durch das Entfallen eines Küvettennachschieblagers ein Platzbedarf des automatischen Analysators verringert.

Ebenso ist erfindungsgemäß ein Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays vorgesehen, wobei eine Küvette in einem automatischen Analysator bereitgestellt wird, mehrere heterogene Immunoassays nacheinander in dieser durchgeführt werden und die Küvette zwischen zwei aufeinanderfolgenden heterogenen Immunoassays, insbesondere gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Reinigung einer Küvette in einem automatischen Analysator gereinigt wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

- X) Vorgeben eines Testintervalls mittels einer Recheneinheit;
- Y) Verwendbarkeitstestung der Küvette nach Ablauf des Testintervalls, wobei die Küvette für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays
 - freigegeben wird, wenn eine Eignung der Küvette für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als positiv bewertet wird und
 - gesperrt wird, wenn die Eignung der Küvette für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als negativ bewertet wird.

Vorzugsweise wird die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette durchgeführt.

Aufgrund der Verwendung in heterogenen Immunoassays altern Küvetten und ihre Oberflächen verschlechtern sich. Durch ein solches Verfahren wird sichergestellt, dass Küvetten nach Ablauf des Testintervalls auf ihre Verwendbarkeit getestet werden. So können selektiv jene Küvetten gesperrt, also nicht mehr für heterogene Immunoassays zugelassen, werden, deren Qualität ungenügend für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay ist. Die noch akzeptablen Küvetten können indessen weiterverwendet werden.

Weiters ist vorzugsweise vorgesehen, dass die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Verwendbarkeitstestung durchgeführt wird, wobei für verschiedene Assayspezifikationen jeweils ein spezifischer Schwellenwert für eine Signalintensität des Signals vorgegeben, die Signalintensität mit den spezifischen Schwellenwerten verglichen und die Eignung

der Küvette für eine Verwendung für einen heterogenen Immunoassay gemäß der jeweiligen Assayspezifikation

- als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite, insbesondere unterhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt, und
- als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt,

wobei die Küvette für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays

- für jene Assayspezifikationen freigegeben wird, für welche die Eignung als positiv beurteilt wurde und
- für jene Assayspezifikationen gesperrt wird, für welche die Eignung als negativ beurteilt wurde.

Besonders bevorzugt umfasst das Testintervall eine Anzahl an heterogenen Immunoassays und/oder einen Zeitraum. Hierbei kann die Verwendbarkeitstestung nach Erreichen der Anzahl an heterogenen Immunoassays oder nach Ablauf des Zeitraums durchgeführt werden, je nachdem, was früher erreicht wird. Der Zeitraum kann beispielsweise in Abhängigkeit der ersten Befüllung der Küvette, der ersten Verwendung der Küvette für einen heterogenen Immunoassay oder der ersten Bereitstellung im Analysator definiert sein und vorzugsweise mit zumindest einem dieser Ereignisse starten. Der Zeitraum kann beispielsweise eine bestimmte Anzahl von Monaten, Wochen, Tagen, Stunden, Minuten und/oder Sekunden umfassen. Er kann einen absoluten Zeitraum darstellen, also einen Zeitraum, der unabhängig von Ereignissen nach dem Zeitverlauf abläuft. Er kann auch einen Zeitraum umfassen, der abhängig von Ereignissen und/oder nur während bestimmter Zustände gezählt wird. Beispielsweise kann der Zeitraum einen Zeitraum umfassen, während der der Analysator eingeschaltet ist, sein.

Weiters ist vorteilhaft, wenn das Testintervall basierend auf zumindest einer vergangenen Verwendbarkeitstestung vorgegeben wird. Beispielsweise kann die Länge des Testintervalls abhängig von der Signalintensität eingestellt werden.

Insbesondere kann das Testintervall negativ mit der Signalintensität korreliert werden. Das bedeutet, dass das Testintervall mit Steigender Signalintensität kürzer festgelegt wird. Dies bedingt, dass eine Küvette bei Erkennung einer abnehmenden aber noch akzeptablen Küvettenqualität engmaschiger überprüft wird.

Ebenso kann vorgesehen sein, dass Daten von durchgeführten Verwendbarkeitstestungen auf einem elektronischen Speicher hinterlegt werden und Daten von mehreren Verwendbarkeitstestungen durch die Recheneinheit abgerufen und ausgewertet werden, wobei die Daten mit einer zuletzt durchgeführten Verwendbarkeitstestung verglichen werden und das Testintervall basierend auf diesem Vergleich vorgegeben wird. So kann festgestellt werden, ob es zu einer Qualitätsveränderung der Küvette kam. Es können auch die Daten mit mehreren durchgeführten Verwendbarkeitstestungen verglichen und das Testintervall basierend auf diesem Vergleich vorgegeben werden.

Der elektronische Speicher kann Teil des Analysators sein. Ebenso kann es sich bei dem elektronischen Speicher um einen zentralen Datenspeicher, beispielsweise einen Cloudspeicher, einen Datenserver oder dergleichen, handeln, auf welchem Daten von mehreren Analysatoren gespeichert werden.

Die Daten können die Anzahl, den Zeitpunkt und/oder die Länge der Verwendbarkeitstestungen umfassen.

Durch den Vergleich mit früheren Verwendbarkeitstestungen kann das Zeitintervall optimiert werden. Hierbei können beispielsweise auch Daten von Küvetten, insbesondere Küvetten anderer Analysatoren, verwendet werden, welche eine ähnliche Nutzungshistorie aufweisen, wie die vorzubereitende Küvette. Unter Nutzungshistorie wird in diesem Zusammenhang eine frühere Nutzung der Küvetten für heterogene Immunoassays verstanden.

Es kann vorgesehen sein, dass Daten betreffend mittels der Küvette durchgeführte Analysen, insbesondere betreffend analysierte Proben, der Küvette zugeordnet und als die Küvette betreffende historische Daten in einem elektronischen Speicher hinterlegt werden. Die historischen Daten können hierbei eine Anzahl an durchgeführten Analysen, eine Beschaffenheit der analysierten Proben, hinsichtlich welcher Parameter die Proben analysiert wurden, welche Reagenzien verwendet

wurden und dergleichen umfassen. Die Daten können auf dem elektronischen Speicher hinterlegt werden.

In diesem Sinne besonders vorteilhaft ist, wenn die Küvette betreffende historische Daten aus dem elektronischen Speicher durch die Recheneinheit abgerufen und die historischen Daten beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt werden. Dies ermöglicht eine sichere Verwendung der Küvetten durch eine ausreichend rechtzeitige Verwendbarkeitstestung bei möglichst langen Testintervallen und optimiert die Ressourcenverwendung. Auch hierbei können historische Daten unterschiedlicher Küvetten, insbesondere von unterschiedlichen Analysatoren, vorzugsweise mit ähnlicher Nutzungshistorie, verwendet werden.

Weiters kann vorgesehen sein, dass historische Daten für eine Vielzahl von Küvetten aus dem elektronischen Speicher abgerufen und mittels der Recheneinheit ausgewertet werden, um eine zu erwartende Lebensdauer für eine Küvette zu ermitteln, wobei die zu erwartende Lebensdauer beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt wird. Vorzugsweise umfasst die Vielzahl von Küvetten nur Küvetten, die sich ein oder mehrere bestimmte Merkmale teilen. Diese Merkmale können beispielsweise ausgewählt sein aus der Art, dem Material, der Produktionscharge, den optischen Eigenschaften oder der Maße der Küvetten. So kann das Testintervall besser für zukünftige Küvetten anhand von Erfahrungswerten eingestellt werden.

Besonders vorteilhaft ist, wenn ein Auswerten der Daten mittels einer künstlichen Intelligenz durchgeführt wird. Dies ermöglicht eine schnelle und gute Auswertung von mitunter einer Vielzahl von unterschiedlichen Daten.

Die zuvor beschriebenen Reinigungsschritte werden vorzugsweise mittels der Küvettenreinigungseinheit durchgeführt. Analog dazu werden die zuvor beschriebenen Waschschriffe mittels der Wascheinheit oder der Küvettenreinigungseinheit durchgeführt.

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

Fig. 1 ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einem Blockdiagramm;

Fig. 2a eine erste Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 2b eine zweite Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 2c eine dritte Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht

Fig. 3a eine vierte Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 3b eine fünfte Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 3c eine sechste Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 4 eine siebte Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 5 eine achte Ausführungsform des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette in einer schematischen Ansicht;

Fig. 6 ein Verfahren zur Reinigung einer Küvette in einem Blockdiagramm;

Fig. 7 ein erstes Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays in einem Blockdiagramm;

Fig. 8 ein zweites Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays in einem Blockdiagramm;

Fig. 9 eine schematische Darstellung eines automatischen Analysators zur Durchführung von heterogenen Immunoassays.

In Fig. 1 ist ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Verwendbarkeitstestung einer Küvette für eine Durchführung eines heterogenen Immunoassays dargestellt, wobei

in einem ersten Schritt ein Bereitstellen 100 einer Küvette erfolgt. Dazu wird die Küvette in einem automatischen Analysator an einem vorgesehenen Küvettenbereitstellplatz bereitgestellt, wobei dies automatisch oder durch einen Bediener erfolgen kann. Der Küvettenbereitstellplatz kann hierbei beispielsweise durch einen Aufnahmeschlitz gebildet sein, in welchen die Küvette beim Bereitstellen 100 eingesteckt wird oder bereits in diesem steckt. Vorzugsweise wird beim Bereitstellen 100 der Küvette ein Teststoff in die Küvette eingebracht. Alternativ kann der Teststoff auch bereits in der Küvette vorhanden sein.

In einem weiteren Schritt erfolgt ein Erzeugen 200 eines Signals und darauffolgend ein Detektieren 300 dieses Signals durch eine Detektionseinheit des Analysators. Insbesondere das Erzeugen 200 und Detektieren 300 können im Wesentlichen gleichzeitig erfolgen. Das detektierte Signal wird an eine Auswerteeinheit übermittelt. Hierfür sind die Detektionseinheit und die Auswerteeinheit über Mittel zur drahtlosen und/oder drahtgebundenen Datenübertragung verbunden oder verbindbar.

