



<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : B01L 3/00 // G01N 33/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/29429</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juni 1999 (17.06.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07886</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1998 (04.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 53 847.9 4. Dezember 1997 (04.12.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMER, Volker [DE/DE]; Wilhelmstrasse 64, D-69221 Dossenheim (DE). SCHWÖBEL, Wolfgang [DE/DE]; Jägerstrasse 7a, D-68309 Mannheim (DE). MÖNCH, Ronald [DE/DE]; D 6,2, D-68159 Mannheim (DE). LEICHNER, Wilhelm [DE/DE]; Zwerchgasse 7, D-68307 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Sandhofer Strasse 116, Patentabteilung, D-68305 Mannheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, SG, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>

<p>(54) Title: ANALYTIC TEST ELEMENT WITH A CAPILLARY CANAL</p>	
<p>(54) Bezeichnung: ANALYTISCHES TESTELEMENT MIT KAPILLARKANAL</p>	
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to an analytic test element for determining an analyte in a liquid. The element comprises an inert carrier, a detection element and a canal which permits capillary liquid transport. The canal has a test sample feeding opening situated on one end of the canal which permits capillary liquid transport, and has a vent opening on the other end of said canal. The canal is at least partially constructed by the carrier and the detection element and extends at least to the edge of the detection element, said edge being adjacent to the vent opening, in a direction of the capillary transport. A recess is located in an area, said area constructing the canal which permits capillary liquid transport, on the edge of the analytic test element, said edge constructing the test sample feeding opening, such that said edge of the test element is at least partially discontinuous on one side, and the area opposite the recess is open. The invention also relates to the utilization of said analytic test element for determining an analyte in a liquid and to a method for determining an analyte in a liquid test sample with the assistance of said analytic test element.</p>	
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend einen inerten Träger, ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem und eine Entlüftungsöffnung am anderen Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals besitzt, wobei der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal zumindest teilweise vom Träger und dem Nachweiselement gebildet wird und in Richtung des kapillaren Transports von der Probenaufgabeöffnung zumindest bis zu der der Entlüftungsöffnung nächstgelegenen Kante des Nachweiselements reicht und sich eine Aussparung in einer den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal bildenden Fläche an der die Probenaufgabeöffnung bildenden Kante des Testelements befindet, so dass die die Probenaufgabeöffnung bildende Kante des Testelements auf einer Seite zumindest teilweise unterbrochen ist und die der Aussparung gegenüberliegende Fläche frei liegt. Ebenfalls betroffen ist die Verwendung des besagten analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe des besagten analytischen Testelements.</p>	

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Analytisches Testelement mit Kapillarkanal

Die Erfindung betrifft ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend einen inerten Träger, ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem und eine Entlüftungsöffnung am anderen Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals besitzt. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung des besagten analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit sowie ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe des besagten analytischen Testelements.

Zur qualitativen oder quantitativen analytischen Bestimmung von Bestandteilen von Körperflüssigkeiten, insbesondere von Blut, werden oft sogenannte trägergebundene Tests verwendet. Bei diesen sind Reagenzien in entsprechenden Schichten eines festen Trägers eingebettet, der mit der Probe in Kontakt gebracht wird. Die Reaktion von flüssiger Probe und Reagenzien führt bei Anwesenheit eines Zielanalyten zu einem nachweisbaren Signal, insbesondere einem Farbumschlag, welcher visuell oder mit Hilfe eines Geräts, meist reflexionsphotometrisch, ausgewertet werden kann.

Testelemente oder Testträger sind häufig als Teststreifen ausgebildet, die im wesentlichen aus einer länglichen Tragschicht aus Kunststoffmaterial und darauf angebrachten Nachweisschichten als Testfeldern bestehen. Es sind jedoch auch Testträger bekannt, die als quadratische oder rechteckige Plättchen gestaltet sind.

Visuell oder reflexionsphotometrisch auszuwertende Testelemente für die klinische Diagnostik sind häufig so aufgebaut, daß die Probenauftragszone und die Detektionszone in einer vertikalen Achse übereinander angeordnet liegen. Diese Konstruktionsweise birgt eine Reihe von Problemen. Wenn der probenbeladene Teststreifen zur Vermessung in ein Gerät, beispielsweise ein Reflexionsphotometer, eingebracht werden muß, kann potentiell infektiöses Probenmaterial

mit Geräteteilen in Berührung kommen und diese gegebenenfalls kontaminieren. Desweiteren ist, vor allem in den Fällen, in denen die Teststreifen von ungeschulten Personen benutzt werden, beispielsweise bei der Blutzucker selbstkontrolle von Diabetikern, eine Volumendosierung nur schwer zu realisieren. Zudem benötigen herkömmliche Testelemente aufgrund ihres Aufbaus oftmals verhältnismäßig große Probenvolumina, um zuverlässige Messungen zu ermöglichen. Je mehr Probenvolumen benötigt wird, um so schmerzhafter kann dies für den Patienten, dessen Blut untersucht werden soll, sein. Es wird deshalb generell angestrebt, Teststreifen zur Verfügung zu stellen, die mit möglichst wenig Probenmaterial auskommen.

EP-B 0 138 152 behandelt eine Wegwerfküvette, die dazu geeignet ist, praktisch simultan Probenflüssigkeit mit Hilfe eines Kapillarspaltes in eine Probenkammer aufzunehmen und zu vermessen. Für spezifische Nachweisreaktionen können Reagenzien im Inneren des kapillaren Hohlraums vorgesehen sein. Der Hohlraum wird zumindest teilweise von einer semipermeablen Membran begrenzt. Die Reagenzien können beispielsweise durch Beschichtung der Wände oder durch Einbetten der Reagenzien in eine semipermeable Membran im Hohlraum untergebracht sein.

EP-A-0 287 883 beschreibt ein Testelement, das für die Volumendosierung einen kapillaren Zwischenraum zwischen Nachweisschicht und einem inerten Träger nutzt. Zur Befüllung des kapillaren Raumes wird das Testelement in die zu untersuchende Probe getaucht, was große Probenvolumina erforderlich macht, weshalb diese Form der Volumendosierung bevorzugt für die Untersuchung von im Überschuß vorhandenem Probenmaterial, beispielsweise Urin, geeignet ist. Eine räumliche Trennung von Probenaufgabeort und Detektionsort findet nicht statt.

EP-B-0 034 049 beschäftigt sich mit einem Testelement, bei dem die Probe auf eine zentrale Probenaufgabestelle, beispielsweise eine Öffnung in einer Abdeckung, aufgegeben wird und mittels Kapillarkraft an mehrere räumlich von der Probenaufgabestelle getrennte Detektionszonen transportiert wird. Durch die zentrale Lage der Probenaufgabestelle ist mit einem Testelement gemäß EP-B-0 034 049 das Problem der Gerätehygiene, wie es oben beschrieben wurde, nicht gelöst.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen. Insbesondere sollte ein einfach zu handhabendes, selbständig volumendosierendes Testelement zu Verfügung gestellt werden, mit dem unter Verwendung minimaler Probenvolumina eine räumliche Trennung von Detektionszone und Probenaufgabestelle möglich ist. Zusätzlich sollte der Probentransport von der Probenaufgabe zum Detektionsbereich so schnell sein, daß die Analyse einer Probe zeitlich dadurch nicht limitiert wird. Desweiteren sollte durch einen einfachen Aufbau des Testelements eine kostengünstige, produktionstechnisch einfach zu realisierende Fertigung ermöglicht werden.

Dies wird durch den Gegenstand der Erfindung, wie er in den Patentansprüchen charakterisiert ist, erreicht.

Gegenstand der Erfindung ist ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend einen inerten Träger, ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem und eine Entlüftungsöffnung am anderen Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal zumindest teilweise vom Träger und dem Nachweiselement gebildet wird und in Richtung des kapillaren Transports von der Probenaufgabeöffnung zumindest bis zu der der Entlüftungsöffnung nächstgelegenen Kante des Nachweiselements reicht und daß sich eine Aussparung in einer den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal bildenden Fläche an der die Probenaufgabeöffnung bildende Kante des Testelements befindet, so daß die die Probenaufgabeöffnung bildende Kante des Testelements auf einer Seite zumindest teilweise unterbrochen ist und die der Aussparung gegenüberliegende Fläche frei liegt.

Da der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal in der Richtung des kapillaren Transports das Nachweiselement vollständig umfaßt, ist gewährleistet, daß eine inhomogene Benetzung des Nachweiselements mit Probe vermieden wird. Insbesondere ist die Schichtdicke der mit dem Nachweiselement in Kontakt stehenden Probenflüssigkeit durch die Höhe des kapillaraktiven Kanals über die gesamte Fläche des Nachweiselements, die den kapillaraktiven Kanal überdeckt, reproduzierbar vorgegeben. Dadurch wird eine weitgehend gleichmäßig

räumlich verteilte Nachweisreaktion erzielt. Die Präzision und Reproduzierbarkeit der Messung wird somit erhöht.

Da für den bevorzugten Fall, daß der Kanal einen im wesentlichen rechteckigen Querschnitt aufweist, eine Dimension, beispielsweise die Höhe des Kanals, durch die physikalischen Grenzen der Kapillaraktivität vorgegeben ist, läßt sich das Volumen des kapillaren Kanals durch geeignete Wahl der beiden übrigen Dimensionen, beispielsweise Länge und Breite, einstellen. Die Höhe der Kapillare liegt beispielsweise für wäßrige Flüssigkeiten in der Größenordnung von 10 bis 500 μm , bevorzugt zwischen 20 und 300 μm , ganz bevorzugt zwischen 50 und 200 μm , da sonst keine Kapillaraktivität zu beobachten ist. Je nach gewünschtem Volumen kann die Breite dann mehrere mm, bevorzugt 1 bis 10 mm, ganz bevorzugt 1 bis 3 mm, und die Länge bis zu einigen cm, bevorzugt 0,5 bis 5 cm, ganz bevorzugt 1 bis 3 cm betragen.

