



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 537 T2 2006.02.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 111 386 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 537.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 126 414.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **05.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 33/558 (2006.01)**

G01N 33/52 (2006.01)

G01N 33/72 (2006.01)

G01N 33/84 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

466637 17.12.1999 US

(73) Patentinhaber:

Bayer Corp., Pittsburgh, Pa., US

(74) Vertreter:

**Köhler, F., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 40723
Hilden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Corey, Paul F., Elkhart, Indiana 46514, US; Pugia,
Michael J., Granger, Indiana 46530, US; Rehm,
Gary E., Elkhart, Indiana 46514, US**

(54) Bezeichnung: **Teststreifen zur Bestimmung eines Analyts in eine flüssige Probe**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einen Teststreifen zur Analyse einer flüssigen Testprobe zur Bestimmung des Vorliegens oder der Konzentration eines besonderen Bestandteils, z.B. eines Analyts. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen verbesserten Teststreifen, umfassend: (a) einen Stützgriff mit (b) einer oder mehreren darauf angeordneten Testunterlagen, wobei die genannte Testunterlage (i) eine Trägermatrix umfasst, die (ii) eine Reagenszusammensetzung mit der Befähigung zur Wechselwirkung mit dem Analyt von Interesse zur Erzeugung einer nachweis- oder messbaren Reaktion aufweist, und (c) einen Infrarot-Farbstoff, der entweder auf dem Trägerstreifen aufgebracht und/oder in eine Testunterlage eingebracht vorliegt. Die verbesserten Teststreifen ergeben einen zuverlässigeren und genaueren Assay für die jeweiligen Bestandteile, weil der Infrarot-Farbstoff gewährleistet, dass die Teststreifen in der Vorrichtung, worin die auf der Testunterlage abgelaufene Reaktion nachgewiesen und gemessen wird, sauber ausgerichtet und angeordnet werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Ein wichtiges Werkzeug zur Analyse fluider Substanzen stellen Diagnose-Teststreifen dar. Diagnose-Teststreifen weisen eine Testunterlage auf, in die ein Reagens mit der Befähigung zur Farbänderung bei Kontakt mit einem vorab festgelegten, in einer Testprobe vorliegenden Bestandteil eingebracht ist. Die Intensität und das Ausmaß der Farbänderung werden in Korrelation zur Konzentration des vorab festgelegten Bestandteils gebracht, der in der Testprobe vorliegt. Das Fehlen einer Farbänderung zeigt an, dass der vorab festgelegte Bestandteil nicht in der Probe vorliegt oder zumindest nur unterhalb nachweisbarer Gehaltsmengen vorhanden ist.

[0003] Diagnose-Teststreifen sind verfügbar, um Blut, Urin und weitere Körperflüssigkeiten bezüglich eines vorab festgelegten Bestandteils zu analysieren. Diagnose-Teststreifen werden auch angewandt, um das Vorliegen und/oder die Konzentration von Bestandteilen in so vielfältigen Flüssigkeiten wie Wasser und Wein zu bestimmen. In den Teststreifen werden unterschiedliche Reagenzien benutzt, um selektiv auf unterschiedliche vorab festgelegte Bestandteile zu reagieren. Demzufolge sind Teststreifen verfügbar, um verschiedene Bestandteile zu analysieren, wie diejenigen, die beispielsweise in Urin vorgefunden werden. Die Urin-Assayergebnisse erlauben es dem medizinischen Personal, verschiedene Krankheitszustände zu diagnostizieren und eine saubere Therapie zu erstellen.

[0004] Dabei ist es wichtig, die Konzentration einer unbekannt Substanz oder eines Analyts in einer Testprobe genau zu messen, weil eine ungenaue Messung zu einer fehlerhaften Deutung und Auswertung der Testergebnisse führen kann. Die auf dem einschlägigen Gebiet tätigen Forscher richten daher kontinuierlich ihre Bestrebungen sowohl auf Teststreifen, in denen das Auftreten falscher positiver wie auch falscher negativer Assayergebnisse eliminiert oder zumindest minimiert ist, als auch auf Nachweisvorrichtungen, in denen die Farbe des Teststreifens so genau bestimmt wird, dass die Farbänderung des Streifens sauber mit der Konzentration der unbekannt Substanz oder des Analyts in der Testprobe korrelierbar ist.

[0005] Bei einer typischen Analyse unter Verwendung von Teststreifen wird der Teststreifen in eine Testprobe (wie Urin) getaucht. Überschüssige Testprobe wird aus dem Teststreifen gelöscht, und die Testunterlage wird bezüglich einer Farbänderung untersucht. Die Farbänderung des Teststreifens kann durch einfache Betrachtung mit dem menschlichen Auge bestimmt werden, wobei ein Vergleich der Farbänderung mit einer standardisierten Karte die Korrelation der Farbänderung zu einer unbekannt oder einer Analyt-Konzentration erlaubt.

[0006] Eine derartige visuelle Betrachtung eignet sich für einige Assayverfahren, andere Assayverfahren benötigen aber ein ausgeklügelteres Nachweis- und Messverfahren. Daher wird für verschiedene weitere Assayverfahren, die unter Anwendung eines Teststreifens durchgeführt werden, eine Nachweisvorrichtung, wie ein Spektrofotometer, angewandt, um die Farbänderung aus dem Kontakt des Teststreifens mit einer Testprobe nachzuweisen und zu messen. Bei einer Urinanalyse wird mit einem herkömmlichen Spektrofotometer die Farbänderung bestimmt, die sich aus der Aufbringung einer Urinprobe auf eine Testunterlage ergibt. Der Teststreifen wird dann an einem bezeichneten Ort in das Spektrofotometer gelegt, und es wird ein Startknopf gedrückt, der das Spektrofotometer zur automatischen Auswertung des Reagensstreifens betätigt. Das Spektrofotometer beleuchtet die Unterlage und nimmt eine Anzahl von Reflexionsablesungen aus der Unterlage vor, wobei jeder abgelesene Wert eine Größe aufweist, die sich auf eine unterschiedliche Wellenlänge des sichtbaren Lichts bezieht. Die Farbe der Testunterlage wird dann aus den relativen Größen von roten, grünen und blauen

Reflexionssignalen ermittelt.

[0007] Herkömmliche Spektrofotometer können genutzt werden, um mehrere unterschiedliche Urinanalyse-tests durch Anwendung eines Teststreifens, worauf mehrere unterschiedliche Reagensunterlagen vorliegen, gleichzeitig durchzuführen. Ein solcher Reagensstreifen, wie MULTISTIX[®], verfügbar von Bayer Corporation, Elkhart, IN, kann 10 verschiedene Reagensunterlagen zur Analyse von 10 verschiedenen Analyten aufweisen. Jede Reagensunterlage enthält ein unterschiedliches Reagens, das zu einer Farbänderung in Reaktion auf das Vorliegen eines unterschiedlichen Bestandteils in Urin, wie von Leukozyten (weißen Blutkörperzellen) oder von roten Blutkörperzellen, führt.

[0008] Beispielsweise ist ein Spektrofotometer angewandt worden, um das Vorliegen roter Blutkörperzellen in einer Urinprobe nachzuweisen. Die im Urin vorhandenen roten Blutkörperzellen reagieren mit dem in eine Testunterlage eingebrachten Reagens, um zu verursachen, dass sich die Testunterlage bis zu einem Grad verfärbt, der auf die Konzentration der roten Blutkörperzellen in der Urinprobe bezogen wird. In der Gegenwart einer relativ großen Konzentration roter Blutkörperzellen verfärbt sich die Testunterlage von gelb nach dunkelgrün.

[0009] Wie oben festgestellt, wird in einem herkömmlichen Reflexionsspektrofotometer die Konzentration der roten Blutkörperzellen in Urin dadurch nachgewiesen, dass die Testunterlagen beleuchtet und, über einen herkömmlichen Reflexionsdetektor, die Menge des aus der Testunterlage empfangenen, d.h. reflektierten, Lichts nachgewiesen werden. Das reflektierte Licht wird auf die Farbe der Reagensunterlage bezogen. Bezogen auf die Größe des vom Reflexionsdetektor erzeugten Reflexionssignals, ordnet das Spektroskop die Urinprobe einer aus mehreren Kategorien zu, z.B. einer ersten Kategorie, entsprechend keinem Blut (negativ), einer zweiten Kategorie, entsprechend einer Spurenkonzentration (lysiert oder intakt), einer dritten Kategorie, entsprechend einer kleinen Blutkonzentration, einer vierten Kategorie, entsprechend einer mittleren Blutkonzentration, und einer fünften Kategorie, entsprechend einer hohen Blutkonzentration. Aus dem Assayergebnis werden eine Diagnose gestellt und ein Behandlungsregimen daraus abgeleitet und durchgeführt.

[0010] Herkömmliche Spektrofotometer sind in EP 0 806 662 A2, US 5,304,468, US 5,515,170, WO 98/41 868, JP 11 161 172 und in WO 00/29 831 offenbart.

[0011] EP 0 806 662 A2 offenbart eine Vorrichtung zur Bestimmung von okkultem Blut in Urin mit Teststreifen und IR-Reflexionsmessungen. Die Vorrichtung weist ein Tablett mit einem Zentralkanal zur Anordnung des Streifens auf.

[0012] US 5,304,968 offenbart ein Teststreifen-System zur Messung von Glucose in Blut mit VIS-Reflexionsmessungen. Der Teststreifen umfasst einen VIS-Farbstoff, der bei 700 nm durchsichtig ist, um Interferenzkorrekturen wegen des Hämatokrit-Gehalts und des Sauerstoffbeladungsfaktors zu ermöglichen. Die korrekte Positionierung des Streifens in der Messvorrichtung wird mittels einer Kerbe in der Mitte des Streifens bewerkstelligt.

[0013] US 5,515,170 offenbart eine Vorrichtung, umfassend einen Laufweg zur Aufnahme eines Streifens zur Bestimmung des Vorliegens oder der Menge eines Analyts. Der Laufweg weist eine Serpentinform auf, um den Streifen in einer Richtung gegen eine optische Öffnung in der Laufwegwand zu halten, wodurch gewährleistet wird, dass eine konstante optische Ablesung erhältlich ist.

[0014] WO 98/41 868 offenbart die Verwendung von mit einem IR-Farbstoff überzogenen Partikeln zur Durchführung von Agglutinationsassayverfahren, wobei Interferenzen durch das Vorliegen von mit Sauerstoff beladenem Vollblut in der Probe vermieden werden.

[0015] Das Abstract von JP 11 161 172 offenbart die Verwendung von IR-Farbstoffen, die im VIS durchsichtig sind, um verborgene Markierungen herzustellen.