Nach dem Detektieren 300 erfolgt ein Auswerten 400 des Signals mittels einer Auswerteeinheit, welche vorzugsweise Teil des Analysators ist. Die Auswerteeinheit kann beispielsweise eine Recheneinheit des Analysators und/oder ein Computer sein. Alternativ kann es sich bei der Auswerteeinheit auch um eine vom Analysator getrennte Auswerteeinheit handeln, welche über Mittel zur drahtlosen und/oder drahtgebundenen Datenübertragung mit dem Analysator verbunden oder verbindbar ist.

In den Fig. 2a bis Fig. 5 werden einzelne Verfahrensschritte unterschiedlicher Ausführungsformen dargestellt. Dabei wird die Küvette 1 während verschiedener Stadien des Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung in einem schematischen Längsschnitt gezeigt.

Wie hierbei ersichtlich ist, kann die Oberflächenbeschaffenheit der Innenwand des Innenraums 10 der Küvette 1 durch Immobilisierungsorte 5 beeinträchtigt sein, welche eine Bindung des Teststoffs 2 an der Oberfläche 11 der Innenwand begünstigen. Bei den Immobilisierungsorten 5 kann es sich beispielsweise um an der Oberfläche gebundene Residuen, wie beispielsweise Antigene (Fig. 2a, Fig. 3a, Fig. 5) oder Antikörper (Fig. 2b, Fig. 3b, Fig. 4), oder um Störstrukturen

(Fig. 2c, Fig. 3c) wie beispielsweise Kratzer, Einkerbungen oder dergleichen handeln.

Bei den in Fig. 2a bis Fig. 3c gezeigten Ausführungsformen umfasst das Bereitstellen 100 der Küvette 1 jeweils die Schritte:

- Einbringen 110 eines Teststoffes 2 in die Küvette 1;
- Inkubieren 120 des Teststoffes 2 in der Küvette 1;
- Waschen 130 der Küvette 1.

Im Zuge des Einbringens 110 wird der Teststoff 2 in den Innenraum 10 der Küvette 1 einpipettiert, wobei der Teststoff 2 in einer Trägerflüssigkeit 6 vorliegt, welche, beispielsweise mittels eines Pipettors, in die Küvette 1 einpipettiert wird. Der Teststoff 2 ist hierbei mit einem Marker 3 versehen.

In der in Fig. 2a und Fig. 3a gezeigten Ausführungsform umfasst der Teststoff 2 jeweils Antikörper 4a, welche in der Trägerflüssigkeit 6 gelöst sind. Der Marker 3 ist hierbei, vorzugsweise kovalent, an den Antikörpern 4a gebunden.

Analog dazu umfasst der Teststoff 2 in der in Fig. 2b und Fig. 3b gezeigten Ausführungsform jeweils Antigene 4b, welche in der Trägerflüssigkeit 6 gelöst sind. Der Marker 3 ist hierbei, vorzugsweise kovalent, an den Antigenen 4b gebunden.

Alternativ dazu kann der Teststoff 2 auch Substanzen 4c umfassen, welche in der Trägerflüssigkeit 6 gelöst sind und unspezifisch an der Oberfläche binden bzw. immobilisiert werden können, wie dies in Fig. 2c und Fig. 3c gezeigt ist. Bei diesen Substanzen 4c kann es sich beispielsweise um Antikörper, um Antigene oder um (kleine) Moleküle handeln, gegen welche keine Bindung zu einem Antikörper etablieren können, beispielsweise um Monosaccharide, Disaccharide, Aminosäuren, einzelne Fettsäuren oder dergleichen. Der Marker 3 ist hierbei, vorzugsweise kovalent, an den Substanzen 4c gebunden.

In Fig. 2a bis Fig. 3c ist die Küvette 1 bereits mit der einpipettierten Trägerflüssigkeit 6 mit Teststoff 2 dargestellt.

Beim Inkubieren 120 des Teststoffs 2 in der Küvette 1 wird der Teststoff 2, insbesondere die mit einem Marker 3 versehenen Antikörper 4a, Antigene 4b oder

Moleküle 4c, für eine bestimmte Zeitspanne in dieser belassen. Dadurch wird eine Bindung des Teststoffs an den Immobilisierungsorten 5 ermöglicht.

Wenn der Teststoff 2 Antikörper 4a umfasst, wie dies in Fig. 2a und Fig. 3a gezeigt ist, können die Immobilisierungsorte 5 beispielsweise durch Bindungsstellen, insbesondere durch an der Oberfläche 11 haftende Antigene, gebildet sein, an welchen die Antikörper 4a des Teststoffs 2, insbesondere mittels einer spezifischen Antigen-Antikörper-Bindung, binden können. Ebenso können die Immobilisierungsorte 5 durch zuvor beschriebene Störstrukturen gebildet sein, welche die Antikörper 4a des Teststoffs 2 beispielsweise einschließen.

Alternativ oder zusätzlich dazu, insbesondere wenn der Teststoff 2 Antigene 4b umfasst, wie dies in Fig. 2b und Fig. 3b gezeigt ist, können die Immobilisierungsorte 5 beispielsweise durch Bindungsstellen, insbesondere durch an der Oberfläche 11 haftende Antikörper, gebildet sein, an welchen die Antigene 4b des Teststoffs, insbesondere mittels einer spezifischen Antigen-Antikörper-Bindung, binden können. Ebenso können die Immobilisierungsorte 5 durch zuvor beschriebene Störstrukturen gebildet sein, welche die Antigene 4c des Teststoffs 2 beispielsweise einschließen.

Ferner kann vorgesehen, dass der Teststoff 2, insbesondere dessen zuvor beschriebenen Substanzen 4c, an Störstrukturen oder anderen Immobilisierungsorten 5 an der Oberfläche 11 des Innenraums 10 der Küvette 1 binden und/oder haften, wie dies in Fig. 2c und Fig. 3c gezeigt ist. Die Substanzen 4c können insbesondere unspezifisch an den Immobilisierungsorten 5 binden und/oder haften.

Anschließend an das Inkubieren erfolgt das Waschen 130 der Küvette 1, indem die Flüssigkeit in der Küvette 1, also die Trägerflüssigkeit 6 mitsamt nicht immobilisiertem, insbesondere ungebundenem, Teststoff 2a in Form von ungebundenen Antikörpern 4a (Fig. 2a, Fig. 3a), ungebundenen Antigenen (Fig. 2b, Fig. 3b) und/oder ungebundenen Substanzen 4c (Fig. 2c, Fig. 3c) aus der Küvette 1 entfernt wird und die Küvette 1 mit einer Waschflüssigkeit 7 gespült wird. Dieser Waschschrift kann gegebenenfalls mehrmals wiederholt werden, wobei die Waschflüssigkeit 7 wiederum aus der Küvette 1 entfernt und erneut mit einer Waschflüssigkeit 7 derselben oder unterschiedlicher Zusammensetzung gespült wird.

Nach dem Bereitstellen 100, insbesondere nach dem Waschen 130, erfolgt das Erzeugen 200 des Signals S, wobei eine Messflüssigkeit 9 in die Küvette 1 einpipettiert wird. Hierbei kann gegebenenfalls eine in der Küvette 1 vorliegende Waschflüssigkeit 7 zunächst aus der Küvette 1 entfernt und anschließend die Messflüssigkeit 9 in die Küvette 1 eingebracht werden. Alternativ kann die Messflüssigkeit 9 auch in die in der Küvette 1 vorliegende Waschflüssigkeit 7 einpipettiert und mit dieser vermischt werden. Ebenso ist es denkbar, dass ein Reagenz in die Küvette 1 einpipettiert und mit der Waschflüssigkeit 7 gemischt wird, um die Messflüssigkeit 9 bereitzustellen.

Gemäß der in Fig. 2a bis Fig. 2c gezeigten Ausführungsform handelt es sich bei dem Marker 3 um eine zur Chemolumineszenz fähige Substanz, welche infolge einer chemischen Reaktion mit einem Reagenz 8 eine elektromagnetische Strahlung emittiert und als Signal S ein optisches Signal abgibt. In diesem Fall ist es zweckmäßig, wenn die Messflüssigkeit 9 wie in Fig. 2a bis Fig. 2c gezeigt das Reagenz 8 umfasst.

Gemäß einer in Fig. 3a und Fig. 3b gezeigten alternativen Ausführungsform handelt es sich bei dem Marker 3 um einen Luminophor, welcher infolge einer Anregung durch einen Messstrahl S' eine elektromagnetische Strahlung, vorzugsweise im Bereich des sichtbaren Lichts, emittiert. Hierfür wird der (optische) Messstrahl S' im Zuge der Erzeugung 200 des Signals in den Innenraum der Küvette 1 geleitet. Das Signal S ist ein optisches Signal, welches beispielsweise durch Fluoreszenz oder Phosphoreszenz des Markers 3 entsteht. Wie dargestellt wird dabei der Messstrahl S', insbesondere an einer Seite der Küvette 1 über eine erste Seitenwand, in die Küvette 1 eingeführt und das Signal S, insbesondere an einer gegenüberliegenden Seite über eine zweite Seitenwand, aus der Küvette 1 ausgeführt, um außerhalb der Küvette 1 detektiert zu werden.

Das gemäß den im Zusammenhang mit Fig. 2a bis Fig. 3b beschriebenen Ausführungsformen erzeugte Signal S wird anschließend detektiert 300 und ausgewertet 400, wie zuvor im Zusammenhang mit Fig. 1 beschrieben.

Um das optische Signal S zu detektieren, umfasst die Detektionseinheit vorzugsweise einen optischen Sensor. Ferner kann die Detektionseinheit eine Strahlungsquelle, insbesondere eine Lichtquelle, aufweisen, um den Messstrahl S' zu erzeugen.