Die Aussparung in einer den kapillaren Kanal bildenden Fläche an der Kante des Testelements, die die Probenaufgabeöffnung bildet, dient dazu, sicherzustellen, daß die Probenflüssigkeit in den kapillaren Kanal eintreten kann. Dies wird dadurch erreicht, daß der Probentropfen an der durch die Aussparung unterbrochenen Kante des Testelements, die der Probenaufgabeöffnung am nächsten liegt, direkt mit einer der Flächen in Kontakt gebracht werden kann, die in ihrer Verlängerung die innere Oberfläche der Kapillare bilden. Durch geeignete Wahl der Geometrie und Dimensionen der Aussparung wird erreicht, daß der Flüssigkeitstropfen unabhängig von der genauen Position der Dosierung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit der kapillaraktiven Zone in Kontakt kommt und bereitwillig in das Innere der Kapillare eingesaugt wird.

Beispielsweise ist die Größe der frei liegenden Fläche so zu wählen, daß ein auf sie aufgebrachtener Flüssigkeitstropfen zumindest an einer Stelle mit der kapillaraktiven Zone in Kontakt kommt. Beispielsweise ist eine Dimension der Aussparung, z. B. deren Breite, so zu wählen, daß der Durchmesser des Flüssigkeitstropfens geringfügig größer ist als die gewählte Dimension der Aussparung. Für einen Tropfen von 3 μl hat sich eine Breite der Aussparung von 1 mm als geeignet herausgestellt. Besonders bevorzugt wird das Einsaugen des Probentropfens in den kapillaren Kanal dadurch erreicht, daß die durch die Aussparung frei liegende Fläche

hydrophiliert ist und zumindest in Richtung des kapillaren Transportkanals direkt an eine kapillaraktive Zone grenzt.

Hydrophile Oberflächen sind in diesem Zusammenhang wasseranziehende Flächen. Wäßrige Proben, darunter auch Blut, spreiten auf solchen Oberflächen gut. Solche Flächen sind unter anderem dadurch charakterisiert, daß an der Grenzfläche ein Wassertropfen auf ihnen einen spitzen Rand- oder Kontaktwinkel ausbildet. Im Gegensatz dazu wird auf hydrophoben, das heißt wasserabweisenden Oberflächen, an der Grenzfläche zwischen Wassertropfen und Oberfläche ein stumpfer Randwinkel ausgebildet.

Der Randwinkel als Resultat der Oberflächenspannungen der Prüfflüssigkeit und der zu untersuchenden Oberfläche ist als Maß für die Hydrophilie einer Oberfläche geeignet. Wasser hat beispielsweise eine Oberflächenspannung von 72 mN/m. Liegt der Wert der Oberflächenspannung der betrachteten Fläche weit, d. h. mehr als 20 mN/M, unter diesem Wert, so ist die Benetzung schlecht und der resultierende Randwinkel ist stumpf. Eine solche Fläche wird als hydrophob bezeichnet. Nähert sich die Oberflächenspannung dem Wert, der für Wasser gefunden wird, so ist die Benetzung gut und der Randwinkel wird spitz. Wird die Oberflächenspannung dagegen gleich oder größer dem für Wasser gefundenen Wert, so zerläuft der Tropfen und es findet Totalspreitung der Flüssigkeit statt. Ein Randwinkel ist dann nicht mehr zu messen. Flächen, die mit Wassertropfen einen spitzen Randwinkel bilden oder bei denen Totalspreitung eines Wassertropfens beobachtet wird, werden als hydrophil bezeichnet.

Die Bereitschaft einer Kapillare, eine Flüssigkeit aufzusaugen, geht mit der Benetzbarkeit der Kanaloberfläche mit der Flüssigkeit einher. Für wäßrige Proben bedeutet dies, daß eine Kapillare aus einem Material gefertigt werden sollte, dessen Oberflächenspannung nahe an 72 mN/m heranreicht oder diesen Wert übertrifft.

Ausreichend hydrophile Materialien zum Aufbau einer Kapillare, die schnell wäßrige Proben aufsaugt, sind beispielsweise Glas, Metall oder Keramik. Für den Einsatz in Testträgern sind diese Materialien jedoch ungeeignet, da sie einige gravierende Nachteile aufweisen,

beispielsweise Bruchgefahr bei Glas oder Keramik, oder Veränderung der Oberflächeneigenschaften mit der Zeit bei zahlreichen Metallen. Üblicherweise werden deshalb zur Fertigung von Testelementen Kunststoffolien oder -formteile eingesetzt. Die verwendeten Kunststoffe übertreffen dabei in der Regel kaum eine Oberflächenspannung von 45 mN/m. Selbst mit den, relativ betrachtet, hydrophilsten Kunststoffen wie beispielsweise Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polyamid (PA) lassen sich - wenn überhaupt - nur sehr langsam saugende Kapillaren aufbauen. Kapillaren aus hydrophoben Kunststoffen wie beispielsweise Polystyrol (PS), Polypropylen (PP) oder Polyethylen (PE) saugen im wesentlichen keine wäßrigen Proben. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, Kunststoffe für die Verwendung als Konstruktionsmaterial für Testelemente mit kapillaraktiven Kanälen hydrophil auszustatten, das heißt zu hydrophilieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen analytischen Testelements ist zumindest eine, besser jedoch zwei, ganz besonders bevorzugt zwei sich gegenüberliegende Flächen der die innere Oberfläche des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals bildenden Flächen, hydrophilisiert. Ganz bevorzugt ist zumindest die der Aussparung gegenüberliegende, freiliegende Fläche hydrophilisiert. Wird mehr als eine Fläche hydrophilisiert, so können die Flächen entweder mit der gleichen oder mit unterschiedlichen Methoden hydrophil gemacht werden. Die Hydrophilierung ist vor allem dann notwendig, wenn die Materialien, die den kapillaraktiven Kanal bilden, insbesondere der Träger, selbst hydrophob oder nur sehr wenig hydrophil sind, beispielsweise weil sie aus unpolaren Kunststoffen bestehen. Unpolare Kunststoffe, wie zum Beispiel Polystyrol (PS), Polyethylen (PE), Polyethylenterephthalat (PET) oder Polyvinylchlorid (PVC), sind von Vorteil als Trägermaterialien, weil sie die zu untersuchenden Flüssigkeiten nicht absorbieren und damit das Probenvolumen effektiv von der Nachweisschicht genutzt werden kann. Durch die Hydrophilierung der Oberfläche des Kapillarkanals wird erreicht, daß eine polare, bevorzugt wäßrige Probenflüssigkeit bereitwillig in den kapillaren Kanal eintritt und dort rasch zum Nachweiselement bzw. zu der Stelle des Nachweiselements, an der die Detektion stattfindet, transportiert wird.

Idealerweise wird die Hydrophilierung der Oberfläche des kapillaren Kanals dadurch erreicht, daß zu seiner Fertigung ein hydrophiles Material eingesetzt wird, das jedoch die Probenflüssigkeit selbst nicht oder nicht wesentlich aufzusaugen vermag. Wo dies nicht möglich ist, kann die Hydrophilierung einer hydrophoben oder nur sehr wenig hydrophilen Oberfläche durch geeignete Beschichtung mit einer stabilen, gegenüber dem Probenmaterial inerten, hydrophilen Schicht erreicht werden, beispielsweise durch kovalente Bindung von photoreaktiv ausgerüsteten, hydrophilen Polymeren auf eine Kunststoffoberfläche, durch Aufbringen netzmittelhaltiger Schichten oder durch Beschichtung von Oberflächen mit Nanokompositen mittels Sol-Gel-Technologie. Darüberhinaus ist es möglich, durch thermische, physikalische oder chemische Behandlung der Oberfläche eine gesteigerte Hydrophilie zu erzielen.

Ganz besonders bevorzugt wird die Hydrophilierung durch die Verwendung von dünnen Schichten oxidierten Aluminiums erreicht. Diese Schichten werden entweder direkt auf die gewünschten Bauteile des Testelements aufgebracht, beispielsweise durch Vakuumbedampfen der Werkstücke mit metallischem Aluminium und anschließende Oxidation des Metalls, oder in Form von Metallfolien oder metallbeschichteten Kunststofffolien für den Testträgeraufbau verwendet, die ebenfalls zur Erzielung der erwünschten Hydrophilie oxidiert werden müssen. Metallschichtdicken von 1 bis 500 nm sind dabei ausreichend. Die Metallschicht wird anschließend zu Bildung der oxidierten Form oxidiert, wobei sich neben der elektrochemischen, anodischen Oxidation vor allem die Oxidation in Gegenwart von Wasserdampf oder durch Kochen in Wasser als besonders geeignete Methoden herausgestellt haben. Die so erzielten Oxidschichten sind je nach Methode zwischen 0,1 und 500 nm, bevorzugt zwischen 10 und 100 nm dick. Größere Schichtdicken sowohl der Metallschicht als auch der Oxidschicht sind zwar prinzipiell praktisch realisierbar, zeigen aber keine weiteren vorteilhaften Wirkungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Nachweiselement des erfindungsgemäßen analytischen Testelements alle für die Nachweisreaktion des Zielanalyten in der Probe notwendigen Reagenzien und gegebenenfalls Hilfsstoffe. Das Nachweiselement kann auch nur

Teile der Reagenzien oder Hilfsstoffe enthalten. Dem mit der Technik von analytischen Testelementen oder diagnostischen Testträgern vertrauten Fachmann sind solche Reagenzien und Hilfsmittel bestens bekannt. Für Analyten, die enzymatisch nachzuweisen sind, können beispielsweise Enzyme, Enzymsubstrate, Indikatoren, Puffersalze, inerte Füllstoffe und dergleichen mehr im Nachweiselement enthalten sein. Das Nachweiselement kann aus einer oder mehreren Schichten aufgebaut sein und gegebenenfalls einen inerten Träger, bevorzugt auf der Seite des Nachweiselements, die nicht mit der Probe in Kontakt gebracht wird, enthalten. Für den besonders bevorzugten Fall, daß die Nachweisreaktion zu einer beobachtbaren Farbveränderung führt, worunter in diesem Zusammenhang entweder die Änderung einer Farbe, das Entstehen einer Farbe oder das Verschwinden von Farbe verstanden werden soll, ist sicherzustellen, daß der Träger durch geeignete Maßnahmen eine visuelle oder optische Beobachtung der Nachweisreaktion zuläßt. Dazu kann das Trägermaterial des Nachweiselements selbst durchsichtig sein, beispielsweise eine durchsichtige Kunststoffolie, wie beispielsweise Polycarbonatfolie, oder auf der Detektionsseite eine durchsichtige Aussparung besitzen. Neben Nachweisreaktionen, die zu Farbveränderungen führen, sind dem Fachmann auch andere Nachweisprinzipien bekannt, die mit dem beschriebenen Testelement realisiert werden können, beispielsweise elektrochemische Sensoren.