[0016] WO 00/29 831 offenbart einen Teststreifen zum Nachweis eines Analyts in einer Probe durch IR-Messungen, wobei der Streifen 1 Testunterlage aufweist, die eine bioaktive Substanz und mit einem IR-Farbstoff überzogene Partikel umfasst. WO 00/29 831 ist erst nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht worden und stellt daher lediglich einen Stand der Technik unter Artikel 54(3) EPÜ dar und ist zur Beurteilung des zum vorliegenden Anmeldungsgegenstand führenden erfinderischen Schritts nicht relevant.

[0017] Weder Mittel noch Maßnahmen, die zur Überprüfung der Genauigkeit der Ausrichtung und/oder An-

ordnung von Teststreifen mit den Optik-Teilen in Messvorrichtungen herangezogen und/oder angewandt werden könnten, sind im oben diskutierten Stand der Technik offenbart.

[0018] Ein Problem im Zusammenhang mit der Anwendung eines Spektrofotometers zur Messung oder Ablesung der Farbänderung einer Testunterlage betrifft einen ungenauen Assay oder ein falsches Negativ-Assay-ergebnis, welche einer unsauberer Ausrichtung und Anordnung des Teststreifens im Spektrofotometer zuzuschreiben sind. Typischerweise macht eine Nachweisvorrichtung einen Typ zur optischen Positionierung oder Eichung relativ zur Position des Teststreifens erforderlich, der von der Nachweisvorrichtung abgelesen wird. Die optische Positionierung des Teststreifens wird derzeit bewerkstelligt durch:

- (1) Steuerung der körperlichen Position des Streifens entweder durch Anbringen des Streifens an einer Walze, die den Streifen in einer Spur absteckt, oder durch Bewegen des Streifens entlang Schienen und/oder
- (2) durch einen Prüfcheck bezüglich vorbestimmter Reagenzien durch Messung einer sichtbaren Farbe.

[0019] Der Hauptnachteil bei den obigen Lösungsansätzen beruht darauf, dass man sich auf medizinisches Laborpersonal oder die Instrumentenmechanik zu verlassen hat, um den Teststreifen bezüglich der Optik-Teile der Nachweisvorrichtung genau in Stellung zu bringen. Diese Vorgehensweisen sind nicht sicher vor einem Versagen, und Fehlausrichtungen treten relativ häufig auf. Solche Fehlausrichtungen führen zu fehlerhaften Analyt-Assays, werden aber als Assayfehler weder erkannt noch angegeben.

[0020] Verlässt man sich alleiniglich auf das Laborpersonal oder die Instrumentenmechanik ohne einen vor einem Versagen sicheren Mechanismus zur sauberen Ausrichtung des Teststreifens in der Testvorrichtung, kann dies zu mehr als 1 von 100 Streifen führen, die inkorrekt abgelesen werden. Die Überprüfung der Unterlage bezüglich einer sichtbaren Farbe steigert die Zuverlässigkeit, aber es wird die Messung der Farbe der Unterlage eingeschränkt, die einem Reagens zugeordnet werden kann, dessen Farbe von der in einem Specimen vorhandenen Analyt-Menge abhängig ist. Beispielsweise muss eine 5,08 mm (0,200 inch) breite Testunterlage um mehr als 2,794 mm (0,110 inch) fehlgeordnet sein, bevor der vor einem Versagen sichere Mechanismus betätigt wird und die Nachweisvorrichtung den Teststreifen zurückweist, d.h., die Farbe des Streifens nicht misst, bis der Streifen sauer ausgerichtet wird. Ferner treten, wie dargestellt in der folgenden Tabelle 1, falsche Ergebnisse bei einer Fehlpositionierung von so wenig wie 1,1397 mm (0,055 inch) auf.

[0021] Die Genauigkeit der Assayverfahren kann ferner durch Anbringen der Teststreifen an fixierten Positionen auf einem Teststreifenträger vor dem Ablesen des Streifens in der Nachweisvorrichtung verbessert werden.

[0022] Allerdings wird durch diese Verfahrensweise die Befähigung der Vorrichtung zur Handhabung einer Vielzahl unterschiedlicher Typen von Teststreifen herabgesetzt, weshalb diese Maßnahme nur in Vorrichtungen wirtschaftlich ist, in denen hohe Volumina identischer Typen von Teststreifen abgelesen werden.

Tabelle 1

Auswirkung einer Fehlanordnung des Streifens im Spektrofotometer 1)						
Analyt	Erwartetes Ergebnis	Beobachtetes Ergebnis	Beobachtetes Ergebnis	Beobachtetes Ergebnis	Beobachtetes Ergebnis	Beobachtetes Ergebnis
Glucose	100 mg/dL 2)	100 mg/dl	100 mg/dl	100 mg/dL	0 mg/dL	0 mg/dL
Keton	Spurenmenge 15 mg/dL 40 mg/dL	Spurenmenge 15 mg/dL NM	0 mg/dL 15 mg/dL NM	NM 15 mg/dL NM	0 mg/dL 0 mg/dL	0 mg/dL 0 mg/dL 0 mg/dL
Protein	Spurenmenge 30 mg/dL 300 mg/dL	Spurenmenge NM 300 mg/dL	0 mg/dL NM 300 mg/dL	NM NM 100 mg/dL	0 mg/dL NM NM	0 mg/dL 0 mg/dL 0 mg/dL
Urobilinogen	1,0 mg/dL	1,0 mg/dL	0,2 mg/dL	0,2 mg/dL	NM	0,2 mg/dL
Bilirubin	Klein	Klein	0 mg/dL	0 mg/dL	NM	0 mg/dL
Streifen 3)	0" inch	(0,05")	(0,06")	(0,07")	(0,08")	(0,10")
Fehlanordnung (in inches)	0 mm	1,27 mm	1,524 mm	1,778 mm	2,032 mm	2,54 mm

¹⁾Das Spektrofotometer war ein CLINITEK® 50, verfügbar von Bayer Corporation, Elkhart, IN, wobei man sich darauf verlassen muss, dass der Anwender die Testprobe in einer Spur ausrichtet und die Überprüfung der Unterlage bezüglich einer sichtbaren Farbe als Sicherheitscheck vor einem Versagen anwendet und nutzt. Keine Streifen wurden bei diesem Test vom Prüfcheck der Position der Unterlage zurückgewiesen;

²⁾mg/dL ist Milligramm pro Deziliter;

³⁾die Streifen waren 5,08 mm (0,200 inch) breit; und

⁴⁾NM = nicht gemessen

[0023] Die in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse belegen, dass ein Streifen um bis zu 2,799 mm (0,110 inch) fehlgeordnet sein kann und immer noch nicht von den Positionsprüfchecks zurückgewiesen wird, die in der Nachweisvorrichtung zur Anwendung gelangen. Bei einer Fehlpositionierung um größer als 1,397 mm (0,055 inch) wurden einige Nieder-Niveau-Positiv-Assays als falsche Negativ-Ergebnisse angegeben. Bei einer Fehlpositionierung um 2,794 mm (0,110 inch) wurden fast alle Assays, sogar bei gemäßigten positiven Gehaltsmengen, als falsche Negativ-Ergebnisse angegeben. In der derzeitigen Positionierverfahrensweise gelangt die inhärente Farbe der Testunterlagen als Prüfcheckmaßnahme zur Anwendung, die entsprechende Empfindlichkeit ist aber sehr niedrig, weil eine große Toleranz wegen Unterschieden bei der Reagensaktivität bei variierenden positiven Analyt-Gehaltsmengen benötigt wird. Die vorliegende Erfindung ist auf die Überwindung des Problems einer Fehlausrichtung eines Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung sowie auf die Bereitstellung eines genaueren Teststreifen-Assay gerichtet.

Zusammenfassung der Erfindung

[0024] Die vorliegende Erfindung ist auf einen verbesserten Trockenphase-Teststreifen zur Analyse einer Testprobe bezüglich eines vorbestimmten Analyts gerichtet. Insbesondere ist die vorliegende Erfindung auf einen Trockenphase-Teststreifen gerichtet, wobei eine saubere Anordnung und/oder Ausrichtung des Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung, wie in einem Spektrofotometer, gewährleistet werden.

[0025] Die verbesserten Teststreifen beinhalten einen Infrarot (IR)-Farbstoff an einer vorbestimmten Position oder einem entsprechenden Ort auf dem Teststreifen. Die Nachweisvorrichtung muss den IR-Farbstoff für den

Teststreifen nachweisen, um diesen sauber auszurichten. Die Nachweisvorrichtung liest daher den Teststreifen an der vorbestimmten Position bezüglich einer Reflexion ab. Der IR-Farbstoff absorbiert Energie im IR-Bereich. Ist daher die Reflexion zu hoch (d.h., liegt kein IR-Farbstoff vor, um Energie um absorbieren), ist der Streifen fehlergerichtet, und der Teststreifen wird zurückgewiesen. Nach sauberer Ausrichtung wird der Teststreifen durch die Nachweisvorrichtung abgelesen, und es ist ein genauer Analyt-Assay gegeben.

[0026] In einer Ausführungsform der Erfindung wird der IR-Farbstoff auf eine Oberfläche des Stützgriffs des Teststreifens aufgebracht. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der IR-Farbstoff in einer Testunterlage des Streifens entweder zusammen mit dem Assay-Reagens oder getrennt vom Assay-Reagens enthalten.

[0027] Das Vorliegen des IR-Farbstoffes auf dem Teststreifen gewährleistet die saubere Ausrichtung des Teststreifens in der Nachweisvorrichtung, so dass eine Fehlanordnung des Streifens um ca. 1,27 mm (0,050 inch) oder mehr dazu führt, dass die Nachweisvorrichtung den Teststreifen zurückweist. Der Teststreifen wird dann erneut in Position gebracht, um einen genauen Assay des Teststreifens zu ergeben. Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beruht daher darauf, dass ein Verfahren zur Beseitigung oder Absenkung der Häufigkeit einer Fehlanordnung des Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung bis zu einem solchen Ausmaß angegeben und zur Verfügung gestellt wird, dass der Teststreifen ein vor einem Versagen sicheres System zum Nachweis der Farbänderung einer Testunterlagen auf dem Teststreifen ergibt.

[0028] Die obigen und weiteren Gesichtspunkte, Vorteile und neuen Merkmale der vorliegenden Erfindung werden aus der nun folgenden detaillierten Beschreibung bevorzugter Ausgestaltungen noch deutlicher erkennbar, mit denen die gesteigerte Assayzuverlässigkeit und -genauigkeit dargestellt werden, die sich durch die vorliegenden Teststreifen wegen der sauberen Ausrichtung des Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung ergeben.