In Fig. 4 wird eine beispielhafte im Wesentlichen zweistufige Ausführungsform gezeigt, bei der zwei Teststoffe 2', 2'' nacheinander eingebracht werden.

Hierbei umfasst das Einbringen 110 des Teststoffs 2 zunächst ein Einbringen 111 eines ersten Teststoffes 2' sowie ein nachfolgendes Einbringen 112 eines zweiten Teststoffes 2''.

Darüber hinaus umfasst das Inkubieren 120 des Teststoffs 2 gemäß der zweistufigen Ausführungsform jeweils zunächst ein Inkubieren 121 des ersten Teststoffes 2' sowie ein nachfolgendes Inkubieren 122 des zweiten Teststoffes 2''.

Ferner ist bei der zweistufigen Ausführungsform vorgesehen, dass das Waschen 130 zunächst ein Waschen 131 zum Entfernen ungebundenen ersten Teststoffes 2a' und anschließend ein Waschen 132 zum Entfernen ungebundenen zweiten Teststoffes 2a''. Das Waschen 131, 132 kann hierbei wie zuvor im Zusammenhang mit Fig. 2a bis Fig. 3c für das Waschen 130 beschrieben erfolgen.

Im in Fig. 4 gezeigten Beispiel umfasst der erste Teststoff 2' in einer ersten Trägerflüssigkeit 6' gelöste Antigene 4b. Der erste Teststoff 2' kann somit in die Küvette 1 eingebracht werden, indem die Trägerflüssigkeit 6' samt der Antigene 4b in die Küvette 1 einpipettiert wird.

Im Zuge der nachfolgenden ersten Inkubation 121 binden der erste Teststoff 2', insbesondere die Antigene 4b, an Immobilisierungsorten 5 der Oberfläche 11 des Innenraums 10 der Küvette 1. Bei den Immobilisierungsorten 5 kann es sich insbesondere um zuvor beschriebene Störstrukturen oder Antikörper handeln.

Anschließend wird die Küvette 1 durch das erste Waschen 131 von ungebundenem ersten Teststoff 2a' unter Verwendung einer ersten Waschflüssigkeit 7' weitgehend befreit. Das Waschen 131 erfolgt im Wesentlichen analog zum zuvor beschriebenen Waschen 130.

Anschließend folgt das Einbringen 112 des zweiten Teststoffes 2'' mittels einer zweiten Trägerflüssigkeit 6'', wobei es sich bei dem zweiten Teststoff 2'' um mit Marker 3 versehene Antikörper 4a handelt.

Im Zuge einer weiteren Inkubation 122 binden die Antikörper 4a an die Antigene 4b, womit sie zusammen den Teststoff 2 bilden. Die erste und weitere Inkubation 121, 122 erfolgen jeweils im Wesentlichen analog zur zuvor beschriebenen Inkubation 120.

Danach wird die Küvette 1 durch das Waschen 132 von ungebundenem zweiten Teststoff 2a'' unter Verwendung einer zweiten Waschflüssigkeit 7'' weitgehend befreit. Das Waschen 131 erfolgt im Wesentlichen analog zum zuvor beschriebenen Waschen 130. Die erste und zweite Waschflüssigkeit 7', 7'' können gleicher oder unterschiedlicher Zusammensetzung sein.

Bei der im Zusammenhang mit Fig. 4 beschriebenen Ausführungsform ist es auch denkbar, dass der erste Teststoff 2' die Antikörper 4a und der zweite Teststoff 2'' mit Marker versehene Antigene 4b umfasst. Das zuvor zur Fig. 4 Beschriebene trifft sinngemäß auch hierauf zu. Bei den Immobilisierungsorten 5 kann es sich demnach insbesondere um zuvor beschriebene Störstrukturen oder Antigene handeln.

Die Erzeugung 200 des Signals S erfolgt somit, wie im Zusammenhang mit Fig. 2a bis Fig. 2c erläutert, durch Chemolumineszenz des Markers 3 oder auch wie im Zusammenhang mit Fig. 3a bis Fig. 3c beschrieben durch Fluoreszenz oder Phosphoreszenz des Markers 3.

In Fig. 5 wird eine weitere Ausführungsform gezeigt, die insbesondere dann vorteilhaft sein kann, wenn im Zuge der vormaligen Verwendung der Küvette 1, beispielsweise bei heterogenen Immunoassays, bereits ein Teststoff 2 mit Marker 3 an Immobilisierungsorten 5 an der Oberfläche 11 immobilisiert wurde und daher bereits in der Küvette 1 immobilisiert vorliegt. Dabei kann das Bereitstellen 100 im Wesentlichen bloß das Positionieren der Küvette 1 umfassen. Optional kann das Bereitstellen 100 hierbei auch das Waschen mittels einer Waschflüssigkeit 7 umfassen, um gegebenenfalls ungebundenen Teststoff zu entfernen.

Beim anschließenden Erzeugen 200 des Signals S wird wie zuvor beschrieben eine Messflüssigkeit 9 mit einem Reagenz 8 eingebracht, wobei im Falle von Chemilumineszenz durch chemische Reaktion von Reagenz 8 und Marker 3 das Signal S erzeugt wird. Alternativ kann auch hierbei vorgesehen sein, dass das Signal S wie im Zusammenhang mit Fig. 3a bis Fig. 3c beschrieben mittels Bestrahlung durch einen Messstrahl 2' erzeugt wird. In diesem Fall ist es nicht

erforderlich, dass die Messflüssigkeit ein Reagenz 8 umfasst. Gegebenenfalls kann dies auch in einer leeren Küvette 1, also gänzlich ohne Messflüssigkeit 9 durchgeführt werden.

Die Intensität des Signals S kann bei sämtlichen beschriebenen und in Fig. 2a bis Fig. 5 dargestellten Ausführungsformen Auskunft darüber geben, wie viel immobilisierter Teststoff 2, insbesondere wie viel mit Marker 3 versehene gebundene Antikörper 4a, Antigene 4b und/oder Substanzen 4c sich in der Küvette 1 befinden. Somit kann auf eine Menge und/oder Dichte von Immobilisierungsorten 5 und somit auf eine Oberflächenbeschaffenheit rückgeschlossen werden.

In Fig. 6 ist ein Blockdiagramm eines weiteren erfindungsgemäßen Verfahren zur Vorbereitung der Küvette 1 in einem automatischen Analysator, insbesondere eines Verfahren zur Reinigung der Küvette 1, gezeigt, wobei die Küvette 1 in einem ersten Schritt im Analysator bereitgestellt 500 und anschließend in einem zweiten Schritt gereinigt 600 wird.

Das Reinigen 600 umfasst hierbei zumindest einen, insbesondere mehrere Reinigungsschritte, in welchen der Innenraum 10 der Küvette 1 mit einer Reinigungsflüssigkeit gespült wird.

Wie durch eine gestrichelte Linie angedeutet, kann das in Fig. 6 gezeigte Verfahren ferner einen Schritt einer Verwendbarkeitstestung 700 der Küvette 1 umfassen, wobei nach dem Reinigen 600 eine Eignung der Küvette 1 für einen heterogenen Immunoassay evaluiert wird. Diese Verwendbarkeitstestung 700 erfolgt vorzugsweise nach einem im Zusammenhang mit Fig. 1 bis Fig. 5 beschriebenen Verfahren.

Fig. 7 zeigt ein Blockdiagramm eines Verfahrens zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, wobei die Küvette 1 in einem automatischen Analysator bereitgestellt 1100, mehrere heterogene Immunoassays, insbesondere in erster und ein zweiter heterogener Immunoassay, durchgeführt 1200 werden und die Küvette 1 zwischen zwei aufeinanderfolgenden heterogenen Immunoassays, vorzugsweise nach einem im Zusammenhang mit Fig. 6 beschriebenen Verfahren vorbereitet 1300 werden.

Fig. 8 zeigt ein Blockdiagramm eines weiteren Verfahrens zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, wobei ebenfalls die Küvette 1 in einem automatischen Analysator bereitgestellt 1100 und mehrere heterogene Immunoassays nacheinander durchgeführt 1200 werden. Hierbei wird die Küvette 1 jeweils zwischen zwei aufeinanderfolgenden Immunoassays vorbereitet 1300, insbesondere gereinigt. Das Vorbereiten 1300 kann hierbei ebenfalls gemäß einem zuvor im Zusammenhang mit Fig. 6 beschriebenen Verfahren erfolgen.

Ferner ist hierbei vorgesehen, dass, beispielsweise mittels einer Recheneinheit, ein Testintervall vorgegeben 1500 wird. Nach der Durchführung 1200 eines heterogenen Immunoassay kann eine Testintervall-Abfrage A erfolgen, bei welcher ermittelt wird, ob das Testintervall abgelaufen ist.

Ergibt die Testintervall-Abfrage A, dass das Testintervall noch nicht abgelaufen ist, wird die Küvette 1 wie zuvor beschrieben für den nächsten heterogenen Immunoassay vorbereitet 1300.

Ergibt die Testintervall-Abfrage A jedoch, dass das Testintervall abgelaufen ist, so wird eine Verwendbarkeitstestung 700 der Küvette 1, insbesondere nach einem der zuvor im Zusammenhang mit Fig. 1 bis Fig. 5 beschriebenen Aspekte, durchgeführt. Im Rahmen der Verwendbarkeitstestung 700 wird eine Eignung E der Küvette 1 für die Durchführung 1200 eines weiteren heterogenen Immunoassays geprüft. Anschließend erfolgt eine Eignungs-Abfrage E, bei welcher ermittelt wird, ob die Eignung der Küvette 1 als positiv oder als negativ beurteilt wird.

Ergibt die Eignungs-Abfrage E, dass die Eignung E im Rahmen der Verwendbarkeitstestung 700 als positiv beurteilt wurde, kann die Küvette 1 für den nächsten heterogenen Immunoassay vorbereitet 1300 und erneut bereitgestellt werden.