Für das Nachweiselement ist es erforderlich, solche Materialien einzusetzen, die in der Lage sind, die zu untersuchende Flüssigkeit mit darin enthaltenen Inhaltsstoffen aufzunehmen. Dies sind sogenannte saugfähige Materialien, wie beispielsweise Vliese, Gewebe, Gewirke oder poröse Kunststoffmaterialien, die als Schichtmaterialien verwendet werden können. Die dafür in Frage kommenden Materialien müssen Reagenzien tragen können, die für den Nachweis des zu bestimmenden Analyts erforderlich sind.

Bevorzugte Materialien für das Nachweiselement sind Papiere oder poröse Kunststoffmaterialien, wie Membranen. Als poröse Membranmaterialien sind Polyamid-, Polyvinylidendifluorid-, Polyethersulfon- oder Polysulfonmembranen ganz besonders bevorzugt. Die Reagenzien zur Bestimmung des nachzuweisenden Analyts sind in der Regel durch Imprägnierung in die vorstehend genannten Materialien eingebracht worden.

Für das Nachweiselement kommen besonders bevorzugt sogenannte offene Filme in Frage, wie sie beispielsweise in EP-B-0 016 387 beschrieben sind. Hierfür werden einer wäßrigen Dispersion von filmbildenden organischen Kunststoffen Feststoffe als feine, unlösliche, organische oder anorganische Partikel zugegeben und die für die Nachweisreaktion erforderlichen Reagenzien zusätzlich hinzugefügt. Geeignete Filmbildner sind bevorzugt organische Kunststoffe, wie Polyvinylester, Polyvinylacetate, Polyacrylester, Polymethacrylsäure, Polyacrylamide, Polyamide, Polystyrol, Mischpolymerisate, zum Beispiel von Butadien und Styrol oder von Maleinsäureester und Vinylacetat oder andere filmbildende, natürliche und synthetische organische Polymere sowie Mischungen derselben in Form von wäßrigen Dispersionen. Die Dispersionen lassen sich auf einer Unterlage zu einer gleichmäßigen Schicht verstreichen, die nach dem Trocknen einen wasserfesten Film ergibt. Die trocknen Filme haben eine Dicke von 10 µm bis 500 µm, vorzugsweise von 30 bis 200 µm. Der Film kann mit der Unterlage als Träger zusammen verwendet werden oder für die Nachweisreaktion auf einen anderen Träger aufgebracht werden. Obwohl die für die Nachweisreaktion erforderlichen Reagenzien normalerweise in die zur Herstellung der offenen Filme verwendete Dispersion gegeben werden, kann es auch vorteilhaft sein, wenn der gebildete Film nach seiner Herstellung mit den Reagenzien imprägniert wird. Auch eine Vorimprägnierung der Füllstoffe mit den Reagenzien ist möglich. Welche Reagenzien zur Bestimmung eines bestimmten Analyts eingesetzt werden können sind dem Fachmann bekannt. Dies muß hier nicht näher ausgeführt werden.

Das Nachweiselement kann zudem über Bestandteile verfügen, die einen Ausschluß störender Probenanteile von der Nachweisreaktion erlauben und somit als Filter, beispielsweise für partikuläre Probenbestandteile wie Blutzellen, wirken. Für visuelle oder optische Detektionsverfahren ist beispielsweise bei der Analyse von Blutproben der rote Blutfarbstoff Hämoglobin, der in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) enthalten ist, störend. Zweckmäßigerweise werden diese störenden Komponenten vor der eigentlichen Detektionsreaktion von der Probe, beispielsweise Vollblut, abgetrennt. Dies kann durch Probenaufbereitung vor dem Applizieren der Probe auf das Testelement geschehen, wie zum

Beispiel durch Zentrifugieren von Vollblut und anschließender Serum- oder Plasmagewinnung. Bequemer und auch für den Laien einfacher ist es, wenn das Testelement diesen Trennungsschritt durch geeignete Konstruktion selbst durchführt. Dem Fachmann sind Mittel aus der Teststreifentechnologie bekannt, die einen zuverlässigen Ausschluß von Erythrozyten gewährleisten. Beispielsweise seien genannt die Verwendung von semipermeablen Membranen oder Glasfaservliesen, wie sie beispielsweise aus EP-B-0 045 476 bekannt sind, zur Abtrennung roter Blutkörperchen.

Als besonders bevorzugt hat sich erwiesen, für das erfindungsgemäße Testelement ein Nachweiselement bestehend aus zwei Filmschichten auf einer transparenten Folie zu verwenden. Wesentlich ist, daß die auf der transparenten Folie liegende erste Schicht bedeutend weniger lichtstreuend ist als die darüberliegende zweite Schicht. Solche Nachweiselemente sind beispielsweise aus der deutschen Patentanmeldung Nr. P 196 29 656.0 bekannt.

Während die erste Schicht ein Quellmittel, wie zum Beispiel Methylvinylether-Maleinsäure Copolymer, und gegebenenfalls einen schwach lichtstreuenden Füllstoff enthält, benötigt die zweite Schicht ein Quellmittel und in jedem Fall wenigstens ein stark lichtstreuendes Pigment und kann daneben auch nicht-poröse Füllstoffe sowie poröse Füllstoffe, wie Kieselgur in geringen Mengen enthalten, ohne dadurch für Erythrozyten durchlässig zu werden.

Da die schwach lichtstreuenden Füllstoffe und die stark lichtstreuenden Pigmente wesentlich für die optischen Eigenschaften der Filmschichten verantwortlich sind, besitzen die erste und die zweite Filmschicht unterschiedliche Füllstoffe und Pigmente. Die erste Filmschicht soll entweder keine oder solche Füllstoffe enthalten, deren Brechungsindex nahe beim Brechungsindex von Wasser liegt, beispielsweise Siliziumdioxid, Silikate und Aluminiumsilikate. Die mittlere Korngröße besonders bevorzugter Füllstoffteilchen beträgt etwa 0,06 μm . Die zweite Schicht soll zweckmäßigerweise sehr stark lichtstreuend sein. Idealerweise liegt der Brechungsindex der Pigmente in der zweiten Filmschicht mindestens bei 2,5. Daher wird vorzugsweise Titandioxid eingesetzt. Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von etwa 0,2 bis 0,8 μm haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen.

Weiterhin hat es sich als bevorzugt herausgestellt, daß der zum kapillaren Transport befähigte Kanal außer vom inerten Träger und dem Nachweiselement zusätzlich von einer Abdeckung gebildet wird, die bevorzugt neben dem Nachweiselement und wie dieses auf der dem Träger gegenüberliegenden Seite des Kanals liegt. Die Abdeckung kann in ihren Eigenschaften, wie zum Beispiel Material und Beschichtung, ähnlich oder gleich dem Träger sein. Sie ersetzt auf einem Teilstück, bevorzugt auf der der Probenaufgabeöffnung zugewandten Seite, der kapillaren Transportstrecke das Nachweiselement. Da dieses gewöhnlich wertvolle Reagenzien, wie beispielsweise Enzyme, enthält und aufgrund seines oftmals komplexen Aufbaus in der Herstellung um ein Vielfaches teurer ist als für die Abdeckung geeignete Materialien, ergibt sich durch diese Maßnahme eine deutliche Verringerung der Material- und Produktionskosten. Dies wirkt sich vor allem bei langen kapillaren Transportstrecken aus, worunter hier Strecken von mehr als 5 mm zu verstehen sind. Zudem kann durch diese Maßnahme erreicht werden, daß bei Testelementen, bei denen in einem räumlich genau definierten Bereich die Nachweisreaktion im Nachweiselement detektiert wird, zum Beispiel bei optischer Detektion in einem Gerät, und bei denen eine Trennung von Probenaufgabezone und Detektionszone, beispielsweise aus Gründen der Gerätehygiene, angestrebt ist, ein beschleunigter Probentransport von der Probenaufgabeöffnung im Testelement zur Detektionsstelle im Nachweiselement erfolgt, so daß der Transport der Probe im kapillaren Kanal von der Probenaufgabezone zum Detektionsbereich so schnell ist, daß die Analyse einer Probe zeitlich dadurch nicht limitiert wird. Außerdem wird durch eine solche Anordnung eine bequemere Anwendung für den Benutzer erreicht.