Kurze Beschreibung der Zeichnung

[0029] [Fig. 1](#) ist eine Draufsicht einer Ausgestaltung des Teststreifens der vorliegenden Erfindung.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausgestaltungen

[0030] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein quantitativer Assay für einen oder mehrere vorbestimmte Bestandteile in einer flüssigen Testprobe, wie Urin, durchgeführt, wobei ein Trockenphase-Teststreifen angewandt wird, der umfasst: (a) einen Stützgriff mit darauf angeordneter (b) einer oder mehreren Testunterlagen, umfassend eine Indikator-Reagenszusammensetzung, mit der eine geeignete Trägermatrix beaufschlagt ist. Der Teststreifen weist auch einen IR-Farbstoff an einem spezifischen, vorbestimmten Ort auf dem Streifen auf. Durch Anwendung eines Teststreifens, der den IR-Farbstoff aufweist, kann der Teststreifen bezüglich seiner korrekten Positionierung in einer Nachweisvorrichtung messend verfolgt und überwacht werden, die zum Nachweis und zur Messung der Farbänderung einer Testunterlage in Reaktion auf einen Analyt zum Einsatz gelangt.

[0031] Die saubere Ausrichtung des Teststreifens in der Nachweisvorrichtung führt zu einem genaueren und verlässlicheren Analyt-Assay. Gemäß einem wichtigen Merkmal der vorliegenden Erfindung weist, falls der Teststreifen nicht sauber in der Nachweisvorrichtung ausgerichtet ist, die Vorrichtung den Teststreifen zurück, und es wird keine Messung durchgeführt, bis der Teststreifen sauber in der Vorrichtung ausgerichtet ist. Demzufolge wird das Auftreten falscher Negativ-Assayergebnisse im Wesentlichen verringert oder sogar eliminiert, wodurch ein verlässlicherer Assay bereitgestellt wird. Die Genauigkeit des Assay wird auch deshalb verbessert, weil die Testunterlage sauber im optischen Laufweg der Nachweisvorrichtung angeordnet wird, was verbesserte Reflexionsmessungen ergibt.

[0032] Ein zuverlässiger Analyt-Assay, der mit dem vorliegenden Teststreifen bereitgestellt wird, kann entweder vom Arzt als Beitrag für die Diagnose einer Krankheit oder Bedingung oder vom Arzt oder einer Einzelperson zu Hause als Beitrag durchgeführt werden, um den Verlauf einer medizinischen Behandlung der Krankheit oder Bedingung messend zu verfolgen und zu überwachen. Ein genauer Assay für einen vorbestimmten Analyt vermag die Verträglichkeit für den Patienten, die Qualität der Versorgung und die Wirksamkeit einer besonderen Therapie messend zu verfolgen und zu überwachen. Daher kann, gemäß der vorliegenden Erfindung, die Konzentration eines Analyts in einer physiologischen Flüssigkeit, wie in Urin oder Blut, in hinreichenden Zeitabständen entweder zu Hause oder in einer Arztpraxis gemessen werden, um eine Krankheit oder Bedingung genau und zuverlässig nachzuweisen oder eine Verbesserung oder Verschlechterung bei der gezielten Be-

handlung der Krankheit nachzuweisen. Ebenso kann das Personal für die Qualitätsüberwachung einen genauen Assay für einen Bestandteil in einer Flüssigkeit wie in Wasser oder Wein unter Anwendung des vorliegenden Teststreifens durchführen.

[0033] Der IR-Farbstoff zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung weist eine starke Absorption im Infrarot-Bereich auf. Die Identität des IR-Farbstoffes ist ansonsten nicht eingeschränkt. Bevorzugten IR-Farbstoffen fehlt die sichtbare Farbe, weil solche Farbstoffe eine nur geringe Tendenz, falls überhaupt, aufweisen, die Messung der Farbänderung des Streifens zu stören, und sie beeinträchtigen demzufolge das Leistungsvermögen des Teststreifens nicht. In den Ausgestaltungen, in denen der IR-Farbstoff in der Testunterlage enthalten ist, beeinflusst der Farbstoff die mit dem Reagens beaufschlagte Testunterlage oder die Wechselwirkung zwischen dem Analyt von Interesse und dem in der Testunterlage vorliegenden Reagens nicht gegenläufig.

[0034] Infrarot (IR)-Strahlung ist derjenige Anteil des elektromagnetischen Spektrums zwischen den sichtbaren und den Mikrowellen-Bereichen. In diesem breiten Bereich ist der Anteil von ca. 700 bis 2500 nm das Nahe-Infrarot (d.h. nahes-IR oder NIR). Der Anteil des elektromagnetischen Spektrums, der für den Menschen sichtbar ist, befindet sich zwischen 400 bis 700 nm. Viele unterschiedliche Klassen von Farbstoffen sind bekannt, die Absorptionen im IR- und insbesondere im NIR-Bereich aufweisen. Unter den IR-Farbstoffen befinden sich Phthalocyanin- und Naphthalocyaninverbindungen, Metallkomplex-Farbstoffe (wie Dithiolen-Metallkomplex-Farbstoffe) sowie die große Klasse von Polymethin-Farbstoffen, einschließlich der Cyanin-Farbstoffe. Weitere Klassen von NIR-Farbstoffen schließen Di- und Triphenylmethan-, Chinin-, bestimmte Azo- und Ladungstransfer- und Ladungsresonanz-Farbstoffe ein. Weitere Farbstoffe sind in J. Fabian, Chem. Rev., 92, S. 1197–1226 (1992) beschrieben und offenbart.

[0035] Ganz allgemein können jeder IR-Farbstoff und besonders jeder NIR-Farbstoff in der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Die Wahl des spezifischen Farbstoffs hängt von dem optischen System, das für dessen Nachweis angewandt wird, von der Kompatibilität mit dem Verfahren, das zu dessen Aufbringung auf den Teststreifen zur Anwendung gelangt, von der Stabilität und den Kosten ab. Ein IR-Farbstoff mit einer starken Absorption im Bereich von 825 bis 855 nm ist bevorzugt. Es ist auch erwünscht, dass dem Farbstoff eine sichtbare Farbe fehlt. Ganz allgemein weist der bevorzugte Farbstoff eine Absorption im sichtbaren Bereich (d.h. von 400 bis 700 nm) von weniger als 20 % der Absorption des Absorptionsmaximum des Farbstoffs im NIR-Bereich auf. Noch bevorzugter beträgt diese sichtbare Absorption weniger als 10 %.

[0036] In der folgenden Tabelle 2 sind nicht-einschränkende Beispiele geeigneter IR-Farbstoffe zusammengestellt. Weitere geeignete IR-Farbstoffe sind dem auf dem einschlägigen Gebiet tätigen Durchschnittsfachmann bekannt. Tabelle 2 enthält auch die IR- und sichtbaren Absorptionsdaten für die aufgelisteten Farbstoffe. Der IR-Farbstoff liegt auf dem Teststreifen in einer Menge von ca. 0,05 bis ca. 0,3 und vorzugsweise von ca. 0,07 bis ca. 0,2 Mikrogramm (μg) pro Streifen vor. Zum Erreichen des vollwertigen Vorteils der vorliegenden Erfindung ist der IR-Farbstoff auf dem Teststreifen in einer Menge von ca. 0,1 bis ca. 0,2 μg /Streifen vorhanden, und zwar entweder auf dem Griff oder beaufschlagt auf einer Testunterlage.

Tabelle 2

Farbstoff	IR-Absorption	Maximale Sichtbare Absorption
1. 5,5'-Dichlor-11-diphenylamino-3,3'-diethyl-10,12-ethylenthiatricarbocyanin-Perchlorat (IR-140) 1)	1,9 bei 0,01 mg/mL THF/MeOH 809 nm	400-570 nm: 0,05 bei 426 nm 570-700 nm: Anstieg auf 0,4 bei 700 nm
2. 3-(5-Carboxypentyl)-2-[2-[3-[[3-(5-carboxypentyl)-1,3-dihydro-1,1-dimethyl-2H-benz[e]indol-2-yliden]ethyliden]-2-(2-sulfoethylthio)-1-cyclohexan-1-yl]ethenyl]1,1-dimethyl-1H-benz[e]indolinium, Inner-Salz (DTO-108) 2)	2,2 bei 0,1 mg/dL THF/MeOH 827 nm	Maxima: 0,1 bei 465 nm; 0,03 bei 544, 583 nm; Anstieg von 600 bis 700 nm auf 0,2 bei 700 nm
3. 3-(5-Carboxypentyl)-2-[2-[3-[[3-(5-carboxypentyl)-1,3-dihydro-1,1-dimethyl-2H-benz[e]indol-2-yliden]ethyliden]-2-(n-hexylthio)-1-cyclohexen-1-yl]ethenyl]-1,1-dimethyl-1H-benz[e]indolinium, Inner-Salz (DTO-141) 2)	2,2 bei 0,1 mg/dL THF/MeO 827 nm	Maxima: 0,1 bei 465 nm; 0,03 bei 544, 583 nm; Anstieg von 600 bis 700 nm auf 0,2 bei 700 nm
4. Kupfer(II)-5,9,14,18,23,27,32,36-octabutoxy-2,3-naphthalocyanin	1,55 bei 0,1 mg/mL THF/MeOH 840 nm	Maxima von 0,15 bei 465 nm, Anstieg von 650 auf 700 nm (0,1 bei 700 nm)
5. 5,9,14,18,23,27,32,36-Octabutoxy-2,3-naphthalocyanin (kein Metall)	1,75 bei 0,1 mg/mL THF/MeOH 861 nm	Maxima von 0,15 bei 465 nm, Anstieg von 650 bis 700 nm (0,1 bei 700 nm)

mg/mL: Milligramm pro Milliliter

THF: Tetrahydrofuran

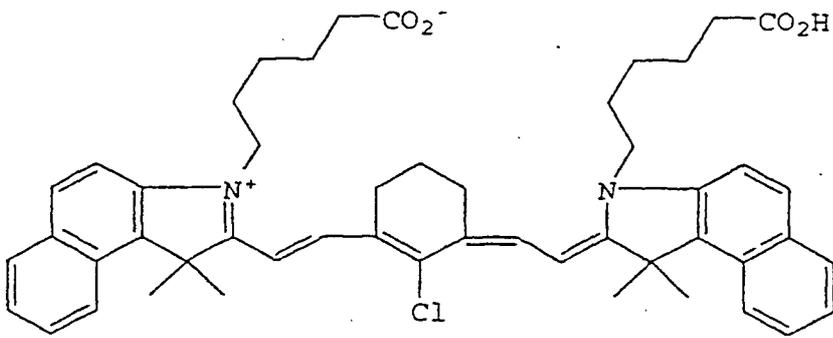
MeOH: Methanol

nm: Nanometer

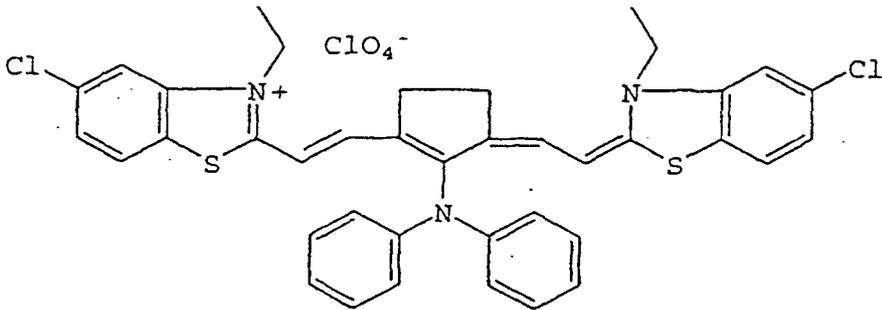
1) Verfügbar von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI;

2) Diese Farbstoffe werden aus der Reaktion zwischen einer von Lee et al. in US 5,453,505 offenbarten Vorstufenverbindung und einem Mercaptoethansulfonsäure-Natriumsalz oder Hexanthiol gemäß dem von Harada et al. in US 5,445,930 offenbarten allgemeinen Verfahren hergestellt. Die Vorstufenverbindung ist aus Chemical Abstract Service (CAS)-Registriernummer [174829-19-7] bekannt.