Ergibt die Eignungs-Abfrage E jedoch, dass die Eignung E im Rahmen der Verwendbarkeitstestung 700 als negativ beurteilt wurde, so kann die Küvette 1 generell für einen weiteren Einsatz bei einem heterogenen Immunoassay oder gegebenenfalls für bestimmte Assayspezifikationen gesperrt 1400 werden.

Schließlich ist in Fig. 9 ein beispielhafter Analysator 90 stark vereinfacht schematisch dargestellt. Der Analysator 90 umfasst ein Reagenzienlager 91, ein

Probenlager 92 sowie eine Küvettenbereitstelleinheit 93. Ein beispielhafter Analysator 90 ist insbesondere in der EP 3 769 842 A1, deren Inhalt hiermit vollinhaltlich eingeschlossen wird.

Mittels der Küvettenbereitstelleinheit 93 können Küvetten 1 im Analysator 90 bereitgestellt werden. Hierfür kann die Küvettenbereitstelleinheit 93 einen oder mehrere Aufnahmeschlitze zur Aufnahme von jeweils einer Küvette 1 aufweisen. Die Küvetten 1 können manuell oder automatisch in die Küvettenbereitstelleinheit 93, insbesondere in deren Aufnahmeschlitze, eingebracht werden.

Darüber hinaus umfasst der Analysator 90 vorzugsweise eine Transfereinrichtung 94 zum Transferieren von Flüssigkeiten zwischen dem Reagenzienlager 91, dem Probenlager 92 und der Küvettenbereitstelleinheit 93, insbesondere zum Abgeben der Flüssigkeiten in eine bereitgestellte Küvette 1. Die Transfereinrichtung 94 ist vorzugsweise als Pipettiervorrichtung (Pipettor) ausgebildet.

Zum zuvor beschriebenen Detektieren 300 des Signals S kann der Analysator 90 eine Detektionseinheit 95 auf. Die Detektionseinheit 95 kann ortsfest angeordnet oder entlang der Küvettenbereitstelleinheit 93 verfahrbar ausgebildet sein. Handelt es sich bei dem Signal S um ein optisches Signal S ist es zweckmäßig, wenn die Detektionseinheit 95 zumindest einen optischen Sensor aufweist.

Optional kann der Analysator 90 eine gestrichelt dargestellte Strahlungsquelle 96, insbesondere eine Lichtquelle, aufweisen, um den zuvor beschriebenen Messstrahl S' zu erzeugen und in die Küvette 1 einzuleiten. Die optionale Strahlungsquelle 96 kann ortsfest angeordnet oder entlang der Küvettenbereitstelleinheit 93 verfahrbar ausgebildet sein.

Darüber hinaus kann der Analysator 90 eine Recheneinheit 97 aufweisen, welche beispielsweise die Auswerteeinheit umfasst. Die Recheneinheit 97, insbesondere deren Auswerteeinheit, ist vorzugsweise datentechnisch mit der Detektionseinheit 95 verbunden.

Ferner kann der Analysator 90 eine Küvettenreinigungseinheit 98 aufweisen, welche dazu eingerichtet ist, die Küvette 1 oder die Küvetten 1 zu reinigen. Die

Küvettenreinigungseinheit 98 kann ortsfest angeordnet oder entlang der Küvettenbereitstelleinheit 93 verfahrbar ausgebildet sein.

Zur Durchführung eines B/F-Waschschrilles, während eines heterogenen Immunoassays, sowie zur Durchführung des oder der Waschschrille während eines beschriebenen Verfahrens zur Verwendbarkeitstestung kann der Analysator 90 ferner eine Wascheinheit 99 aufweisen, welche dazu eingerichtet ist, die Küvette 1 oder die Küvetten 1 zu waschen, wobei zunächst eine Flüssigkeit aus der Küvette abgesaugt und anschließend eine Waschflüssigkeit in die Küvette 1 eingebracht wird. Die

Optional kann die Küvettenbereitstelleinheit 93 dazu ausgebildet sein, die Küvette 1 oder mehrere Küvetten 1 nacheinander an der Küvettenreinigungseinheit 98, der Wascheinheit 99, der Detektionseinheit 95 und/oder der Strahlungsquelle 96 bereitzustellen. Hierfür kann die Küvettenbereitstelleinheit 93 beispielsweise einen Drehteller mit einer Vielzahl von Aufnahmeschlitzen für Küvetten aufweisen. Dies ist insbesondere dann zweckmäßig, wenn die Küvettenreinigungseinheit 98, die Wascheinheit 99, die Detektionseinheit 95 und/oder die Strahlungsquelle 96 ortsfest ausgebildet sind. Die Küvettenaufnahmen können hierbei beispielsweise entlang einer Kreisbahn am Drehteller angeordnet sein.

Alternativ kann vorgesehen sein, dass die Küvettenbereitstelleinheit 93 dazu ausgebildet ist, mehrere Küvetten 1 nebeneinander, vorzugsweise in Form eines linearen Küvettenarrays, ortsfest bereitzustellen. Hierfür kann die Küvettenbereitstelleinheit 93 eine Vielzahl von, vorzugsweise linear, nebeneinander angeordneten Küvettenaufnahmen aufweisen, in welche die Küvetten einsetzbar sind. Ein derartiges lineares Küvettenarray ist beispielsweise in der EP 3 821 247 A1 oder der EP 3 769 842 A1 beschrieben. Dies ist insbesondere dann zweckmäßig, wenn die Küvettenreinigungseinheit 98, die Wascheinheit 99, die Detektionseinheit 95 und/oder die Strahlungsquelle 96 entlang der Küvettenbereitstelleinheit 93 verfahrbar ausgebildet sind. Die Küvettenreinigungseinheit 98, die Wascheinheit 99, die Detektionseinheit 95 und/oder die Strahlungsquelle 96 können hierbei jeweils an einer Führungsstruktur, mittels einer Antriebseinheit, entlang der Küvettenbereitstelleinheit 93 verfahrbar sein.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette (1) für eine Durchführung eines oder mehrerer heterogener Immunoassays, in einem automatischen Analysator (90), wobei die Küvette (1) einen Innenraum (10) zur Aufnahme von Flüssigkeit aufweist und das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - A. Bereitstellen (100) einer vorzubereitenden Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90) mit zumindest einem Teststoff (2) im Innenraum (10) der Küvette (1), wobei der zumindest eine Teststoff (2) einen Marker (3) umfasst und an einer Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), insbesondere in Abhängigkeit einer Beschaffenheit der Oberfläche (11), immobilisiert;
 - B. Erzeugen (200) eines Signals (S) mittels des Markers (3), wobei das Signal (S) mit einer Menge an Teststoff (2) korreliert, welcher an der Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1) gebunden ist;
 - C. Detektieren (300) des Signals (S) mittels einer Detektionseinheit (95) des Analysators (90) und Übermitteln des detektierten Signals (S) an eine Auswerteeinheit;
 - D. Auswerten (400) des Signals (S) mittels der Auswerteeinheit, wobei eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung bei einem heterogenen Immunoassay basierend auf dem Signal (S) beurteilt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teststoff (2) des zumindest einen Teststoffes (2) ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend
 - eine Verbindung aufweisend ein Antigen (4b) und einen Marker (3),
 - eine Verbindung aufweisend einen Antikörper (4a) und einen Marker (3),
 - ein Antigen (4b) und eine Verbindung aufweisend einen Antikörper (4b) und einen Marker (3),
 - eine Verbindung aufweisend einen Analyten, einen Antikörper (4a) und einen Marker (3).
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Schritt B) zumindest eine Messflüssigkeit (9) in die Küvette (1) eingebracht wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) eine Komponente umfasst, welche zumindest mit einem in der Messflüssigkeit (9) vorliegenden Reagenz (8) reagiert, um das Signal (S) zu erzeugen.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) ein Enzym umfasst und die Messlösung (9) ein Enzymsubstrat aufweist, welches in Anwesenheit des Enzyms zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt wird, wobei eine optische Eigenschaft des Enzymsubstrats oder des Reaktionsprodukts verwendet wird, um das Signal (S) zu erzeugen.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) optisch anregbare Luminophore umfasst, und im Schritt B) ein Messstrahl (S') in den Innenraum (10), der Küvette (1) geleitet wird, wobei der Messstrahl (S') mit den Luminophoren interagiert, wonach das Signal (S) in Form einer optischen Emission, insbesondere einer Fluoreszenz- oder Phosphoreszenzemission, erzeugt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für verschiedene Assayspezifikationen jeweils ein spezifischer Schwellenwert für eine Signalintensität des Signals (S) vorgegeben, die Signalintensität mit den spezifischen Schwellenwerten verglichen und die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung für einen heterogenen Immunoassay gemäß der jeweiligen Assayspezifikation
 - als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite, insbesondere unterhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt, und
 - als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein, insbesondere von einer Assayspezifikation, unabhängiger Schwellenwert für die Signalintensität des Signals (S) vorgegeben, die Signalintensität mit dem unabhängigen Schwellenwert verglichen und die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung für einen heterogenen Immunoassay

- als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite des unspezifischen Schwellenwertes, insbesondere unterhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt, und
 - als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Signal (S) eine optische Strahlung und die Detektionseinheit einen optischen Sensor umfasst.
 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Bereitstellen (100) im Schritt A) folgende Schritte umfasst:
 - i) Einbringen (110) des zumindest einen Teststoffes (2) in den Innenraum (10) der Küvette (1) über zumindest eine Trägerflüssigkeit (6);
 - ii) Inkubieren (120) des Teststoffes (2) für eine vorbestimmte Einwirkdauer im Innenraum der Küvette (1), wobei zumindest ein Teil des Teststoffs (2), insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), an dieser immobilisiert;
 - iii) Waschen (130) der Küvette (1), wobei die zumindest eine Trägerflüssigkeit (6), insbesondere mit einem nicht immobilisierten Teststoff (2a), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer Waschflüssigkeit (7) gespült wird.
 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Bereitstellen (100) im Schritt A) folgende Schritte umfasst:
 - (1) Einbringen (111) eines ersten Teststoffes (2') in den Innenraum (10) der Küvette (1) über eine erste Trägerflüssigkeit (6');
 - (2) Inkubieren (121) des ersten Teststoffes (2') im Innenraum (10) der Küvette (1) für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des ersten Teststoffes (2'), insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche (11), an dieser immobilisiert;
 - (3) Waschen (131) der Küvette (1), wobei die erste Trägerflüssigkeit (6'), insbesondere mit einem nicht immobilisierten ersten Teststoff (2a'), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer ersten Waschflüssigkeit (7') gespült wird;