Die Montage von Abdeckung und Nachweiselement hat so zu erfolgen, daß im fertigen Testelement beide Stoß an Stoß nebeneinander zu liegen kommen, so daß der Flüssigkeitstransport in der Kapillare an ihrer Berührungsstelle nicht unterbrochen wird, beispielsweise durch ungünstige Veränderung des Kapillarenquerschnitts, worunter auch die Unterbrechung einer geschlossenen Begrenzungsfläche der Kapillare verstanden wird. Nachweiselement und Abdeckung sind diesem Zweck entsprechend in ihren Dimensionen aneinander anzupassen. Ist

eine ausreichend enge Montage der beiden Komponenten nicht möglich, kann durch nachträgliches Abdichten der kapillare Schluß erzielt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testträgers auf der dem zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal hin zugewandten Seite der Abdeckung eine flexible, inerte Folie angebracht werden kann, die über die gesamte Länge der Abdeckung reicht, den kapillaren Kanal auf der gesamten Breite bedeckt und die zumindest teilweise zwischen den sich gegenüberliegenden Flächen der Abdeckung und des Nachweiselements eingeschlossen ist, so daß der kapillare Flüssigkeitstransport an der Berührungsstelle von Nachweiselement und Abdeckung nicht abreißt. Die Folie kann vom Material und gegebenenfalls ihrer hydrophilierenden Beschichtung her weitgehend dem entsprechen, was weiter oben für Träger und Abdeckung beschrieben wurde. Nachweiselement und Abdeckung sind auch bei dieser ganz besonders bevorzugten Variante möglichst eng montiert.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Testelement in einer bevorzugten Ausführungsform zwischen dem Träger auf der einen Seite des Kapillarkanals und dem Nachweiselement und gegebenenfalls der Abdeckung auf der gegenüberliegenden Seite eine Zwischenschicht enthalten, die ebenfalls wie die vorgenannten Komponenten an der Ausbildung des kapillaraktiven Kanals beteiligt ist. Ganz besonders bevorzugt hat die Zwischenschicht eine Länge in Richtung des kapillaren Transports, die zumindest der Länge des Kanals entspricht. Zweckmäßigerweise wird die Zwischenschicht so gestaltet, daß sie Breite und gegebenenfalls Höhe des zum kapillaraktiven Transports befähigten Kanals bestimmt. Bevorzugt hat die Zwischenschicht dazu eine Aussparung, beispielsweise eine Ausstanzung, die den Dimensionen Breite und Höhe des kapillaraktiven Kanals entspricht. Besonders bevorzugt ist die Länge der Aussparung geringfügig größer als die Länge des kapillaraktiven Kanals, um somit eine Entlüftungsöffnung zu schaffen. Die Zwischenschicht kann prinzipiell aus den selben Materialien und gegebenenfalls mit den selben Beschichtungen gefertigt werden, aus denen Träger und/oder Abdeckung bestehen. Als besonders bevorzugt hat es sich jedoch erwiesen, die Zwischenschicht aus doppelseitig klebendem Band oder Streifen zu fertigen, da die

Zwischenschicht dann auch die Funktion übernehmen kann, Träger und Nachweiselement und gegebenenfalls Abeckung miteinander zu verbinden. Diese Verbindung kann gegebenenfalls auch auf andere Weise, beispielsweise durch Verschweißen, Heißsiegeln, beispielsweise mit Polyethylen, Verklebung mit härtendem Kaltkleber oder Schmelzkleber, oder Clipsen erreicht werden.

Neben den bereits genannten Vorteilen des erfindungsgemäßen Testelements weist es weitere Vorzüge auf. Durch die räumliche Trennung von Probenaufgabeort und Signaldetektion in Verbindung mit der Probenvolumendosierung wird eine hygienische Handhabung des Probenmaterials erreicht. Vor allem bei optischer Detektion, beispielsweise mithilfe eines Reflexionsphotometers, wird eine Kontamination des Gerätes weitestgehend ausgeschlossen, da die Probe beispielsweise auf ein aus dem Gerät herausragendes Testelement aufgegeben werden kann, dabei die zur Bestimmung des Analyten erforderliche Menge an Probe in den kapillaren Kanal eingesaugt wird und selbständig ohne weitere Maßnahmen zu der im Geräteinneren gelegenen Detektionszone des Testelements transportiert wird.

Desweiteren benötigt das erfindungsgemäße Testelement in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutend weniger Probenmaterial als herkömmliche Testelemente. Während letztere oftmals über 12 μl Probenflüssigkeit benötigen, wird das erforderliche Probenmindestvolumen bei dem erfindungsgemäßen Testelement auf deutlich unter 10 μl , bevorzugt unter 5 μl , besonders bevorzugt auf 3 bis 4 μl Probe gesenkt. Dies wird durch die Optimierung des Probenflusses genau an den Bestimmungsort, sowie durch die definierte Schichtdicke des Probenmaterials unter dem Nachweisfeld erreicht. Insbesondere für den Fall, daß die Probe Blut ist, kann dadurch für die zu untersuchend Person die Probengewinnung einfacher und vor allem mit weniger Schmerz verbunden sein.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit.

Außerdem ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe, insbesondere einer Körperflüssigkeit wie Blut, Plasma, Serum, Urin, Speichel,

Schweiß etc., mit Hilfe eines erfindungsgemäßen analytischen Testelements. Dabei wird zunächst die flüssige Probe mit der durch die Aussparung unterbrochene Kante der Probenaufgabeöffnung mit dem Testelement kontaktiert. Durch Kapillarkräfte wird die Probenflüssigkeit in den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal transportiert. Die Probe benetzt dabei das Nachweiselement auf der dem Kanal zugewandten Oberfläche und dringt in dieses ein. Gegebenenfalls geht die Probe mit den im Nachweiselement enthaltenen Reagenzien eine analytischspezifische visuell oder apparativ-optisch, bevorzugt reflexionsphotometrisch beobachtbare Nachweisreaktion ein, so daß auf die Anwesenheit und gegebenenfalls die Menge des zu bestimmenden Analyten rückgeschlossen werden kann.

Die Erfindung wird durch die Figuren 1 bis 6 und die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Figur 1 zeigt eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements. In Figur 1A ist eine schematische Aufsicht auf das erfindungsgemäße Testelement zu sehen, die Figuren 1B bis 1F zeigen jeweils Querschnittsdarstellungen entlang der Linien A-A', B-B', C-C', D-D' bzw. E-E'.

Figur 2 zeigt eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements. In Figur 2A ist eine schematische Aufsicht auf das erfindungsgemäße Testelement abgebildet. Die Figuren 2B bis 2F zeigen jeweils Querschnitte entlang der Linien A-A', B-B', C-C', D-D' bzw. E-E'.

Figur 3 zeigt ebenfalls eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testträgers. Figur 3A ist eine Aufsicht auf das Testelement. Die Figuren 3B bis 3F zeigen jeweils Querschnitte entlang der Achsen A-A', B-B', C-C', D-D' bzw. E-E'.

Figur 4 stellt wiederum eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testträgers dar. Figur 4A zeigt schematisch eine Aufsicht auf das Testelement. Die Figuren 4B bis 4D sind Querschnittsdarstellungen entlang der Linien C-C', D-D' bzw. E-E'.

Figur 5 zeigt eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements. In Figur 5A ist die schematische Aufsicht auf das Testelement zu sehen. Die

Figuren 5B bis 5G zeigen jeweils Querschnitte entlang der Linien A-A' (5B), B-B' (5C), C-C' (5D und 5G), D-D' (5E) bzw. E-E' (5F).

Figur 6 zeigt eine perspektivische Detailvergrößerung des Probenaufgabebereichs des erfindungsgemäßen Testträgers.

Die Ziffern in den Figuren bedeuten:

- 1 Träger
- 2 Nachweiselement
- 3 Kapillarer Kanal
- 4 Probenaufgabeöffnung
- 5 Aussparung für Probenaufgabe
- 6 Entlüftungsöffnung
- 7 Abdeckung
- 8 Spaltabdeckfolie
- 9 Zwischenschicht
- 10 Stützfolie

In Figur 1 ist eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements schematisch in verschiedenen Ansichten dargestellt (Figur 1A bis 1F). Die gezeigten Ansichten sollen einen plastischen Eindruck des erfindungsgemäßen Testelements liefern. Das Testelement besteht aus einem Träger (1), der so geformt ist, daß er dort, wo er mit dem Nachweiselement (2) bedeckt ist, zusammen mit diesem einen kapillaren Kanal (3) bildet. Beispielsweise kann eine Vertiefung in den Träger geprägt oder gefräst sein. In der gezeigten Ausführungsform ist auf der Probenaufgabeöffnung (4) des Testelements im Träger (1) eine Aussparung (5) vorgesehen, die es ermöglicht, bei der Probenaufgabe den Flüssigkeitstropfen unmittelbar mit der kapillaraktive Zone (3) in Kontakt zu bringen. An der der Probenaufgabeöffnung (4) gegenüberliegenden Seite des kapillaren Kanals (3) befindet sich eine Entlüftungsöffnung (6), die das Entweichen von Luft bei der Befüllung des Kapillarkanals mit Probenflüssigkeit erlaubt.

Die Kapillarzone (3) reicht von der Probenaufgabeöffnung (4) bis zum entgegengesetzten Ende des Nachweiselements (2) und gewährleistet somit eine homogene Probenverteilung über das Nachweiselement (2). Probenaufgabeöffnung (4) und Entlüftungsöffnung (6) begrenzen den kapillaraktiven Bereich (3) in Richtung des kapillaren Transports.

Bei der Verwendung des gezeigten Testelements wird das Testelement mit der Probenaufgabeöffnung (4) beispielsweise mit einem sich an der Fingerkuppe befindlichen Blutstropfen in Kontakt gebracht. Dabei kommt der Blutstropfen durch die Aussparung (5) im Träger (1) mit der freiliegenden Fläche, die gegebenenfalls hydrophiliert ist, und gleichzeitig dem kapillaren Kanal (3) in Kontakt. Letzterer füllt sich solange mit Probe, bis er von der Probenaufgabeöffnung (4) bis zur Entlüftungsöffnung (6) gefüllt ist. Danach wird der Testträger vom Patientenfinger entfernt, wodurch gewährleistet ist, daß lediglich die sich im Kapillarkanal (3) befindliche Probe für das Nachweiselement (2) verfügbar ist.