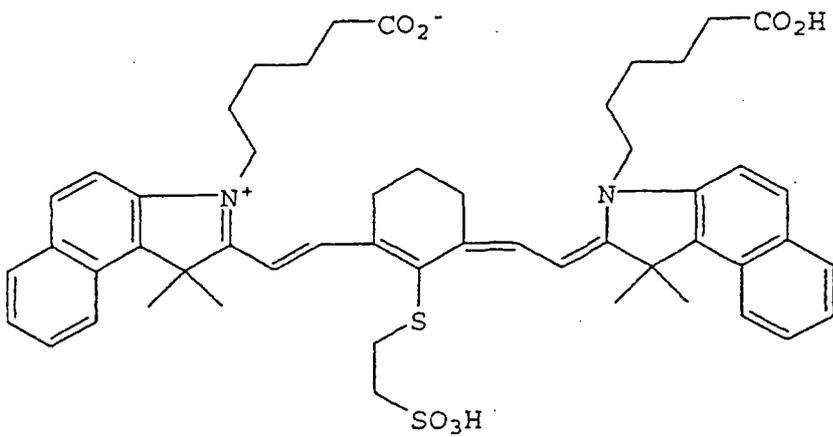
[0037] Die Farbstoffe 1 bis 5 und eine Vorstufenverbindung zu diesen Farbstoffen, d.h. CAS-Registriernr. [174829-19-7], sind wie folgt dargestellt:



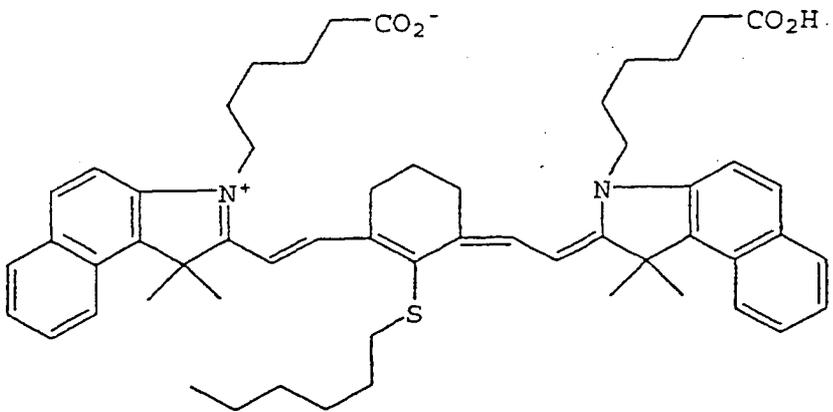
(Vorstufe)



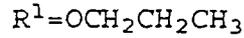
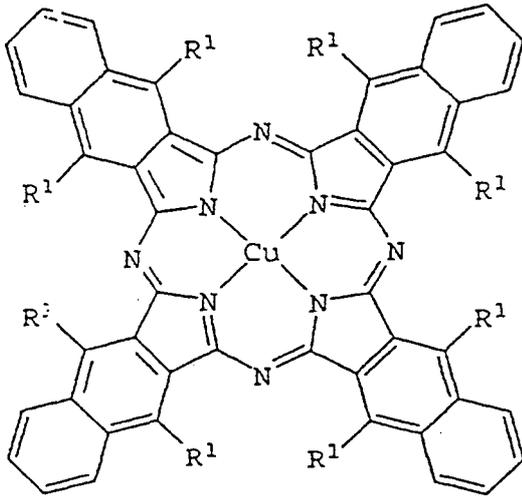
(Farbstoff 1)



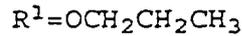
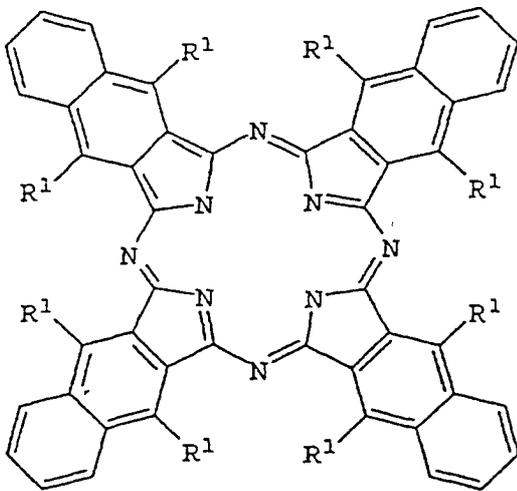
(Farbstoff 2)



(Farbstoff 3)



(Farbstoff 4)



(Farbstoff 5)

[0038] Jeder in Tabelle 2 aufgelistete Farbstoff 1 bis 5 ergibt geeignete und starke IR-Absorptionen. Wie nachfolgend im Detail noch diskutiert wird, wurden die Farbstoffe 1 bis 5 auf den Griff eines Teststreifens aufgebracht oder in eine Testunterlage eingebracht, um einen Teststreifen der vorliegenden Erfindung zu ergeben. Die folgende Tabelle verdeutlicht, dass jeder Farbstoff 1 bis 5 beim Test in einem üblich angewandten, im Handel verfügbaren Spektrofotometer zur Messung der Farbänderung auf einem Teststreifen die Reflexion des Streifens signifikant herabsetzt. Die Verringerung der Reflexion kann durch die Optik-Teile des Spektrofotometers nachgewiesen werden. Wird eine Reflexionsverringerng nicht nachgewiesen, ist der Teststreifen in der Nachweisvorrichtung fehlergerichtet. Der Teststreifen wird dann zurückgewiesen, d.h., er wird nicht analysiert.

Tabelle 2:

Farbstoff	Konzentration/Lösungsmittel, angewandt mit 10 µL/Streifen	Absorption auf CLINITEK 50 ¹⁾)
1	10 mg/50 mL THF ²⁾	48-64 %
2	5 mg/50 mL Wasser/Methanol	44-59 %
3	5 mg/50 mL Wasser/Methanol	44-59 %
4	10 mg/125 mL THF	44-50 %
5	10 mg/125 mL THF	43-50 %
(Kein Farbstoff)	NA ³⁾	79-82 %

¹⁾ Im Handel verfügbare Vorrichtung von Bayer Corp., Elkart, IN;

²⁾ THF = Tetrahydrofuran; und

³⁾ NA = nicht anwendbar

[0039] Ein Teststreifen der vorliegenden Erfindung kann entweder als Einzelunterlage-Teststreifen (zur Analyse von nur einzelnen unbekanntem Substanzen oder Analyten) oder als Mehrfach-Teststreifen (zur gleichzeitigen Analyse mehrerer unbekannter Substanzen oder Analyte) entworfen sein. Für jeden Typ von Teststreifen schließt der Teststreifen einen Stützstreifen oder -griff, der im Normalfall aus einem hydrophoben Kunststoff hergestellt ist, und eine Reagens-Testunterlage aus einer saugfähigen oder nicht-saugfähigen Trägermatrix ein. Der Griff ist aus hydrophoben Materialien, wie aus Celluloseacetat, Polyethylenterephthalat, Polycarbonat oder aus Polystyrol, gebildet. Im Allgemeinen ist die Trägermatrix ein absorbierendes Material, mit dem es ermöglicht ist, dass sich die Testprobe in Reaktion auf Kapillarkräfte durch die Matrix bewegt, um in Kontakt mit dem Reagens zu gelangen und einen Nachweis und messbaren Farbübergang zu erzeugen.

[0040] Die Trägermatrix kann eine Substanz sein, die die Befähigung aufweist, dass die zur Durchführung des Assay von Interesse benötigten chemischen Reagenzien einverleibt werden, solange die Trägermatrix im Wesentlichen inert gegenüber den chemischen Reagenzien und porös und/oder absorbierend gegenüber der flüssigen Testprobe ist. Der Ausdruck "Trägermatrix" bezieht sich entweder auf saug- oder nicht-saugfähige Matrices, die in Wasser und weiteren physiologischen Flüssigkeiten unlöslich sind und ihre strukturelle Integrität beibehalten, wenn sie Wasser und weiteren physiologischen Flüssigkeiten ausgesetzt werden. Geeignete saugfähige Matrices schließen Filterpapier, Schwammmaterialien, Cellulose, Holz, gewebte und Vlies-Stoffe und dgl. ein. Nicht-saugfähige Matrices schließen Glasfaser, polymere Filme und vorgeformte oder mikroporöse Membranen ein. Weitere geeignete Trägermatrices schließen hydrophile anorganische Pulver, wie Silikagel, Aluminiumoxid, Diatomeenerde und dgl., tonartige Substanzen, Tuch, hydrophile natürliche polymere Materialien, insbesondere Cellulose-Material, wie Celluloseperlen, und ganz besonders Faser-haltige Papiere wie Filterpapier oder Chromatografiepapier, synthetische oder modifizierte natürlich vorkommende Polymere, wie Celluloseacetat, Polyvinylchlorid, Polyacrylamid, Polyacrylate, Polyurethane, vernetztes Dextran, Agarose, sowie weitere derartige vernetzte und nicht-vernetzte wasserunlösliche hydrophile Polymere ein. Hydrophobe und nicht-absorptive Substanzen eignen sich nicht zur Verwendung als die Trägermatrix der vorliegenden Erfindung. Die Trägermatrix kann aus unterschiedlichen chemischen Zusammensetzungen oder aus einer Mischung aus chemischen Zusammensetzungen hergestellt sein. Die Matrix kann auch bezüglich der Glätte und Rauigkeit in Kombination mit der Härte und Weichheit schwanken. Allerdings muss, in jedem Fall, die Trägermatrix ein hydrophiles oder absorptives Material einschließen. Die Trägermatrix ist in am meisten vorteilhafter Weise aus saugfähigem Filterpapier oder aus nicht-saugfähigen Polymerfilmen aufgebaut.