- (4) Einbringen (112) eines zweiten Teststoffes (2'') über eine zweite Trägerflüssigkeit (6'');
 - (5) Inkubieren (121) des zweiten Teststoffes (2'') im Innenraum (10) der Küvette (1) für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des zweiten Teststoffes (2'') an den ersten Teststoff (2') bindet, um einen Teststoff (2) des zumindest einen Teststoffes (2) zu bilden;
 - (6) Waschen (132) der Küvette (1), wobei die zweite Trägerflüssigkeit (6''), insbesondere mit einem ungebundenen zweiten Teststoff (2a''), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer zweiten Waschflüssigkeit (7'') gespült wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teststoff (2') ein Antigen (4b) ist, welches insbesondere in der Folge mittels eines heterogenen Immunoassays bestimmt werden soll.
 13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Teststoff (2'') ein, insbesondere mit einem Marker (3) versehener, Antikörper (4a) ist.
 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die beim Bereitstellen (100) bereitgestellte Küvette (1) eine unbenutzte Küvette (1) ist oder zuvor für einen heterogenen Immunoassay verwendet wurde.
 15. Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90), wobei die Küvette (1) zur Durchführung einer Vielzahl von heterogenen Immunoassays verwendet wird, umfassend die Schritte:
 - i. Bereitstellen (500) einer Küvette (1) zur Aufnahme einer flüssigen Probe im Analysator (90);
 - ii. Reinigen (600) der Küvette (1) mittels einer Küvettenreinigungseinheit (98) des Analysators (90), wobei das Reinigen zumindest einen Reinigungsschritt umfasst, in welchem ein Innenraum (10) der Küvette (1) mit einer Reinigungsflüssigkeit gespült wird.
 16. Verfahren nach Anspruch 15 ferner umfassend die Schritte:
 - Durchführen (700) eines Verfahrens zur Vorbereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, nach dem Reinigen der Küvette (1) und/oder

- Bereitstellen der gereinigten Küvette (1) für zumindest einen weiteren heterogenen Immunoassay.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, bei dem die verwendete Reinigungsflüssigkeit zumindest ein Reinigungsmittel aufweist, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend pH-Puffer, Detergens, Enzym, polares Lösungsmittel, Phosphatpuffer, Tensid und dergleichen.
 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, wobei die verwendete Reinigungsflüssigkeit eine saure Lösung oder eine alkalische Lösung umfasst.
 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass ein Material der Küvette (1) einen Kunststoff, insbesondere ein Polymethylmethacrylat, umfasst.
 20. Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, umfassend die Schritte:
 - a) Bereitstellen (1100) einer Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90);
 - b) Durchführen (1200) eines ersten heterogenen Immunoassays, wobei eine zu analysierende Probe im Innenraum (10) der Küvette (1) bereitgestellt wird;
 - c) Vorbereitung (1300) der Küvette (1) gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19;
 - d) Durchführen eines zweiten heterogenen Immunoassays, wobei eine weitere zu analysierende Probe im Innenraum (10) der Küvette (1) bereitgestellt wird.
 21. Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, wobei eine Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90) bereitgestellt wird, mehrere heterogene Immunoassays nacheinander in dieser durchgeführt werden und die Küvette (1) zwischen zwei aufeinanderfolgenden heterogenen Immunoassays, insbesondere gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, gereinigt wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

- X) Vorgeben eines Testintervalls mittels einer Recheneinheit (97);
 - Y) Verwendbarkeitstestung der Küvette (1) nach Ablauf des Testintervalls, wobei die Küvette (1) für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays
 - freigegeben wird, wenn eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als positiv bewertet wird und
 - gesperrt wird, wenn die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als negativ bewertet wird.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 durchgeführt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem Verfahren nach Anspruch 7 durchgeführt wird, wobei die Küvette (1) für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays
- für jene Assayspezifikationen freigegeben wird, für welche die Eignung als positiv beurteilt wurde und
 - für jene Assayspezifikationen gesperrt wird, für welche die Eignung als negativ beurteilt wurde.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Testintervall eine Anzahl an heterogenen Immunoassays und/oder einen Zeitraum umfasst.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Testintervall basierend auf zumindest einer vergangenen Verwendbarkeitstestung vorgegeben wird.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass Daten von durchgeführten Verwendbarkeitstestungen auf einem elektronischen Speicher hinterlegt werden und Daten von mehreren Verwendbarkeitstestungen durch die Recheneinheit abgerufen und ausgewertet werden, wobei die Daten mit einer zuletzt durchgeführten Verwendbarkeitstestung verglichen werden und das Testintervall basierend auf diesem Vergleich vorgegeben wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass Daten betreffend mittels der Küvette durchgeführte Analysen, insbesondere betreffend analysierte Proben, der Küvette (1) zugeordnet und als die Küvette (1) betreffende historische Daten in einem elektronischen Speicher hinterlegt werden.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Küvette (1) betreffende historische Daten aus dem elektronischen Speicher durch die Recheneinheit abgerufen und die historischen Daten beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt werden.
29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass historische Daten für eine Vielzahl von Küvetten (1) aus dem elektronischen Speicher abgerufen und mittels der Recheneinheit ausgewertet werden, um eine zu erwartende Lebensdauer für eine Küvette (1) zu ermitteln, wobei die zu erwartende Lebensdauer beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 26 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass ein Auswerten der Daten mittels einer künstlichen Intelligenz durchgeführt wird.

10.11.2023
MT/iv

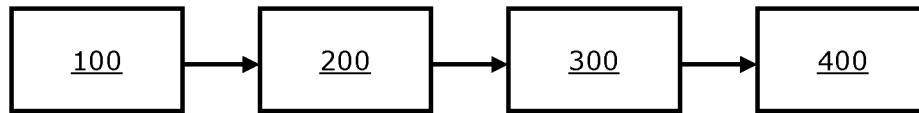
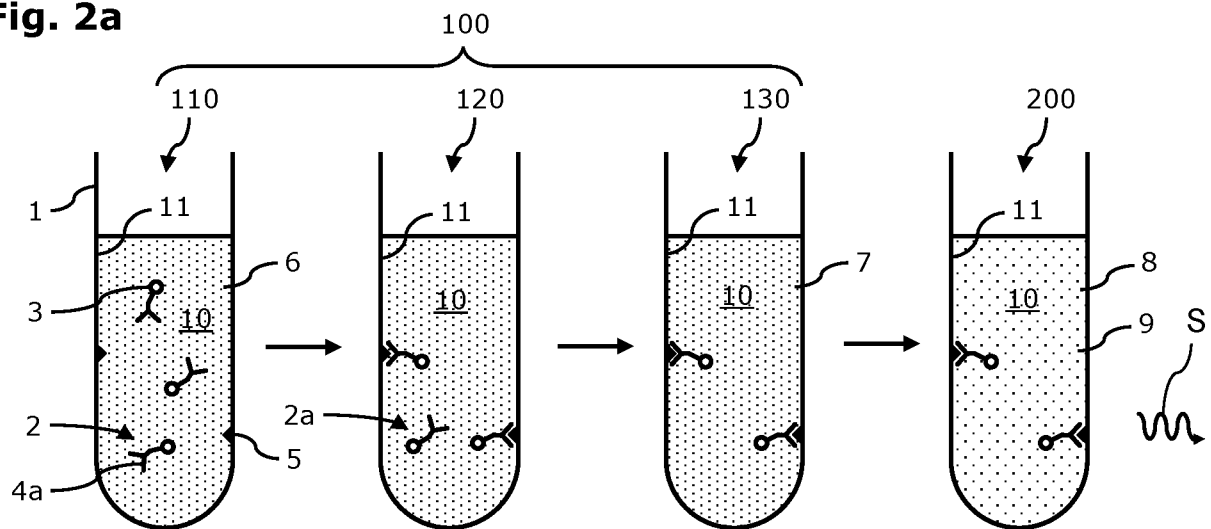
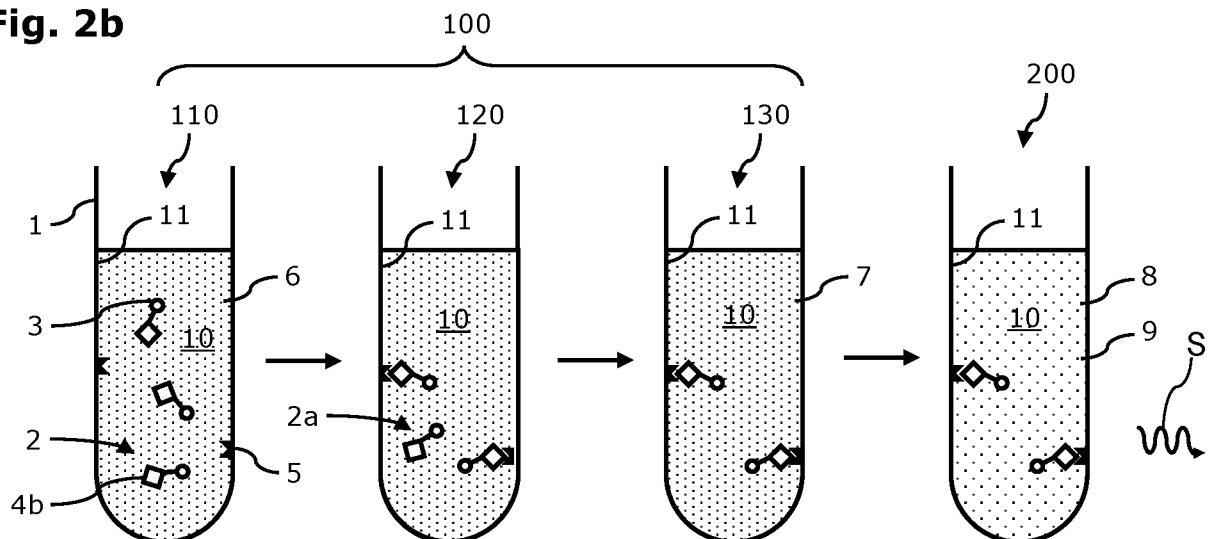
Fig. 1**Fig. 2a****Fig. 2b**