In Figur 2 ist eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform als Alternative zu dem in Figur 1 dargestellten Testelement abgebildet. Die Teilansichten Figur 2A bis 2F sollen wiederum einen räumlichen Eindruck des erfindungsgemäßen Testelements vermitteln. Das gezeigte Testelement enthält einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal (3), der von einem inerten Träger (1), dem Nachweiselement (2) und einer Abdeckung (7) gebildet wird. Abdeckung (7) und Nachweiselement (2) sind so Stoß an Stoß nebeneinander montiert, daß der kapillare Kanal (3) ununterbrochen von der Probenaufgabeöffnung (4) bis zur Entlüftungsöffnung (6) reicht. Das gezeigte Testelement enthält wiederum eine Aussparung (5), die das Eindringen der Probenflüssigkeit in den Kapillarkanal erleichtert.

In Figur 3 wird schematisch anhand unterschiedlicher Ansichten (Figur 3A bis 3F) gezeigt, wie durch die Verwendung einer Spaltabdeckfolie (8) das Abreißen des kapillaraktiven Bereichs (3) an der Berührungsstelle von Nachweiselement (2) und Abdeckung (7) zuverlässig vermieden werden kann. Die Spaltabdeckfolie (8) kann zudem auf der dem Kapillarkanal (3) zugewandten Seite mit einer hydrophilen Oberfläche ausgestattet sein, die für den kapillaren Transport eines Probenflüssigkeitstropfens von der Probenaufgabeöffnung (4) zur Entlüftungsöffnung (6) förderlich ist. Insbesondere ist eine solche Hydrophilierung im Bereich

der Aussparung (5) im Träger (1) von Vorteil, da sie das Eindringen des Probenmaterials in den kapillaren Kanal beschleunigt.

Im Gegensatz zu den in den Figuren 1 bis 3 gezeigten besonders bevorzugten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Testträgers wird bei dem in Figur 4 abgebildeten Testelement, das ebenfalls eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Gegenstandes ist, die Geometrie des kapillaren Kanals (3) nicht von der Form des Trägers (1) bestimmt, sondern maßgeblich von einer Zwischenschicht (9) geprägt. Die Figuren 4A bis 4D sollen wiederum einen plastischen Eindruck des Testträgeraufbaus vermitteln. Die Zwischenschicht (9) kann aus einem doppelseitig klebenden Band gefertigt sein, das neben der Bestimmung der Kapillarkanalgeometrie ebenfalls das Verbinden der übrigen, an der Bildung der kapillaraktiven Zone (3) beteiligten Komponenten Träger (1), Abdeckung (7) und Nachweiselement (2) zum Zweck hat. Abdeckung (7) und Nachweiselement (2) sind bei dem gezeigten Testelement wiederum so eng Stoß an Stoß montiert, daß der Kapillarkanal (3) ununterbrochen von der Aussparung (5) an der Probenaufgabeöffnung (4) bis zur Entlüftungsöffnung (6) reicht.

Das in Figur 5A bis 5F in unterschiedlichen Ansichten abgebildete Testelement stellt eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des Erfindungsgegenstandes dar. Es verbindet in sich sämtliche Komponenten und damit andere Vorzüge der Testelemente, die in den Figuren 1 bis 4 abgebildet sind.

Auf einem Träger (1) ist eine Zwischenschicht (9) in Form eines doppelseitig klebenden Bandes angebracht. Die Zwischenschicht (9) besitzt im Bereich des kapillaren Kanals (3) eine Aussparung, die Länge und Breite des Kanals (3) bestimmt. Seine Höhe ist durch die Dicke der Zwischenschicht (9) vorgegeben. Auf der dem Träger (1) gegenüberliegenden Seite des Kapillarkanals (3) befindet sich neben dem Nachweiselement (3) eine Abdeckung (7). Um kapillaren Schluß zu gewährleisten ist eine Spaltabdeckfolie (8) vorgesehen. Diese kann hydrophilisiert sein, so daß sie einen schnellen Probentransport von der Probenaufgabeöffnung (4) zur Entlüftungsöffnung (6) ermöglicht, die das entgegengesetzte Ende des kapillaren Kanals markiert. Die Hydrophilisierung hat daneben den Vorteil, daß im Bereich der Aussparung

(5) ein Probenflüssigkeitstropfen direkt auf eine hydrophile Fläche aufgebracht werden kann, die an mehreren Begrenzungsseiten von kapillaraktiver Zone (3) umgeben ist. Dies führt zu einem raschen Eindringen des Flüssigkeitstropfens in das Testelement.

In Figur 5 G ist gezeigt, wie die Zwischenschicht (9) durch eine Stützfolie (10) abgedeckt werden kann, um freiliegende Klebebandbereiche zu bedecken. Die Entlüftungsöffnung (6) darf dabei jedoch nicht überdeckt werden.

In Figur 6 ist schließlich eine Detailvergrößerung in perspektivischer Ansicht des Probenaufgabebereiches einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements abgebildet. Die Aussparung (5) im Träger (1) erleichtert das Eindringen einer Probenflüssigkeit von der Probenaufgabeöffnung (4) in die kapillaraktive Zone (3), die im vorliegenden Fall von Träger (1), Zwischenschicht (9) und Abdeckung (7) gebildet wird. Die Aussparung kann neben der gezeigten Form auch jede andere, beliebige Form besitzen, die dem erfindungsgemäßen Zweck dienlich ist.

Beispiel 1

Herstellung des erfindungsgemäßen analytischen Testelements

Auf eine mit einer 30 nm dicken Schicht aus Aluminium, das mit Wasserdampf vollständig oxidiert wurde, beschichtete, 350 µm dicke Folie aus Polyethylenterephthalat (Melinex®, ICI, Frankfurt am Main, Deutschland) wird ein doppelseitiges Klebeband der Dicke 100 µm geklebt. Die Folie hat eine Länge von 25 mm und ist 5 mm breit. An einer der kurzen Seiten befindet sich eine zentrale, kerbenförmige Aussparung von 1 mm Breite und 2 mm Länge. Das Klebeband besitzt eine Ausstanzung von 2 mm Breite und mehr als 15 mm Länge, die die Dimensionen des Kapillarkanals definieren. Die Länge der Ausstanzung ist geringfügig größer zu wählen als die gewünschte Länge des kapillaraktiven Kanals, die durch dessen Abdeckung bestimmt wird, um eine Entlüftung des Kanals während des Befüllens mit Probenflüssigkeit zu gewährleisten. Auf das Klebeband wird auf der Seite, an der die Entlüftung vorgesehen ist, in 1 mm Abstand vom Ende der Ausstanzung ein 3 mm langer und 5 mm breiter Nachweisfilm geklebt. Als Nachweisfilm wird ein Film verwendet, wie er aus der deutschen Patentanmeldung

Nr. P 196 29 656.0 bekannt ist. Der Nachweisfilm ist spezifisch für den Nachweis von Glucose. Auf den noch offen liegenden Bereich des Klebebandes zwischen kerbenförmiger Aussparung und Nachweisfilm wird eine 12 mm lange und 5 mm breite Abdeckschicht aufgeklebt, so daß Abdeckschicht und Nachweisfilm Stoß an Stoß zu liegen kommen. Die Abdeckschicht besteht aus einer 150 µm dicken, einseitig mit Klebstoff versehenen Polyethylenterephthalat-Folie, auf die auf der zum Kapillarkanal hingewandten Seite eine mit oxidiertem Aluminium der Dicke 30 nm beschichtete, 6 µm dicke Polyethylenterephthalat-Folie geklebt ist (beide: Hostaphan®, Hoechst, Frankfurt am Main, Deutschland). Die dünnere Folie steht dabei an der zum Nachweisfilm gewandten Seite ca. 500 µm über die dickere Folie über. Bei der Montage der Abdeckschicht auf das Klebeband ist darauf zu achten, daß das überstehende Ende der dünneren Folie zwischen dem Nachweiselement und der dickeren Folie der Abdeckschicht zu liegen kommt. Um noch frei liegende Klebebandbereiche abzudecken werden diese mit einer 175 µm dicken Melinex®-Folie abgedeckt, ohne dabei jedoch funktionale Bereiche abzudecken.

Das so erhaltene Testelement hat eine kapillaren Kanal von 15 mm Länge, 2 mm Breite und 0,1 mm Höhe. Der Kanal kann 3 µl Probenflüssigkeit aufnehmen. Der Nachweisfilm wird auf einer Fläche von 3 mm × 2 mm von der Probe benetzt.

Beispiel 2

Messung der Blutglukosekonzentration mit Hilfe des Testelements aus Beispiel 1

Das Testelement aus Beispiel 1 wird mit der Probenaufgabeseite auf einen Probenflüssigkeitstropfen aufgesetzt. Die Kapillare des Testelements füllt sich innerhalb von 2 s selbständig mit Probe. Ist Glucose in der Probe vorhanden wird nach wenigen Sekunden eine Farbentwicklung im Nachweisfilm sichtbar. Nach ca. 30 bis 35 s ist der Endpunkt der Reaktion erreicht. Die erhaltene Farbe kann mit der Glucosekonzentration der Probe korreliert werden und wird entweder visuell oder reflexionsfotometrisch ausgewertet.

Patentansprüche

1. Analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend einen inerten Träger, ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem und eine Entlüftungsöffnung am anderen Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals besitzt, *dadurch gekennzeichnet, daß* der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal zumindest teilweise vom Träger und dem Nachweiselement gebildet wird und in Richtung des kapillaren Transports von der Probenaufgabeöffnung zumindest bis zu der der Entlüftungsöffnung nächstgelegenen Kante des Nachweiselements reicht *und daß* sich eine Aussparung in einer den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal bildenden Fläche an der die Probenaufgabeöffnung bildenden Kante des Testelements befindet, so daß die die Probenaufgabeöffnung bildende Kante des Testelements auf einer Seite zumindest teilweise unterbrochen ist und die der Aussparung gegenüberliegende Fläche frei liegt.
2. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet, daß* zumindest eine der die innere Oberfläche des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals bildenden Flächen hydrophiliert ist.
3. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 2, *dadurch gekennzeichnet, daß* die der Aussparung gegenüberliegende, freiliegende Fläche hydrophiliert ist.
4. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Hydrophilierung durch die Verwendung eines hydrophilen Materials oder durch Beschichtung eines wenig hydrophilen Materials mit einer hydrophilen Schicht erreicht wird.
5. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 4, *dadurch gekennzeichnet, daß* zur Hydrophilierung eine Schicht aus oxidiertem Aluminium verwendet wird.

6. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, *dadurch gekennzeichnet, daß* das Nachweiselement alle für die Nachweisreaktion des Zielanalyten in der Probe notwendigen Reagenzien sowie gegebenenfalls Hilfsstoffe enthält.
7. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, *dadurch gekennzeichnet, daß* das Nachweiselement als Filter für partikuläre Probenbestandteile wirkt.
8. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, *dadurch gekennzeichnet, daß* der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal zumindest teilweise vom Träger, einer inerten Abdeckung und dem Nachweiselement gebildet wird, wobei Abdeckung und Nachweiselement auf der dem Träger gegenüberliegenden Seite des Kanals liegen und so nebeneinander angeordnet sind, daß die Abdeckung auf der der Probenaufgabeöffnung zugewandten Seite liegt.
9. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 8, *dadurch gekennzeichnet, daß* das Nachweiselement und die Abdeckung Stoß an Stoß nebeneinanderliegend angeordnet sind, so daß der kapillare Flüssigkeitstransport an der Berührungsstelle von Nachweiselement und Abdeckung nicht abreißt.
10. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 9, *dadurch gekennzeichnet, daß* auf der dem zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal hin zugewandten Seite der Abdeckung eine flexible, inerte Folie angebracht ist, die über die gesamte Länge der Abdeckung reicht, den kapillaren Kanal auf der gesamten Breite bedeckt und die zumindest teilweise zwischen den sich gegenüberliegenden Flächen der Abdeckung und des Nachweiselements eingeschlossen ist, so daß der kapillare Flüssigkeitstransport an der Berührungsstelle von Nachweiselement und Abdeckung nicht abreißt.
11. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, *dadurch gekennzeichnet, daß* zwischen Träger und Nachweiselement und gegebenenfalls

Abdeckung eine ebenfalls zur Bildung des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals beteiligte Zwischenschicht vorhanden ist.

12. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 11, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Zwischenschicht zusätzlich der Verbindung von Träger und Nachweiselement und gegebenenfalls Abdeckung dient.
13. Verwendung eines analytischen Testelements gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit.
14. Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe eines analytischen Testelements gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die flüssige Probe an der durch die Aussparung unterbrochene Kante der Probenaufgabeöffnung mit dem Testelement kontaktiert wird und durch Kapillarkräfte in den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal transportiert wird, die Probe dabei das Nachweiselement auf der dem Kanal zugewandten Oberfläche benetzt und in dieses eindringt und gegebenenfalls mit den im Nachweiselement enthaltenen Reagenzien eine analytspezifische visuell oder apparativ-optisch, bevorzugt reflexionsphotometrisch beobachtbare Nachweisreaktion eingeht, so daß auf die Anwesenheit und gegebenenfalls die Menge des zu bestimmenden Analyten rückgeschlossen werden kann.