[0041] Gemäß einer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung wird der IR-Farbstoff auf einen vorbestimmten Ort auf dem Griff aufgebracht. Beispielsweise kann ein Streifen des IR-Farbstoffs auf den Griff in Nachbarschaft zur Testunterlage eines Einzelunterlage-Teststreifens aufgebracht vorliegen. Im Fall eines Mehrfachunterlage-Teststreifens kann der IR-Farbstoff auf dem Griff als Streifen im Raum zwischen zwei benachbarten Testunterlagen aufgebracht vorliegen.

[0042] Diese Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist in [Fig. 1](#) dargestellt. Insbesondere ist in [Fig. 1](#) ein Mehrfachreagens-Teststreifen **20** veranschaulicht, enthaltend **11** Testunterlagen, die mit 1 bis 11 auf dem Griff

16 durchnummeriert sind. Zwischen jeder Testunterlage liegt ein Raum **12** vor, der den Griff **16** freilegt. Auf dem Griff **16** liegt zwischen und überlappend mit der Testunterlage **1** und der Testunterlage **2** und der Testunterlage **10** und der Testunterlage **11** ein Infrarot-Farbstoff **14** vor.

[0043] Alternativ dazu, kann eine Testunterlage mit dem IR-Farbstoff beaufschlagt sein. Der IR-Farbstoff kann als Komponente der Reagenszusammensetzung aufgebracht werden, oder er kann auf die Testunterlage getrennt vom Reagens aufgebracht werden. Außerdem kann der IR-Farbstoff auf mehr als eine vorbestimmte Position auf dem Teststreifen, wie sowohl auf den Griff als auch auf eine Testunterlage, oder auf 2 Testunterlagen aufgebracht werden und dort vorliegen, um zusätzliche Prüfpunkte zur sauberen Ausrichtung und Anordnung der Testunterlage in der Nachweisvorrichtung zu ergeben.

[0044] Der entstandene Trockenphase-Teststreifen wird gemäß im Stand der Technik gut bekannten Verfahren verwendet. Wie oben dargelegt, wird der Assay für einen vorbestimmten Analyt durchgeführt, wobei die Testprobe mit einem Reagensstreifen in Kontakt gebracht wird. Der Teststreifen kann in die Testprobe getaucht werden, oder es kann die Testprobe auf den Teststreifen getropft werden. Die entstandene Farbänderung der Testunterlage belegt das Vorliegen eines Analyts, und der entstandene Farbübergang kann spektrofotometrisch gemessen werden, um einen quantitativen Assay bzw. eine entsprechende Analyse für die Konzentration eines Analyts in der Testprobe zu ergeben.

[0045] Bei Nachweis und Messung der Farbänderung im Spektrofotometer werden Ablesungen an den vorbestimmten Orten vorgenommen, an denen der IR-Farbstoff auf dem Teststreifen vorliegt. Ist der Teststreifen sauber ausgerichtet, erkennt die Nachweisvorrichtung das Vorliegen des Infrarot-Farbstoffs am vorbestimmten Ort (d.h. es erfolgt eine hinreichend niedrige Reflexionsablesung, weil der IR-Farbstoff die einfallende Energie absorbiert), und ansonsten rastert oder liest die Vorrichtung den Teststreifen ab. Ist der Teststreifen nicht sauber ausgerichtet, vermag die Nachweisvorrichtung das Vorliegen des IR-Farbstoffes nicht nachzuweisen (d.h., es erfolgt eine hohe Reflexionsablesung, weil der IR-Farbstoff nicht im Laufweg der einfallenden Energie vorliegt), und der Teststreifen wird zurückgewiesen, d.h., es werden keine Ablesung oder Messung durchgeführt.

[0046] In der Praxis werden Algorithmen auf diese Reflexionsablesungen angewandt, um die Positionierung des Teststreifens im Spektrofotometer zu bestimmen. Die Reflexionsablesungen können auch zur Eichung von Pixeln herangezogen werden. Wird der Teststreifen nicht sauber im Spektrofotometer ausgerichtet, werden kein Assay durchgeführt und der Streifen "zurückgewiesen". Die anschließende saubere Ausrichtung und Anordnung des Teststreifens ermöglichen es, dass der Teststreifen im Spektrofotometer analysiert wird. Der auf den Teststreifen aufgebrauchte und dort zur Anwendung gelangende IR-Farbstoff verringert oder eliminiert daher falsche Negativ- und fehlerhaft niedrige Assays und verbessert die Zuverlässigkeit, Verlässlichkeit und Genauigkeit des Analyt-Assay.

[0047] Die folgenden Beispiele verdeutlichen 2 Ausgestaltungen der Erfindung. Beispiel 1 verdeutlicht das Überziehverfahren eines IR-Farbstoffs auf einen Griff eines Teststreifens. Beispiel 2 verdeutlicht die Beaufschlagung einer Testunterlage des Teststreifens mit einem IR-Farbstoff.

Beispiel 1

[0048] Ein Teststreifen, enthaltend einen IR-Farbstoff auf einem Polystyrol-Griff wurde aus den folgenden Materialien hergestellt:

- a. Kupfer(II)-5,9,14,18,23,27,32,36-octabutoxy-2,3-naphthalocyanin, IR-Farbstoff (erhältlich von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) (Kupfer-Farbstoff)
- b. DTO-108-IR-Farbstoff
- c. THF
- d. Methanol
- e. Destilliertes Wasser
- f. Weiches hydrophobes Polystyrol
- g. Rollen (ca. 0,5 cm (1/5") breit) einer Testunterlage, enthaltend ein Reagens, das sich in Reaktion auf Nitrit verfärbt (Nitrit-Rolle)
- h. Rollen (ca. 0,5 cm (1/5") breit) einer Testunterlage, enthaltend ein Reagens, das sich in Reaktion auf weiße Blutkörperzellen verfärbt (WBC-Rolle)
- i. Drucktinte (American Inks and Coatings, C11462-M19 Extender)
- j. Triethylamin (TEA)
- k. Weißes 10 mil dickes Polystyrol (Karten von ca. 2,5 cm² (10 inch square))

[0049] Teststreifen mit einem auf den Kunststoffgriff aufgebracht IR-Farbstoff wurden wie folgt hergestellt. Eine Lösung des DTO-108-IR-Farbstoffs in Methanol/Wasser (10 mg/mL) wurde zubereitet. Eine Lösung des Kupfer-Farbstoffes in Tinte (0,5 mg Farbstoff/g Tinte) wurde durch Auflösen des Farbstoffes in der Tinte ebenfalls zubereitet. Außerdem wurde eine Lösung des DTO-108-Farbstoffes in der Drucktinte (0,2 mg Farbstoff/g Tinte) dadurch zubereitet, dass zuerst der DTO-108-Farbstoff in Methanol aufgelöst, dann Triethylamin zugegeben und anschließend das Ganze an der Luft getrocknet wurde. Danach wurde das entstandene Farbstoffpulver in Tinte gelöst.

[0050] In einer Ausführungsform wurden Polystyrol-Karten in die DTO-108-Farbstoff-Lösung getaucht und dann an der Luft getrocknet. Die WBC- und Nitrit-Reagens-Rollen wurden auf die überzogenen Polystyrol-Karten laminiert. Die Polystyrol-Karten wurden auf einem Ruff-Schneidgerät zu Streifen von ca. 0,5 cm (1/5 inch) Breite geschnitten und in Flaschen aufbewahrt. In weiteren Ausführungsformen wurden die Polystyrol-Karten mit den IR-Farbstoff-Tintenlösungen unter Anwendung eines Meyer-Stabgeräts in verschiedenen Dicken überzogen. Die WBC- und Nitrit-Reagenzien wurden auf einen Teilbereich der Karten laminiert. Die Karten wurden dann auf dem Ruff-Schneidgerät zurechtgeschnitten und in Flaschen gegeben.

Beispiel 2

[0051] Die folgenden Materialien wurden verwendet, um eine Nitrit-Testunterlage herzustellen, die mit einem IR-Farbstoff beaufschlagt war:

- a. Eine Testunterlage, enthaltend ein Reagens, das sich in der Reaktion auf Nitrit verfärbt (Nitrit-Testunterlage)
- b. Kupfer(II)-5,9,14,18,23,27,32,36-octabutoxy-2,3-naphthalocyanin, IR-Farbstoff (erhältlich von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) (Kupfer-Farbstoff)
- c. DTO-108-IR-Farbstoff
- d. Tetrahydrofuran (THF)
- e. Methanol
- f. Destilliertes Wasser

[0052] Eine Testunterlage, enthaltend den DTO-108-IR-Farbstoff, wurde wie folgt hergestellt. Eine 0,7 mg/dL-Lösung von DTO-108 in 10 % destilliertem Wasser in Methanol wurde zubereitet. Die Nitrit-Testunterlage wurde dann mit der Farbstoff-Lösung gesättigt, worauf die entstandene Unterlage bei 50°C 6 min lang getrocknet wurde. Die getrocknete Testunterlage wurde dann auf eine Kunststoffstützschicht laminiert, die dann in Streifen geschnitten und in Flaschen gegeben wurde. Die Assayergebnisse wurden auf einem CLINITEK® 50-Raster-Typ-Gerät abgelesen.

[0053] Eine Testunterlage, enthaltend den Kupfer-IR-Farbstoff, wurde wie folgt hergestellt. Eine 1,12 mg/dL-Lösung des Kupfer-Farbstoffs in THF wurde zubereitet. Eine Nitrit-Testunterlage wurde dann mit der Farbstoff-Lösung gesättigt, worauf die entstandene Testunterlage bei 50°C 6 min lang getrocknet wurde. Die getrocknete Testunterlage wurde dann auf eine Kunststoffstützschicht laminiert, die dann in Streifen geschnitten und in Flaschen gegeben wurde. Die Assayergebnisse aus den Teststreifen wurden auf einem CLINITEK® 50-Gerät abgelesen.

[0054] Bezüglich der Aufbringung des IR-Farbstoffs auf den Griff des Teststreifens wie in Beispiel 1, wurde die Transluzenz der verschiedenen Reagenzien relativ zu deren Algorithmus betrachtet. Ebenfalls betrachtet wurde die Variabilität bzw. die entsprechenden Abweichungen des Teststreifen-Herstellverfahrens.