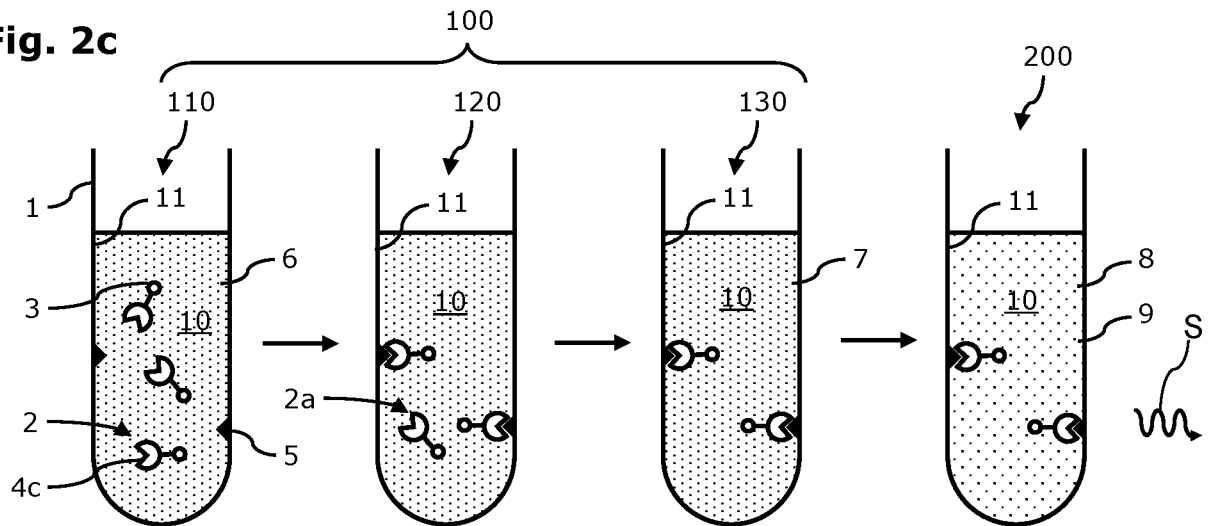
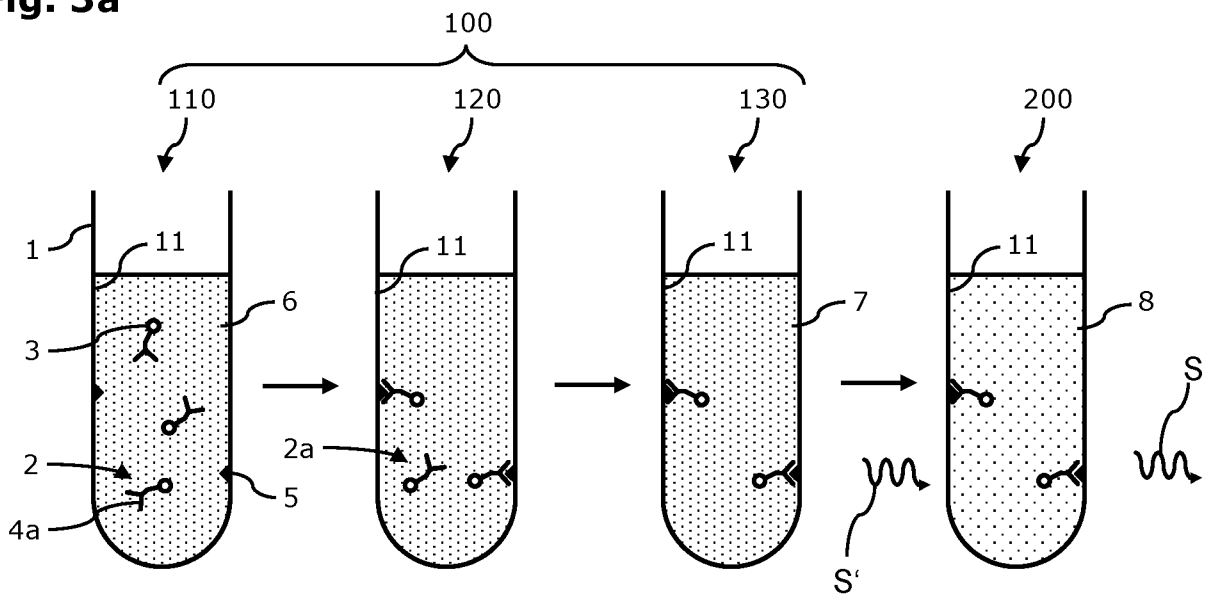
Fig. 2c**Fig. 3a**

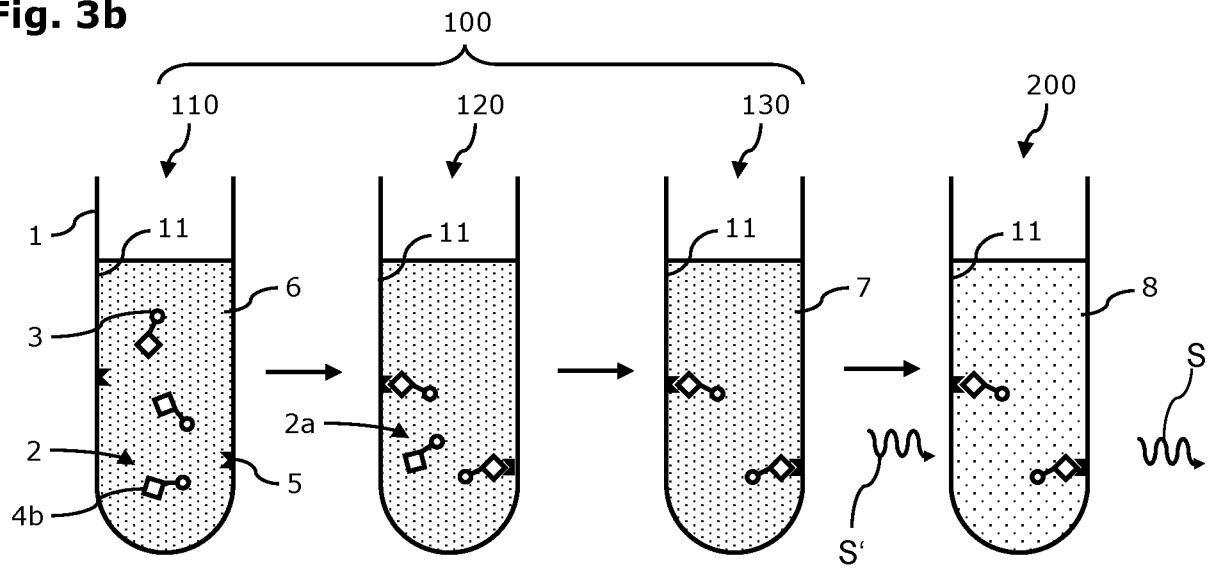
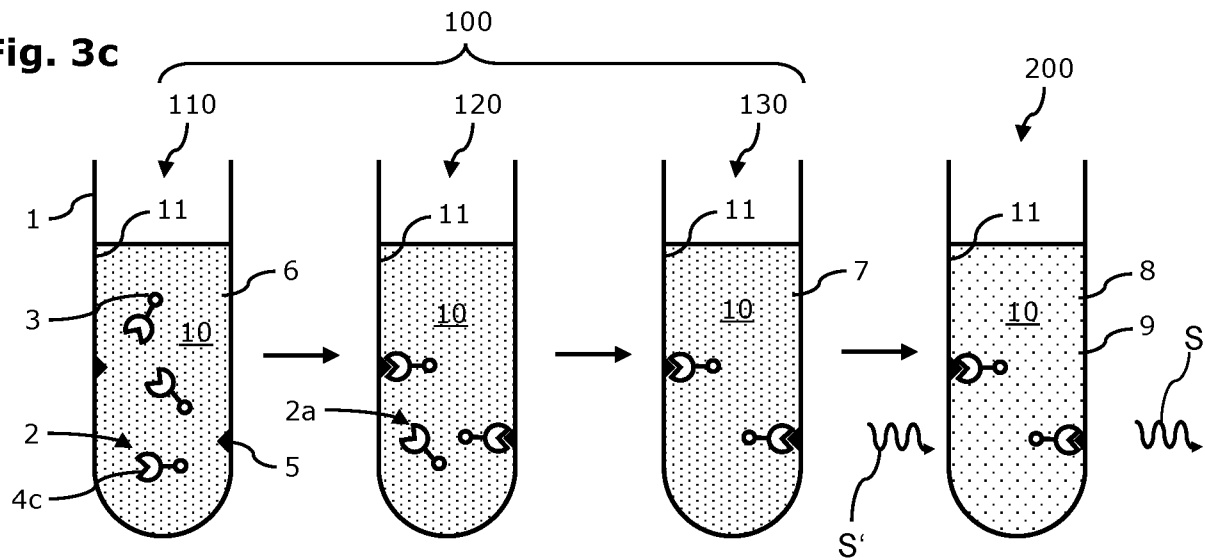
Fig. 3b**Fig. 3c**