FIG. 1

FIG. 1 A

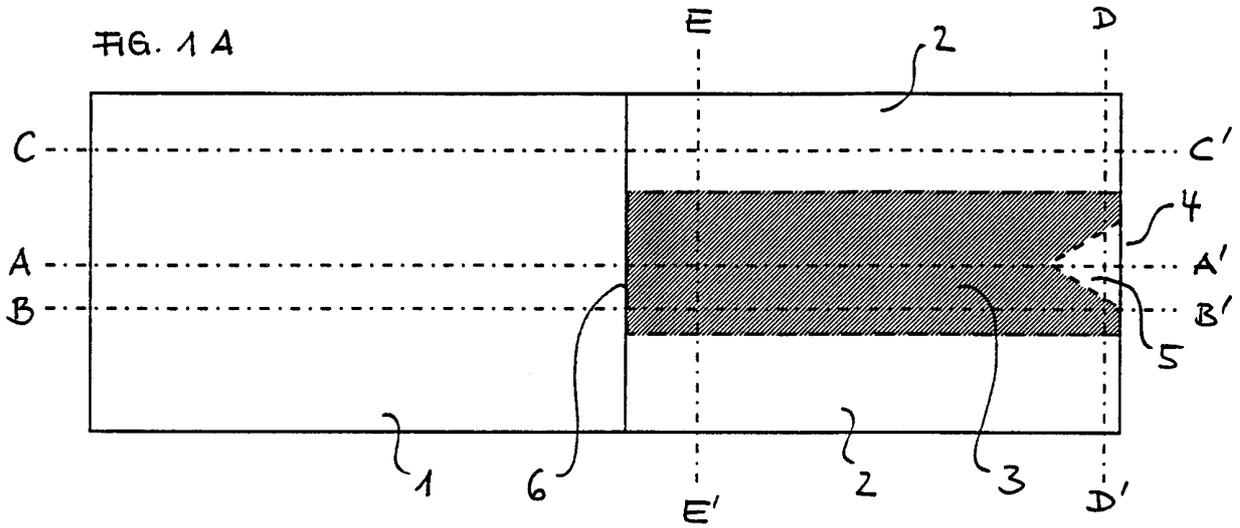


FIG. 1 B

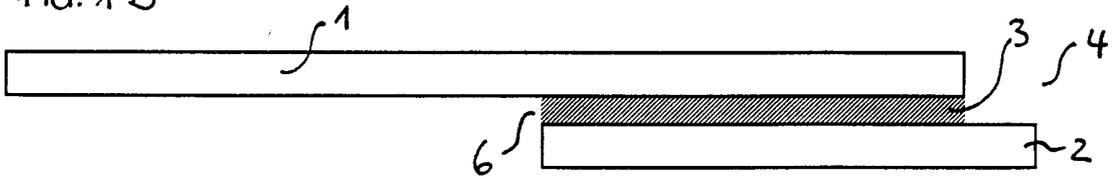


FIG. 1 C

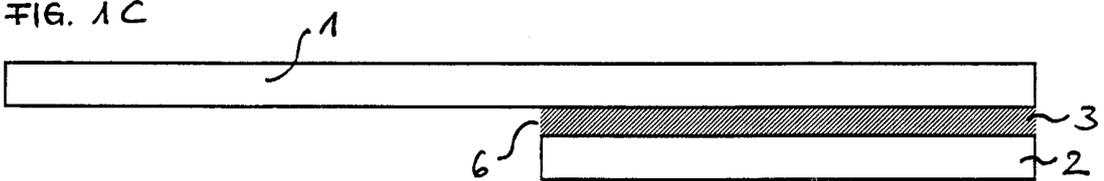


FIG. 1 D

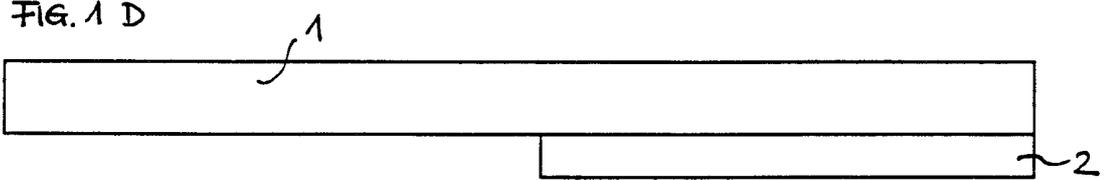


FIG. 1 E

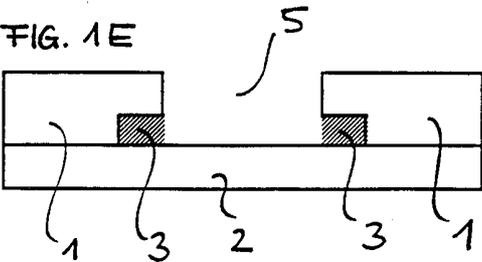
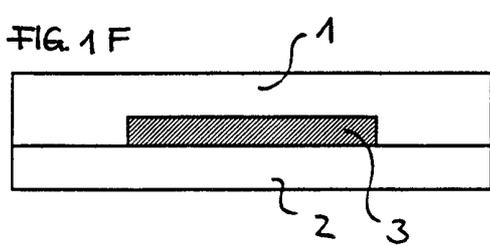
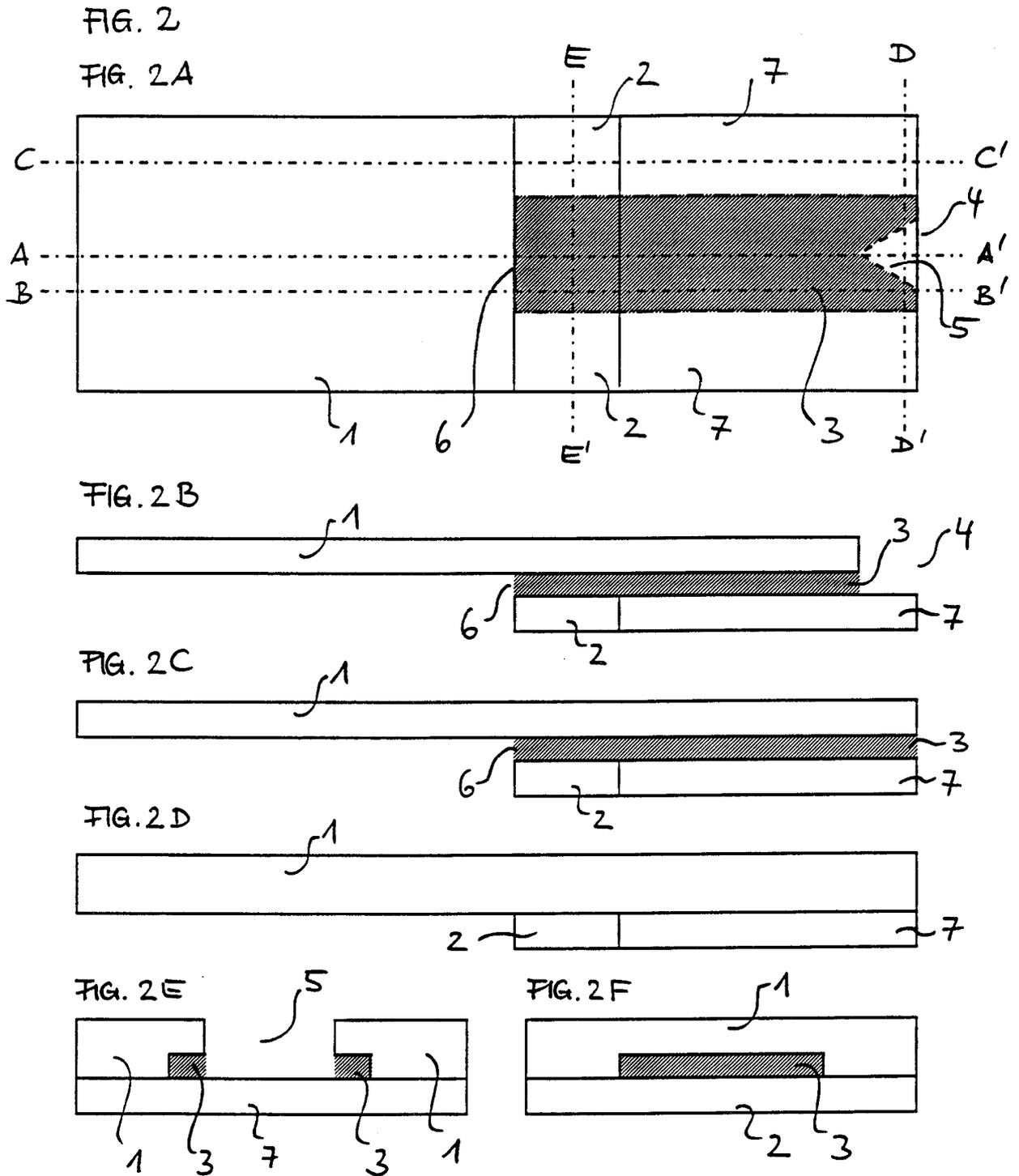
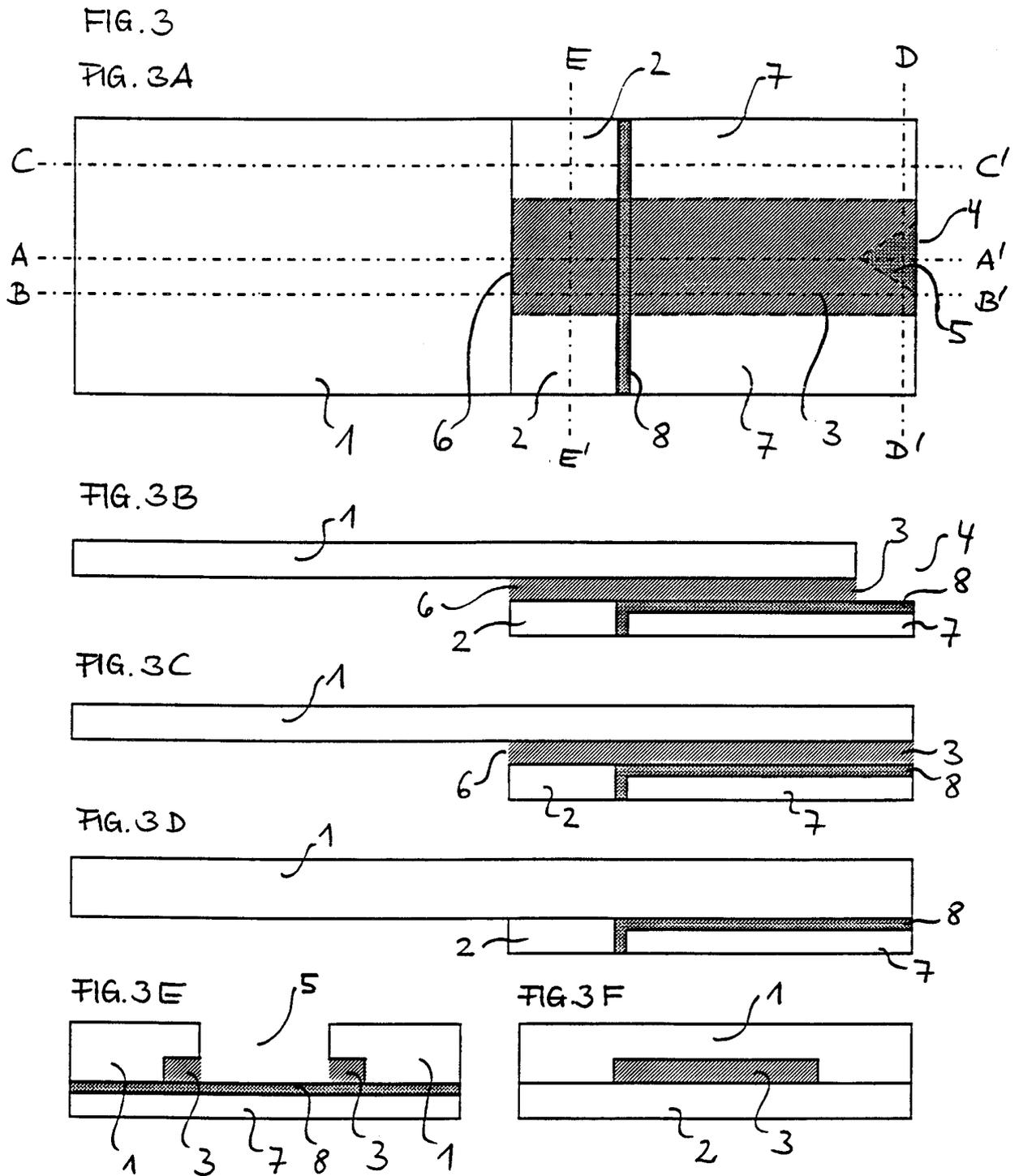
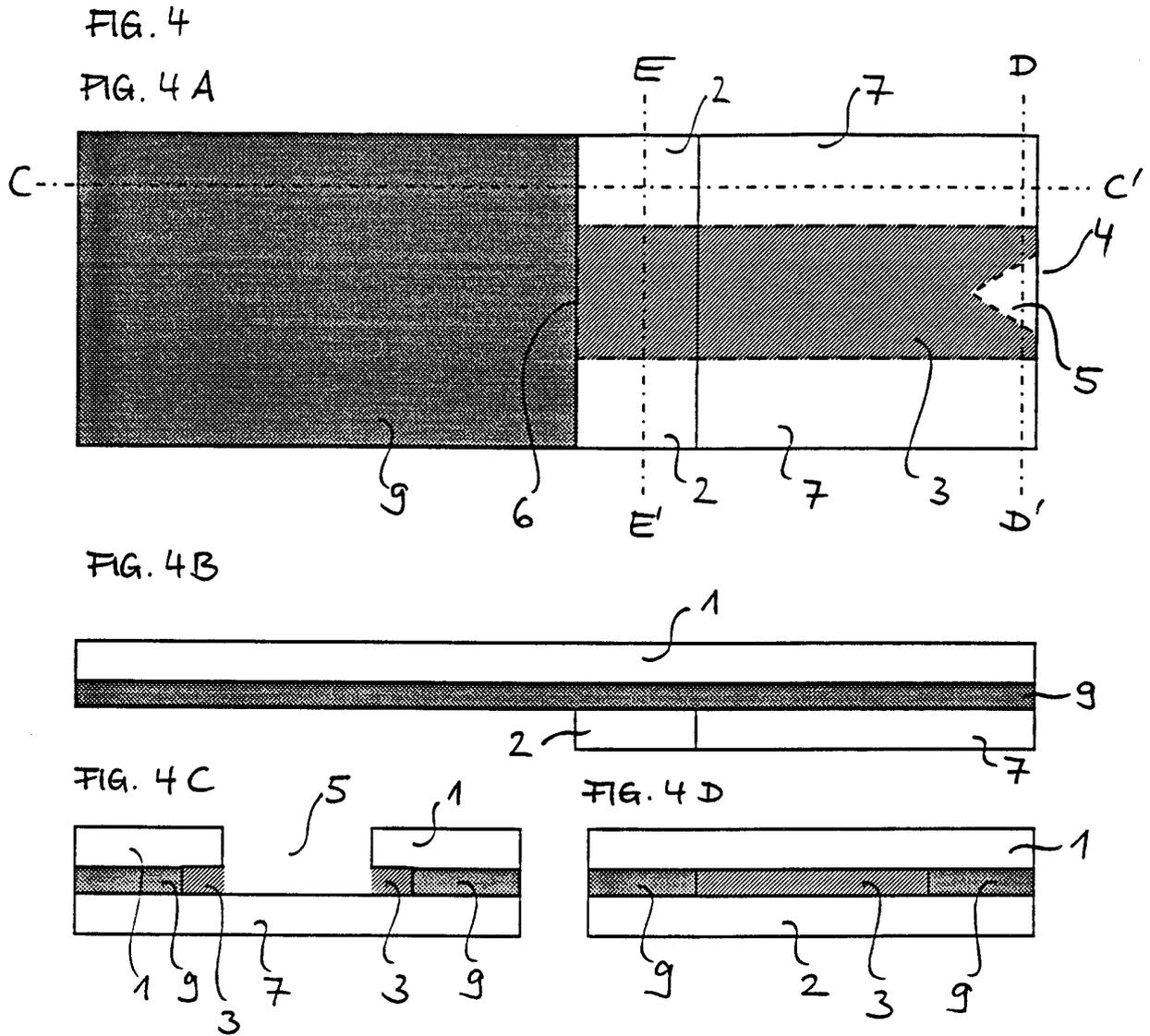