[0055] Daher wird, zur Bereitstellung eines Überzugs des IR-Farbstoffes, mit welchem der Raum (d.h. 2,54 mm (0,100 inch)) zwischen benachbarten Testunterlagen auf einem Mehrfachunterlage-Teststreifen überzogen wird, eine überzugsbreite des IR-Farbstoffs von 3,175 mm (0,125 inch) bis 5,08 mm (0,200 inch) und vorzugsweise von 3,81 mm (0,150 inch) bis 4,572 mm (0,180 inch) angewandt. Dies ergibt einen Überzug von bis zu 2,54 mm (0,100 inch) bei den Testunterlagen in Nachbarschaft zum IR-Streifen. In einem Mehrfachunterlage-Teststreifen wurde der Raum zwischen der Nitrit-Testunterlage und der Testunterlage für die weißen Blutkörperzellen (WBC) als bevorzugte Position für den IR-Farbstoff auf dem Griff gewählt, weil, wie oben dargelegt, eine IR-Reflexion nicht im Algorithmus für den Nitrit-Assay und in der WBC-Testunterlage ein kinetischer Algorithmus angewandt werden, weshalb der Effekt der IR-Reflexion minimiert ist.

[0056] In Beispiel 2 wurde eine Nitrit-Testunterlage mit dem IR-Farbstoff beaufschlagt. Die Nitrit-Testunterlage ist die am meisten bevorzugte Unterlage zur Einbringung des IR-Farbstoffes, weil eine IR-Reflexionsablesung im Algorithmus zur Messung der Farbänderung aus der Nitrit-Konzentration der Testprobe nicht angewandt

wird. Eine weitere bevorzugte Testunterlage zur Anbringung des IR-Farbstoffes ist eine Testunterlage für okkultes Blut. Allerdings steigt, obwohl die Messung des Okkultblut (OB)-Assay nicht auf IR-Reflexionsmessungen beruht, die IR-Absorption in diesem Assay mit der Analyt-Konzentration an, weil der im OB-Assay verwendete Indikator IR-absorbierend nach Oxidation durch den Analyt wird. Die IR-Absorption des im Nitrit-Test verwendeten Reagens verändert sich nicht mit den Reagensreaktionen, und daher ist die Einbringung des IR-Farbstoffes in die Nitrit-Unterlage am meisten bevorzugt.

[0057] In allen weiteren Testunterlagen, mit Ausnahme der Nitrit- und Okkultblut-Testunterlagen, werden IR-Reflexionsmessungen im Algorithmus zur Analyt-Messung angewandt, und somit könnte sich die Gegenwart eines IR-Farbstoffes in diesen Testunterlagen auf die Assayergebnisse auswirken. Allerdings kann der IR-Farbstoff in den Testunterlagen enthalten sein, weil saubere Anpassungen von den auf dem einschlägigen Gebiet tätigen Durchschnittsfachleuten vorgenommen werden können, um einer IR-Reflexion aus Bestandteilen der Reagenszusammensetzung Rechnung zu tragen. Die auf dem einschlägigen Gebiet tätigen Durchschnittsfachleute sind dazu befähigt, die IR-Reflexion, die dem IR-Farbstoff zugeordnet werden kann, zu identifizieren und diese IR-Reflexion von einer IR-Reflexion abzutrennen, zu welcher Reagensbestandteile einen Beitrag leisten.

[0058] Die oben in den Beispielen 1 und 2 hergestellten Teststreifen wurden unter Anwendung der zu Grunde liegenden IR-Reflexionsmessungen abgelesen. Mehrere unterschiedliche CLINITEK® 50-Geräte in Test-Modus 1 wurden angewandt. Die Streifen wurden in Stellung gebracht, um es für das Gerät zu ermöglichen, dass der überzogene Raum auf dem Streifen als Reagens abgelesen wird.

[0059] Für diese Teststreifen wurden Algorithmen so bestimmt, dass fehlgerichtete Teststreifen nachgewiesen und daher, falls nötig, zurückgewiesen werden konnten. Die Algorithmen wurden wie folgt bestimmt.

[0060] Ein CLINITEK® 50 wurde mit Software programmiert, die die IR-Reflexion alle 0,254 mm (0,010 inch) abliest und ausgibt. Der CLINITEK® 50 wurde angewandt, um Teststreifen, die eine mit DTO-108-Farbstoff beaufschlagte Nitrit-Testunterlage aufwiesen, und Teststreifen abzulesen, die mit einer DTO-108-Farbstoff-Lösung überzogenes Polystyrol aufwiesen. Die Daten wurden von Hand ausgewertet, um zu den folgenden Algorithmen zu gelangen, die eine Fehlanordnung der Testunterlagen nachweisen:

a. Farbstoff in Nitrit-Unterlage:

- (1) Nitrit-IR-Reflexion an einer Position, 6 Stufen vom theoretischen Zentrum der Unterlage: $\leq 50\%$ = Fehler
- (2) Leerraum-Ablesung zwischen Nitrit-Unterlage-Reflexion: $<25\%$ = Fehler

b. Farbstoff, aufgebracht auf Polystyrol:

- (1) Referenz-Leerraum-Referenz an IR-Raum: $<20\%$ = Fehler
- (2) Die folgenden 2 Gleichungen müssen beide erfüllt sein, oder es liegt ein Fehler vor:

- a. IR (Vergleich des Nitrits) $>$ IR (Kante des Nitrits) $>$ IR (Zentrum des IR-Raums)
- b. IR (Zentrum der Unterlage) – IR (Zentrum des IR-Raums) $\geq 15\%$

[0061] Die Algorithmen beinhalten, dass IR-Reflexionsablesungen an spezifischen Positionen auf dem Teststreifen vorgenommen und die Reflexionswerte entweder unter einander oder mit vorab bestimmten festgelegten Werten oder sowohl mit dem einen als auch mit dem anderen Wert verglichen werden. Zur Nitrit-Unterlagenausgestaltung wird 1 Ablesung vorgenommen, d.h. an IR1, einer theoretischen Position, 6 Stufen vom Zentrum der Nitrit-Unterlage in Richtung der Unterlage für die weißen Blutkörperzellen. Der Algorithmus ist: $IR1 \geq 50\%$.

[0062] Für die Ausgestaltung mit dem Griffüberzug werden 3 Reflexionsablesungen vorgenommen: (1) an einem theoretischen Zentrum des Raums zwischen den WBC- und den Nitrit-Testunterlagen, d.h. IR1, (2) an einer theoretischen Kante der Nitrit-Testunterlage, d.h. IR2, (3) an einem theoretischen Zentrum der Nitrit-Unterlage, d.h. IR3. Die Algorithmen sind: $IR1 < IR2 < IR3$ und $IR3 - IR2 \geq 15\%$ Reflexion. Ist der Streifen noch weiter von seiner sauberen "voll-drin"-Position fehlgerichtet, werden beide dieser Beziehungen am Ende verletzt und eine Fehlanordnung angegeben. Die Beispiele 1 und 2 zeigen ferner, dass jeder IR-Farbstoff verwendet werden kann, um die saubere Positionierung des Teststreifens in der Nachweisvorrichtung zu bewerkstelligen.

[0063] Alles in Allem zeigen die Testergebnisse, dass für eine Nitrit-Testunterlage mit dem beaufschlagten IR-Farbstoff eine Fehlanordnung von 0,762 mm (0,030 inch) bis 1,27 mm (0,050 inch) auf 10 Streifen nachgewiesen wurde. Kein Streifen wurde um mehr als 1,27 mm (0,050 inch) ohne Nachweis der Fehlausrichtung fehlgeordnet. Für den IR-Farbstoff auf dem Kunststoffgriff zwischen den Nitrit- und WBC-Testunterlagen wurde die Fehlanordnung von 0,762 mm (0,030 inch) bis 1,27 mm (0,050 inch) auf 10 Streifen nachgewiesen. Kein

Streifen wurde um mehr als 1,27 mm (0,050 inch) ohne Nachweis der Fehlansrichtung fehlgeordnet.

[0064] Das folgende Beispiel 3 verdeutlicht den Effekt der Positionierung eines gefärbten, sichtbaren Farbstoffes auf einem Teststreifen sowie die Anwendung eines sichtbaren Vergleichsfarbstoffes in einem Versuch zur Gewährleistung einer sauberen Positionierung des Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung.

Beispiel 3

Materialien:

- a. Gefärbte Klebebänder – rot, blau, grün und schwarz
- b. Weißes hydrophobes Polystyrol
- c. MULTISTIX® 10 SG-Reagensunterlage-Rollen:
 - i. weiße Blutkörperzellen okkultes Blut
 - ii. Nitrit spezifisches Gewicht
 - iii. Urobilinogen Glucose
 - iv. Protein Ketone
 - v. pH Bilirubin
- d. Schwarze Flaschen, Kappen, Molekularsieb-Trocknungsmittel
- e. CLINITEK® 50-Spektrofotometer
- f. MAS 1
- g. Weißes Blutkörperzelle-Reagens (10 Zellen/ μ L)
- h. Nitrit-Lösung (1 g/dL)

Verfahren:

- a. Fünf Sätze von MULTISTIX® 10 SG-Teststreifen wurden zusammengebaut, geschnitten und in Flaschen gegeben, wie folgt:
 - (1) Vergleich – Kein gefärbtes Band (zur Erhöhung des Vergleichs lag ein blanker Kunststoffgriff bei den Vergleichsstreifen in der gleichen Höhe wie der des gefärbten Bandes vor.)
 - (2) Rot – rotes Band zwischen den Testunterlagen und Polystyrol
 - (3) Grün – grünes Band zwischen den Testunterlagen und Polystyrol
 - (4) Schwarz – schwarzes Band zwischen den Testunterlagen und Polystyrol
 - (5) Blau – blaues Band zwischen den Testunterlagen und Polystyrol
- b. Alle Teststreifen wurden an einem CLINITEK® 50-Gerät im Test-Modus abgelesen.
- c. Lösungen:
 - (1) Verdünntes weißes Blutkörperzelle-Reagens (10 Zellen/ μ L) mit MAS 1 auf 1:1, um 5 Zellen/ μ L zu ergeben, 1 Tropfen Nitrit-Lösung würde zugegeben, um die Lösung knapp positiv bezüglich der Nitrit-Konzentration einzustellen
 - (2) MAS 1 wurde als Negativ-Test für WBC und Nitrit verwendet.

[0065] Zum Beleg des Effekts des sichtbaren Farbstoffs wurden die obigen 4 unterschiedlichen gefärbten Bänder, d.h. das rote, grüne, blaue und schwarze, auf unterschiedliche Kunststoffgriffe laminiert, worauf alle 10 Reagensunterlagen, die auf dem MULTISTIX® 10 SG-Teststreifen vorlagen, auf die Griffe laminiert wurden. Die Ergebnisse für sowohl negative als auch positive Testlösungen für diese gefärbten Bandstreifen wurden mit Vergleichsstreifen verglichen, die auf einem extra dicken Griff zur Angleichung der Dicke des Bandstreifens montiert waren. Bei allen auf dem MULTISTIX®-Teststreifen verwendeten Reagenzien verursachten einige oder alle der gefärbten Bänder entweder falsche Positiv- oder falsche Negativ-Testassays. Die Ergebnisse (Tabelle 3) zeigen, dass ein im Sichtbaren farblos Farbstoff, d.h. ein IR-Farbstoff, als der Markierer angewandt und verwendet werden muss, um die saubere Ausrichtung eines Teststreifens in einem Spektrofotometer sicherzustellen und zu gewährleisten.