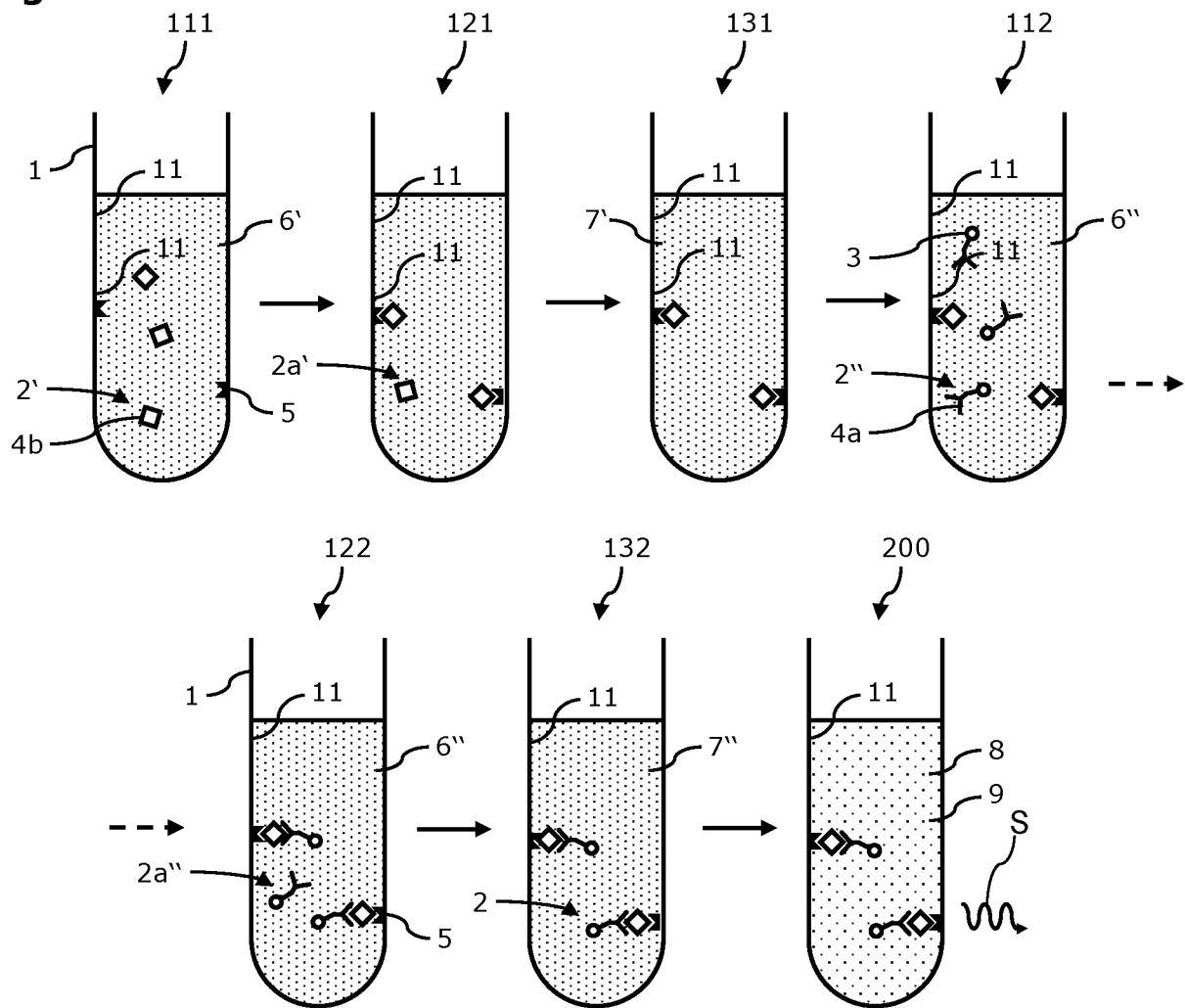
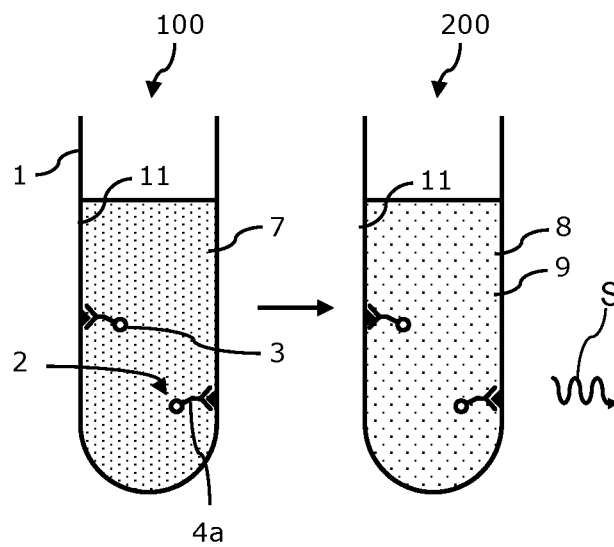
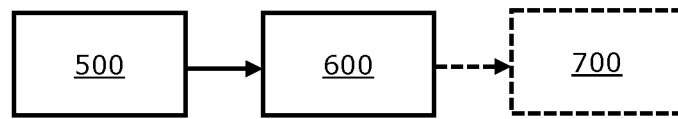
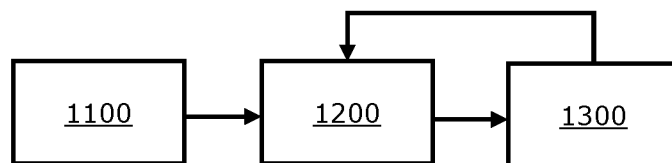
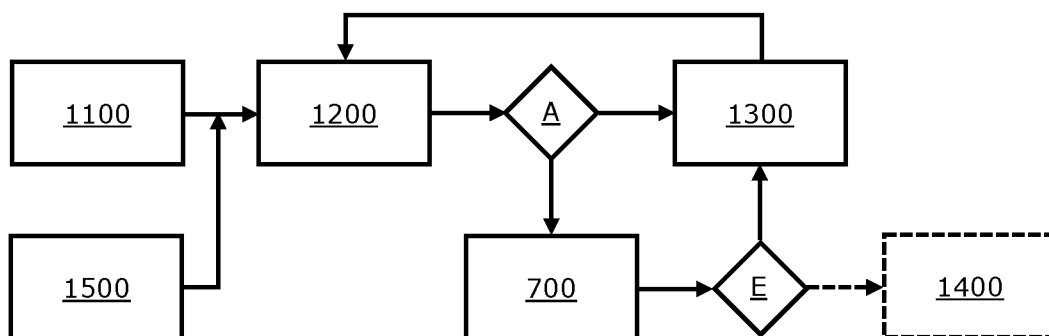
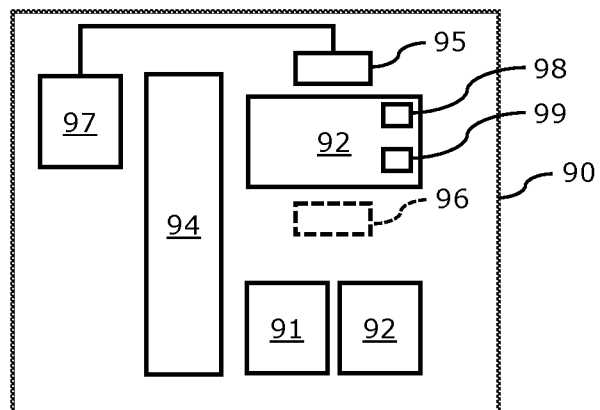
Fig. 4**Fig. 5**

Fig. 6**Fig. 7****Fig. 8****Fig. 9**

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
G01N 33/543 (2006.01); **G01N 35/04** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
G01N 33/543 (2013.01); **G01N 35/04** (2016.05); **G01N 2035/0437** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
 G01N

Konsultierte Online-Datenbank:
 WPI, EPODOC, Pubmed

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 10.11.2023 eingereichten Ansprüchen 1-29 erstellt.

Kategorie ^{*)}	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	JP S6333662 A (SHIMADZU CORP) 13. Februar 1988 (13.02.1988). . (Zusammenfassung und Übersetzung) [online abgerufen am 25.04.2024] Aus der Datenbank: TXPMTJEA / EPO	15
A	Ansprüche Ganzes Dokument	1-14, 16- 29
X	EP 2988133 A1 (HITACHI HIGH TECH CORP [JP]) 24. Februar 2016 (24.02.2016)	15
A	Ansprüche, [0058]-[0059] Ganzes Dokument	1-14, 16- 29
Datum der Beendigung der Recherche: 10.07.2024		
Seite 1 von 1		Prüfer(in): GÖRNER Wolfram

^{*)} Kategorien der angeführten Dokumente:

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

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.
- P** Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein „älteres Recht“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette (1) für eine Durchführung eines oder mehrerer heterogener Immunoassays, in einem automatischen Analysator (90), wobei die Küvette (1) einen Innenraum (10) zur Aufnahme von Flüssigkeit aufweist und das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - A. Bereitstellen (100) einer vorzubereitenden Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90) mit zumindest einem Teststoff (2) im Innenraum (10) der Küvette (1), wobei der zumindest eine Teststoff (2) einen Marker (3) umfasst und an einer Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), insbesondere in Abhängigkeit einer Beschaffenheit der Oberfläche (11), immobilisiert;
 - B. Erzeugen (200) eines Signals (S) mittels des Markers (3), wobei das Signal (S) mit einer Menge an Teststoff (2) korreliert, welcher an der Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1) gebunden ist;
 - C. Detektieren (300) des Signals (S) mittels einer Detektionseinheit (95) des Analysators (90) und Übermitteln des detektierten Signals (S) an eine Auswerteeinheit;
 - D. Auswerten (400) des Signals (S) mittels der Auswerteeinheit, wobei eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung bei einem heterogenen Immunoassay basierend auf dem Signal (S) beurteilt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teststoff (2) des zumindest einen Teststoffes (2) ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend
 - eine Verbindung aufweisend ein Antigen (4b) und einen Marker (3),
 - eine Verbindung aufweisend einen Antikörper (4a) und einen Marker (3),
 - ein Antigen (4b) und eine Verbindung aufweisend einen Antikörper (4b) und einen Marker (3),
 - eine Verbindung aufweisend einen Analyten, einen Antikörper (4a) und einen Marker (3).
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Schritt B) zumindest eine Messflüssigkeit (9) in die Küvette (1) eingebracht wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) eine Komponente umfasst, welche zumindest mit einem in der Messflüssigkeit (9) vorliegenden Reagenz (8) reagiert, um das Signal (S) zu erzeugen.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) ein Enzym umfasst und die Messlösung (9) ein Enzymsubstrat aufweist, welches in Anwesenheit des Enzyms zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt wird, wobei eine optische Eigenschaft des Enzymsubstrats oder des Reaktionsprodukts verwendet wird, um das Signal (S) zu erzeugen.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker (3) optisch anregbare Luminophore umfasst, und im Schritt B) ein Messstrahl (S') in den Innenraum (10), der Küvette (1) geleitet wird, wobei der Messstrahl (S') mit den Luminophoren interagiert, wonach das Signal (S) in Form einer optischen Emission, insbesondere einer Fluoreszenz- oder Phosphoreszenzemission, erzeugt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für verschiedene Assayspezifikationen jeweils ein spezifischer Schwellenwert für eine Signalintensität des Signals (S) vorgegeben, die Signalintensität mit den spezifischen Schwellenwerten verglichen und die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung für einen heterogenen Immunoassay gemäß der jeweiligen Assayspezifikation
 - als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite, insbesondere unterhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt, und
 - als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des für die jeweilige Assayspezifikation spezifischen Schwellenwertes liegt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein, insbesondere von einer Assayspezifikation, unabhängiger Schwellenwert für die Signalintensität des Signals (S) vorgegeben, die Signalintensität mit dem unabhängigen Schwellenwert verglichen und die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung für einen heterogenen Immunoassay

- als positiv beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer ersten Seite des unspezifischen Schwellenwertes, insbesondere unterhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt, und
 - als negativ beurteilt wird, wenn die Signalintensität auf einer zweiten Seite, insbesondere oberhalb, des unabhängigen Schwellenwertes liegt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Signal (S) eine optische Strahlung und die Detektionseinheit einen optischen Sensor umfasst.
 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Bereitstellen (100) im Schritt A) folgende Schritte umfasst:
 - i) Einbringen (110) des zumindest einen Teststoffes (2) in den Innenraum (10) der Küvette (1) über zumindest eine Trägerflüssigkeit (6);
 - ii) Inkubieren (120) des Teststoffes (2) für eine vorbestimmte Einwirkdauer im Innenraum der Küvette (1), wobei zumindest ein Teil des Teststoffs (2), insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche (11) des Innenraums (10) der Küvette (1), an dieser immobilisiert;
 - iii) Waschen (130) der Küvette (1), wobei die zumindest eine Trägerflüssigkeit (6), insbesondere mit einem nicht immobilisierten Teststoff (2a), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer Waschflüssigkeit (7) gespült wird.
 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Bereitstellen (100) im Schritt A) folgende Schritte umfasst:
 - (1) Einbringen (111) eines ersten Teststoffes (2') in den Innenraum (10) der Küvette (1) über eine erste Trägerflüssigkeit (6');
 - (2) Inkubieren (121) des ersten Teststoffes (2') im Innenraum (10) der Küvette (1) für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des ersten Teststoffes (2'), insbesondere in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Oberfläche (11), an dieser immobilisiert;
 - (3) Waschen (131) der Küvette (1), wobei die erste Trägerflüssigkeit (6'), insbesondere mit einem nicht immobilisierten ersten Teststoff (2a'), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer ersten Waschflüssigkeit (7') gespült wird;

- (4) Einbringen (112) eines zweiten Teststoffes (2'') über eine zweite Trägerflüssigkeit (6'');
 - (5) Inkubieren (121) des zweiten Teststoffes (2'') im Innenraum (10) der Küvette (1) für eine vorbestimmte Einwirkdauer, wobei zumindest ein Teil des zweiten Teststoffes (2'') an den ersten Teststoff (2') bindet, um einen Teststoff (2) des zumindest einen Teststoffes (2) zu bilden;
 - (6) Waschen (132) der Küvette (1), wobei die zweite Trägerflüssigkeit (6''), insbesondere mit einem ungebundenen zweiten Teststoff (2a''), aus dieser entnommen und deren Innenraum (10) vorzugsweise zumindest einmal mit einer zweiten Waschflüssigkeit (7'') gespült wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teststoff (2') ein Antigen (4b) ist, welches insbesondere in der Folge mittels eines heterogenen Immunoassays bestimmt werden soll.
 13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Teststoff (2'') ein, insbesondere mit einem Marker (3) versehener, Antikörper (4a) ist.
 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die beim Bereitstellen (100) bereitgestellte Küvette (1) eine unbenutzte Küvette (1) ist oder zuvor für einen heterogenen Immunoassay verwendet wurde.
 15. Verfahren zur Vorbereitung einer Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90), wobei die Küvette (1) zur Durchführung einer Vielzahl von heterogenen Immunoassays verwendet wird, umfassend die Schritte:
 - i. Bereitstellen (500) einer Küvette (1) zur Aufnahme einer flüssigen Probe im Analysator (90);
 - ii. Reinigen (600) der Küvette (1) mittels einer Küvettenreinigungseinheit (98) des Analysators (90), wobei das Reinigen zumindest einen Reinigungsschritt umfasst, in welchem ein Innenraum (10) der Küvette (1) mit einer Reinigungsflüssigkeit gespült wird.
 16. Verfahren nach Anspruch 15 ferner umfassend die Schritte:
 - Durchführen (700) eines Verfahrens zur Vorbereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, nach dem Reinigen der Küvette (1) und/oder

- Bereitstellen der gereinigten Küvette (1) für zumindest einen weiteren heterogenen Immunoassay.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, bei dem die verwendete Reinigungsflüssigkeit zumindest ein Reinigungsmittel aufweist, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe umfassend pH-Puffer, Detergens, Enzym, polares Lösungsmittel, Phosphatpuffer, Tensid und dergleichen.
 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Reinigungsschritt einen Reinigungsschritt umfasst, wobei die verwendete Reinigungsflüssigkeit eine saure Lösung oder eine alkalische Lösung umfasst.
 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass ein Material der Küvette (1) einen Kunststoff, insbesondere ein Polymethylmethacrylat, umfasst.
 20. Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, umfassend die Schritte:
 - a) Bereitstellen (1100) einer Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90);
 - b) Durchführen (1200) eines ersten heterogenen Immunoassays, wobei eine zu analysierende Probe im Innenraum (10) der Küvette (1) bereitgestellt wird;
 - c) Vorbereitung (1300) der Küvette (1) gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19;
 - d) Durchführen eines zweiten heterogenen Immunoassays, wobei eine weitere zu analysierende Probe im Innenraum (10) der Küvette (1) bereitgestellt wird.
 21. Verfahren zur Analyse biologischer Proben mittels heterogener Immunoassays, wobei eine Küvette (1) in einem automatischen Analysator (90) bereitgestellt wird, mehrere heterogene Immunoassays nacheinander in dieser durchgeführt werden und die Küvette (1) zwischen zwei aufeinanderfolgenden heterogenen Immunoassays, insbesondere gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, gereinigt wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

- X) Vorgeben eines Testintervalls mittels einer Recheneinheit (97);
 - Y) Verwendbarkeitstestung der Küvette (1) nach Ablauf des Testintervalls, wobei die Küvette (1) für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays
 - freigegeben wird, wenn eine Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als positiv bewertet wird und
 - gesperrt wird, wenn die Eignung der Küvette (1) für eine Verwendung in einem heterogenen Immunoassay als negativ bewertet wird.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 durchgeführt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendbarkeitstestung im Schritt Y) gemäß einem Verfahren nach Anspruch 7 durchgeführt wird, wobei die Küvette (1) für die Durchführung von weiteren heterogenen Immunoassays
- für jene Assayspezifikationen freigegeben wird, für welche die Eignung als positiv beurteilt wurde und
 - für jene Assayspezifikationen gesperrt wird, für welche die Eignung als negativ beurteilt wurde.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Testintervall eine Anzahl an heterogenen Immunoassays und/oder einen Zeitraum umfasst.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Testintervall basierend auf zumindest einer vergangenen Verwendbarkeitstestung vorgegeben wird.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass Daten von durchgeführten Verwendbarkeitstestungen auf einem elektronischen Speicher hinterlegt werden und Daten von mehreren Verwendbarkeitstestungen durch die Recheneinheit abgerufen und ausgewertet werden, wobei die Daten mit einer zuletzt durchgeführten Verwendbarkeitstestung verglichen werden und das Testintervall basierend auf diesem Vergleich vorgegeben wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass Daten betreffend mittels der Küvette durchgeführte Analysen, insbesondere betreffend analysierte Proben, der Küvette (1) zugeordnet und als die Küvette (1) betreffende historische Daten in einem elektronischen Speicher hinterlegt werden.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Küvette (1) betreffende historische Daten aus dem elektronischen Speicher durch die Recheneinheit abgerufen und die historischen Daten beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt werden.
29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass historische Daten für eine Vielzahl von Küvetten (1) aus dem elektronischen Speicher abgerufen und mittels der Recheneinheit ausgewertet werden, um eine zu erwartende Lebensdauer für eine Küvette (1) zu ermitteln, wobei die zu erwartende Lebensdauer beim Vorgeben des Testintervalls berücksichtigt wird.

28.10.2024
MT/iv