Lösung	Reagens	Vergleich	Rot	Blau	Grün	Schwarz
MAS 1 (als Negativ- Vergleichs- lösung)	Bilirubin	N	Sm	L	L	N
	Protein	N	30	100	100	N
	Blut	N	N	Tr	Tr	Tr
	Spezifi- sches Gewicht	1,010	1,010	1,010	1,010	1,020
MAS 1 (ent- haltend weiße Blutkörperzellen und Nitrit)	Nitrit	Pos		N	N	
	Leukozyten	Tr		N	N	

N = Negativ-Assay
 Pos = Positiv-Assay
 Tr = Spuren-Assay
 Sm = kleine Konzentration
 L = große Konzentration

[0066] Die Daten in Tabelle 3 belegen, dass ein IR-Farbstoff, dem ein sichtbare Farbe fehlt, der einzige Typ von Farbstoff ist, der als Markierer zu dienen vermag, um die korrekte Ausrichtung eines Teststreifens in der Nachweisvorrichtung sicherzustellen und zu gewährleisten. Insbesondere absorbiert ein sichtbarer Farbstoff Licht an den roten, grünen und/oder blauen Wellenlängenbanden, die vom Spektrofotometer genutzt werden. Solch eine Absorption beeinflusst das Leistungsvermögen der Testunterlage-Reagenzien, weil Testunterlagen alle bis zu einem gewissen Grad durchscheinend sind, wenn sie nass sind (d.h., sie sind "verfügbar", um durch die Testvorrichtung abgelesen zu werden), und alle benutzen eine oder mehrere der sichtbaren Wellenlängen in ihren jeweiligen Algorithmen.

[0067] Die in den obigen Beispielen angewandte CLINITEK® 50-Nachweisvorrichtung ist ein Gerät vom Raster-Typ. Das folgende Beispiel 9 verdeutlicht, dass sich die vorliegenden Teststreifen zur Ausrichtung und optischen Eichung auch von Geräten des Kamera-Typs eignen. In einem Gerät vom Kamera-Typ gelangt eine CCD-Kamera zur Anwendung, um ein Multipixel-Bild zu einem Zeitpunkt zu erzeugen (siehe die folgende Tabelle 5). In diesem Fall wird ein Verfahren zur Ausrichtung des Multipixel-Bildes benötigt, d.h. zur Bestimmung, welche Positionen auf dem Streifen welchem Pixel entsprechen.

[0068] Demgemäß können, bei Anwendung eines Geräts vom Kamera-Typ (z.B. eines Bobcat SWM #6), 2 IR-Farbstoff-Streifen auf dem Griff oder 1 IR-Farbstoff-Streifen auf dem Griff und 1 IR-Farbstoff, mit dem 1 Unterlage beaufschlagt ist, welche durch bekannte Abstände getrennt vorliegen, angewandt werden, um das Pixel-Bild jedes Mal, wenn ein Streifen abgelesen wird, "auszurichten". Das Bobcat-Gerät ist ein Analysiergerät, das zur Messung der Reflexion von Diagnose-Teststreifen verwendet wird, wobei eine einheitliche Beleuchtung des Streifens mit Mehrfach-LEDs und linearem Arraynachweis genutzt und angewandt werden.

[0069] Ähnlich einem Gerät vom Raster-Typ können Streifen mit einem gefärbten Farbstoff nicht in einem Gerät vom Kamera-Typ diesbezüglich angewandt werden. Gefärbte Streifen können deshalb nicht verwendet werden, weil die Farbe zumindest geringfügig das Leistungsvermögen aller Reagenzien wegen Fertigungstoleranzen und der Transluzenz nasser Testunterlagen beeinflusst. Weitere Verfahren einer Pixel-Eichung, wie eine Fabrik-Eichung der Pixel-Ausrichtung, beruhen darauf, dass der Anwender den Teststreifen genau in einer Spur anordnet. Dieses frühere Verfahren ist nicht auf das Problem eines Anwenders gerichtet, der Teststreifen im Halter fehlpositioniert.

[0070] Die IR-Farbstoffe werden auf dem Teststreifen an einer vorbestimmten Abtrennung angeordnet, und durch Anwendung der den IR-Farbstoff enthaltenden Streifen oder Testunterlagen zur Eichung wird eine Fehlordnung des Streifens im Halter im Gerät korrigiert. Die in Tabelle 5 angegebenen Daten legen diese Ausgestaltung der Erfindung dar.

Beispiel 4

A. Materialien:

1. DTO-108-Farbstoff und Triethylamin wurden zu Methanol gegeben. Das Methanol und überschüssiges Triethylamin wurden unter Zurücklassen eines amorphen Pulvers des IR-Farbstoffs verdampft.
2. Klares 76,2 μm (3 mil) dickes Mylar
3. Durchscheinendes 88,9 μm (3,5 mil) dickes Mylar
4. Reagenszusammensetzung auf Rollen von 5,08 mm (1/5 inch)
 - a. weiße Blutkörperzelle
 - b. Nitrit
 - c. Glucose
5. Doppelseitiger Klebstoff
6. Schwarze Flaschen mit Kappen
7. Molekularsieb-Trocknungsmittel
8. Tinte-Grundlage
9. Weiße 254 μm (10 mil) dicke Polystyrol-25,4 cm (10 inch)-Quadrat-Karten
10. Bobcat SWM #6 (CCD-Typ-Nachweisvorrichtung)

B. Verfahren:

[0071] Das amorphe Farbstoffpulver wurde in der Tinten-Grundlage (0,2 mg Farbstoff/g Tinte) gelöst. Die entstandene Lösung wurde dann auf Mylar in einer Dicke von 41 μm (1,62 mil) aufgezogen, und ein Klebstoff wurde auf das überzogene Mylar aufgebracht. Das entstandene überzogene Mylar wurde zu 10,16 mm (2/5 inch) breiten Bändern geschnitten, und Rollen aus überzogenem Mylar/Klebstoff von 10,16 mm (2/5 inch) wurden auf die Polystyrol-Karten bei (a) einer Position 11 und (b) nahe der Spitze aufgebracht. Reagenzien wurden dann auf die Karten über dem Mylar wie folgt aufgebracht:

- a. weiße Blutkörperzelle – Position 1 (Spitze)
- b. Nitrit – Position 2
- c. Glucose – Position 10

[0072] Die Karten wurden dann zu 5,08 mm (1/5 inch) Streifen geschnitten, in schwarze Flaschen von 48 mm gegeben und mit einer Kappe verschlossen und etikettiert (Klar 1, Klar 2, Mylar 1 und Mylar 2). 5 Streifen aus jeder Flasche wurden in eine MAS1-Lösung getaucht und in Flaschen gegeben. Die Streifen wurden dann an einem Bobcat SWM # 6, angepasst an eine 845 nm-LED, abgelesen, und die Daten wurden gesammelt und analysiert.

C. Angewandte Algorithmen (256-Pixel-CCD in Bobcat)

1. Pixel 1a = Mittelpunkt zwischen weißer Blutkörperzelle und Nitrit
2. Pixel 1b = Minimum zwischen weißer Blutkörperzelle und Nitrit
3. Pixel 2a = erste Ablesung um mehr als 10 % R niedriger als Glucose (R: > 80 %)
4. Pixel 2b = erste Ablesung jenseits Glucose mit <75 % R
5. Pixel 2c = erste Ablesung jenseits Glucose mit <50 % R

[0073] Die Berechnungen waren die folgenden:

1. 2a-1a
2. 2a-1b
3. 2b-1a
4. 2b-1b
5. 2c-1a
6. 2c-1b

Tabelle 5
Daten, die Bobcat für Tests mit IR-Farbstoff-Streifen verwenden

		Pixel-Nummer											
Typ	Streifen	1a	1b	2a	2b	2c	2a-1a	2a-1b	2b-1a	2b-1b	2c-1a	2c-1b	
Klar 1	1	30,5	32	223	224	225	192,5	191	193,5	192	194,5	193	
	2	30,5	31	223	224	225	192,5	192	193,5	193	194,5	194	
	3	30,5	31	223	224	225	192,5	192	193,5	193	194,5	194	
	4	34,5	36	227	228	229	192,5	191	193,5	192	194,5	193	
	5	36,0	37	228	230	230	192,0	191	194,0	193	194,0	193	
Klar 2	1	30,0	31	223	224	225	193,0	192	194,0	193	194,0	194	
	2	30,5	32	223	224	225	192,5	191	193,5	192	193,5	193	
	3	30,5	32	223	225	236	192,5	191	194,5	193	194,5	194	
	4	30,5	32	223	225	225	192,5	191	194,5	193	194,5	193	
	5	34,5	36	227	228	229	192,5	191	193,5	192	194,5	193	

Tabelle 5
Daten, die Bobcat für Tests mit IR-Farbstoff-Streifen verwenden

: Pixel-Nummer :

Typ	Streifen	1a	1b	2a	2b	2c	2a-1a	2a-1b	2b-1a	2b-1b	2c-1a	2c-1b
Mylar 1	1	30,0	31	224	225	226	194,0	193	195,0	194	194,0	195
	2	30,5	31	224	225	226	193,5	193	194,5	194	194,0	195
	3	30,0	31	224	225	226	193,5	193	195,0	194	194,0	195
	4	30,0	31	223	224	225	193,0	192	194,0	193	193,0	194
	5	34,0	35	227	228	229	193,0	192	194,5	193	193,0	194
Mylar 2	1	30,0	31	223	224	225	193,0	192	194,0	193	195,0	194
	2	29,5	31	223	224	225	193,5	192	194,5	193	195,5	194
	3	30,5	31	223	224	225	193,5	192	193,5	193	194,5	194
	4	30,5	31	223	224	225	193,5	192	193,5	193	194,5	194
	5	34,5	36	228	229	230	193,5	192	194,5	193	195,5	194

[0074] Die Daten in Tabelle 5 zeigen, dass jede der Algorithmen-Kombinationen angewandt werden kann, weil alle Messungen im Wesentlichen die gleichen sind. Die Lücken bleiben die gleichen für absichtlich fehlplatzierte Streifen (Streifen, nummiert mit 5), und alle sagen eine Streifenspitze innerhalb 1 Pixel bis 18 Pixel aus 1a vorher.

Beispiel 5

A. Materialien:

1. Hydrophober Kunststoff, überzogen mit dem IR-Farbstoff DTO-141
 - a. Überzugslösung (bezogen auf das Gewicht) 0,05 % DTO-141-Farbstoff 0,3 % UVITEX (Ciba Specialty Chemicals Holding, Inc., Basel, Schweiz), gelöst in SUNBOND Blend-Lack 61-V-38-Drucktinte (Sun Chemical Corp., Charlotte, NC)
 - b. Überzogen bei Produktion von Flexo Press bei den Streifenpositionen 1,5 und 10,5 mit einer Breite von ca: 0,5 cm (0,200 inch) für jeden Streifen
2. Reagenszusammensetzungen von Rollen mit 5,08 mm (1/5 inch)
 - a. weiße Blutkörperzellen (WBC)
 - b. Nitrit
3. Doppelseitiger Klebstoff
4. Schwarze Flaschen mit Kappen
5. Molekularsieb-Trocknungsmittel
6. CLINITEK® 50 # 218
7. Mehrfach-Analyt-Lösung # 1

B. Verfahren:

[0075] Das amorphe Farbstoffpulver und das UVITEX®-Pulver wurden in der Tinten-Grundlage mit einer Konzentration von 0,5 bzw. 0,3 Gew.-% gelöst. Das UVITEX® wurde zugefügt, um den Überzug sichtbar unter UV-Licht zu machen, was zum Nachweis von "Sprüngen" ("skips") auf der Presse angewandt wurde. Die Lösung wurde auf Polystyrol von 254 µm (10 mil) an den Positionen 1,5 und 10,5 auf jedem von 7 10,8 cm (4,25 inch) breiten Teilbereichen des Gewebes aufgebracht. Das Gewebe wurde zu Rollen von 14,8 cm (4,25 inch) geschnitten, die zum Streifenaufbau der Streifen verwendet wurden. Die Karten von jeweils 25,4 cm (10 inches) wurden aus den Rollen aus Kunststoff von 10,8 cm (4,25 inch) geschnitten.

[0076] Das Reagens für die weißen Blutkörperzellen wurde auf die Position 1 und das Nitrit-Reagens wurde auf die Position 2 jeder Karte aufgebracht.

[0077] Die Karten wurden dann zu Streifen von 5,08 mm (1/5 inch) geschnitten und in schwarze Flaschen von 48 mm gegeben, worauf ein Trocknungsmittel zugegeben und die Flaschen mit Kappen verschlossen wurden. 10 Streifen wurden dann in eine Mehrfach-Analyt-Test-Lösung getaucht und auf dem mit spezieller Software ausgerüsteten CLINITEK® 50 abgelesen, um die Infrarot-Ablesungen aus den Streifen alle 0,254 mm (0,010 inch) nachzuweisen und auszugeben.

C. Angewandte Algorithmen:

[0078] 3 Reflexionsablesungen wurden abgelesen: (1) IR1 an einem theoretischen Raumzentrum zwischen den WBC- und Nitrit-Testunterlagen, (2) IR2 an einer theoretischen Kante der Nitrit-Testunterlage und (3) IR3 am theoretischen Zentrum der Nitrit-Testunterlage. Die Algorithmen sind: $IR1 < IR2 < IR3$ und $IR3 - IR1 \geq 15 \%$.

D. Ergebnisse:

[0079] Alle 10 Teststreifen verletzten einen oder mehrere der oben aufgelisteten Algorithmen an einer Fehlpositionierung von 1,27 mm (0,050") oder weniger. Daher wurde jede Fehlansrichtung von 1,27 mm (0,050") oder mehr nachgewiesen.

[0080] Es ist belegt worden, dass mit einem IR-Farbstoff auf einem Teststreifen an einem oder mehreren vorbestimmten bekannten Orten Analyt-Assayfehler im Wesentlichen verringert oder eliminiert werden, die einer Fehlpositionierung eines Teststreifens in einer Nachweisvorrichtung zugeordnet werden können. Wie oben verdeutlichend dargestellt, kann der IR-Farbstoff auf den Griff des Teststreifens aufgebracht, in eine Testunterlage des Teststreifens oder auch in beide eingebracht worden. Die vorliegenden Teststreifen eignen sich zur Anwendung in Nachweisvorrichtungen sowohl vom Raster- als auch vom Kamera-Typ. Daher sind, gemäß einem wichtigen Merkmal der vorliegenden Erfindung, zutreffendere und zuverlässigere Assays für einen unbekanntes Analyt oder für dessen Gehaltsmenge in einer Testprobe, wie Urin, mit den Teststreifen der vorliegenden Erfindung durchführbar.

Patentansprüche

1. Teststreifen zur Bestimmung des Vorliegens oder der Konzentration eines oder mehrerer vorbestimmter Analyte in einer flüssigen Testprobe, umfassend:

- a) einen Stützgriff;
- b) eine oder mehrere Testunterlagen, angeordnet auf dem Stützgriff, wobei jede Testunterlage (i) eine Trägermatrix umfasst, die mit (ii) einer Reagenszusammensetzung mit der Befähigung zur Wechselwirkung mit einem vorbestimmten Analyt beaufschlagt ist, um eine Nachweisreaktion zu ergeben; und
- c) einen Infrarot-Farbstoff an einem vorbestimmten Ort auf dem Teststreifen, wobei der genannte Infrarot-Farbstoff keine Komponente der genannten Reagenszusammensetzung markiert.

2. Teststreifen gemäß Anspruch 1, worin ca. 0,05 bis ca. 0,3 µg Infrarot-Farbstoff auf dem Teststreifen vorliegen.

3. Teststreifen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der Infrarot-Farbstoff auf dem Stützgriff des Teststreifens vorliegt.

4. Teststreifen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der Infrarot-Farbstoff in eine oder mehrere Testunterlagen eingebracht vorliegt.

5. Teststreifen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin der Infrarot-Farbstoff in einer oder mehreren Testunterlagen enthalten ist und auch auf dem Stützgriff des Teststreifens vorliegt.

6. Teststreifen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der Infrarot-Farbstoff IR-Strahlung zumindest bei einer IR-Wellenlänge absorbiert.

7. Teststreifen gemäß Anspruch 6, worin dem Infrarot-Farbstoff eine sichtbare Farbe fehlt.

8. Teststreifen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin der Infrarot-Farbstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus 5,5'-Dichlor-11-diphenylamino-3,3'-diethyl-10,12-ethylthiatricbocyanin-Perchlorat,

3-(5-Carboxypentyl)-2-[2-[3-[[3-(5-carboxypentyl)-1,3-dihydro-1,1-dimethyl-2H-benz[e]indol-2-yliden]ethyliden]-2-(2-sulfoethylthio)-1-cyclohexen-1-yl]ethenyl]-1,1-dimethyl-1H-benz[e]indolinium, 3-(5-Carboxypentyl)-2-[2-[3-[[3-(5-carboxypentyl)-1,3-dihydro-1,1-dimethyl-2H-benz[e]indol-2-yliden]ethyliden]-2-(n-hexylthio)-1-cyclohexan-1-yl]ethenyl)-1,1-dimethyl-1H-benz[e]indolinium, Kupfer(II)-5,9,14,18,23,27,32,36-octabutoxy-2,3-naphthalocyanin, 5,9,14,18,23,27,32,36-Octabutoxy-2,3-naphthalocyanin und aus Mischungen davon.

9. Teststreifen gemäß Anspruch 1, worin der Infrarot-Farbstoff in eine Testunterlage eingebracht ist, die befähigt ist, Nitrit oder okkultes Blut zu analysieren.

10. Teststreifen gemäß Anspruch 1, worin der Infrarot-Farbstoff auf den Stützgriff aufgebracht und benachbart zu einer Testunterlage angeordnet vorliegt, die zur Analyse von Nitrit befähigt ist.

11. Verfahren zur messenden Verfolgung der Ausrichtung und/oder Anordnung eines Teststreifens in einem optischen Laufweg einer Nachweisvorrichtung, umfassend Stufen, in denen man:

- (a) einen Teststreifen bereitstellt, der umfasst:
 - (i) einen Stützgriff,
 - (ii) eine oder mehrere Testunterlagen auf dem Stützgriff, welche jeweils (i) eine Trägermatrix aufweisen, die (ii) mit einer Reagenszusammensetzung mit der Befähigung zur Wechselwirkung mit einem vorbestimmten Analyt beaufschlagt ist, um eine Nachweisreaktion zu ergeben, und
 - (iii) einen Infrarot-Farbstoff an einem vorbestimmten Ort auf dem Teststreifen;
- (b) man den Teststreifen in die Nachweisvorrichtung einbringt,
- (c) den vorbestimmten Ort des Infrarot-Farbstoffs auf dem Teststreifen mit IR-Strahlung beleuchtet,
- (d) die Reflexion der IR-Strahlung aus dem vorbestimmten Ort auf dem Teststreifen misst und man
- (e) die Reflexionsmessung mit der Ausrichtung und/oder Anordnung des Teststreifens in der Nachweisvorrichtung korreliert.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin die Nachweisvorrichtung eine Vorrichtung vom Raster-Typ ist.

13. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin die Nachweisvorrichtung eine Vorrichtung vom Kamera-Typ ist.
14. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin der Teststreifen von der Nachweisvorrichtung zurückgewiesen wird, wenn jener um ca. 1,27 mm (0,05 inch) oder mehr fehlangeordnet ist.
15. Verfahren gemäß Anspruch 11, worin die Fehlanordnung des Teststreifens in der Nachweisvorrichtung um einen Betrag von 0,762 mm (0,030 inch) oder mehr nachgewiesen wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

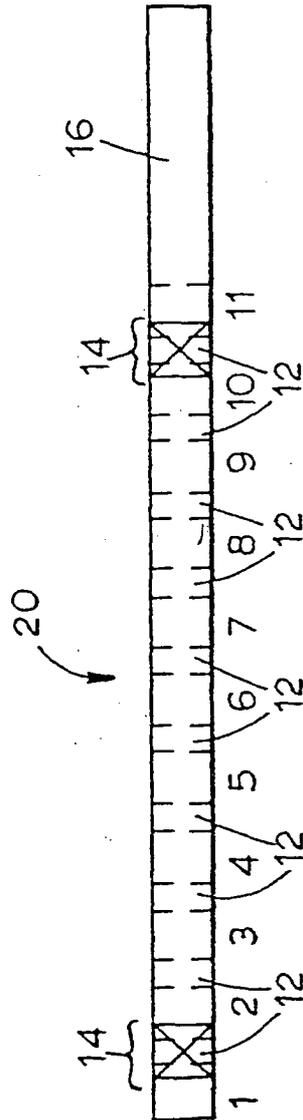


FIG. 1