FIG. 1 F









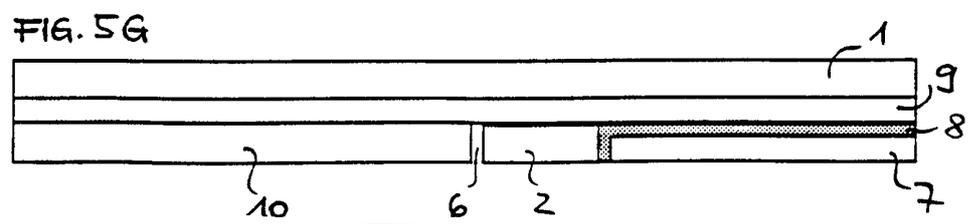
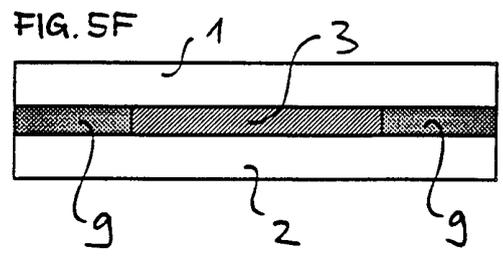
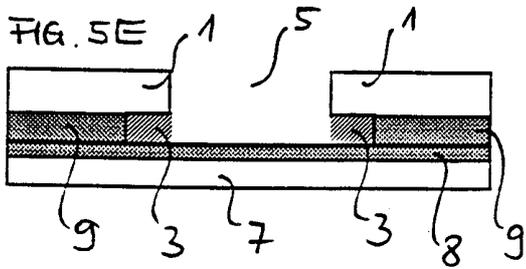
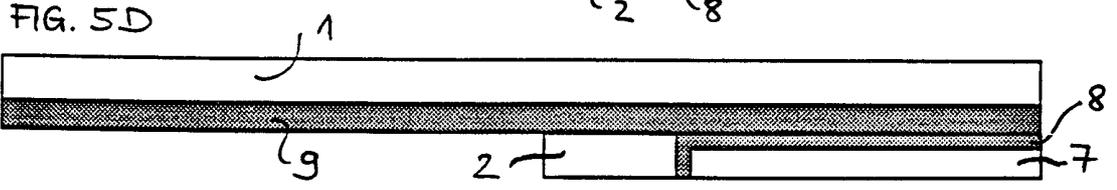
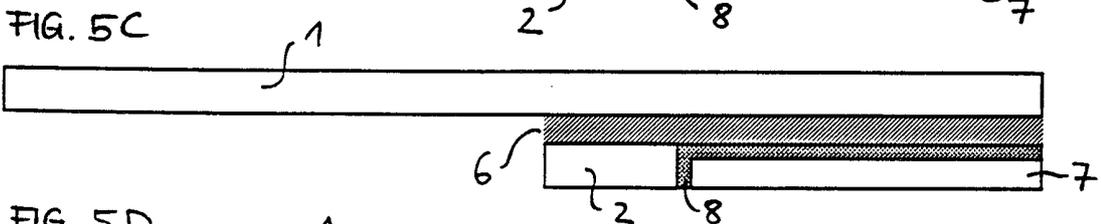
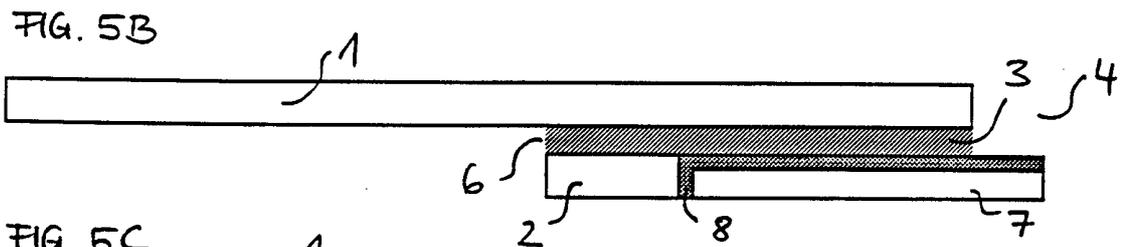
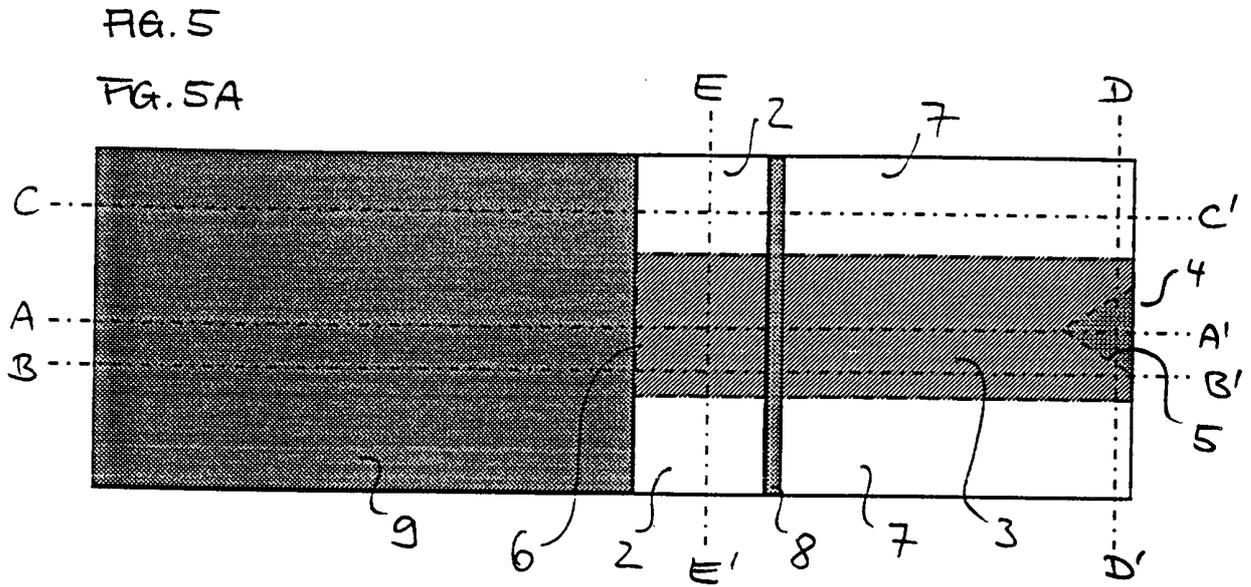
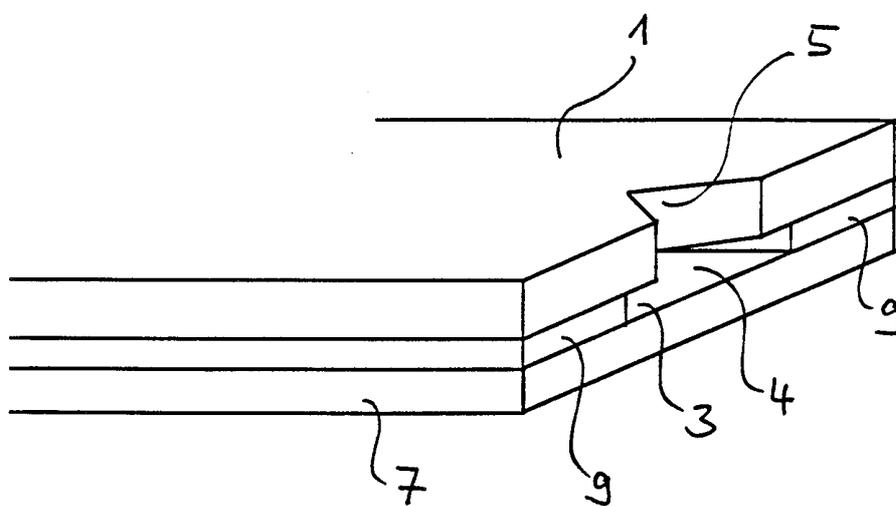


FIG. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 98/07886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 B01L3/00 //G01N33/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 192 502 A (ATTRIDGE JOHN W ET AL) 9 March 1993 see column 3, line 49 - column 4, line 42 see column 5, line 28 - column 6, line 2 see column 6, line 19 - column 6, line 57 see figures 2,3,6,8,9	1,6,8, 11,13,14
X	US 4 933 092 A (AUNET DIANE L ET AL) 12 June 1990 see column 2, line 43 - column 3, line 18 see column 4, line 33 - column 4, line 62 see column 7, line 7 - column 7, line 19 see figure 3	1,6,7, 11-13
X	EP 0 330 517 A (ENZYMATICS INC) 30 August 1989 see page 18, line 14 - page 18, line 49 see figures 1-3	1,6,8, 12,14
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 1999

Date of mailing of the international search report

23/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07886

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 010 456 A (EASTMAN KODAK CO) 30 April 1980 see page 1, line 32 - page 2, line 7 see page 2, line 28 - page 3, line 33 see page 7, line 15 - page 9, line 28 see figures 4,5 ---	1-4,6,7, 11,13,14
A	US 5 310 525 A (CHURCHOUSE STEPHEN J ET AL) 10 May 1994 see column 3, line 1 - column 4, line 56 see column 5, line 59 - column 6, line 12 see column 7, line 11 - column 7, line 38 see figures 1,7,8 ---	1,2,4-8, 11,13,14
P,A	WO 98 22625 A (BECTON DICKINSON CO ;REGENT OF THE UNIVERSITY OF MI (US)) 28 May 1998 see page 6, line 16 - page 7, line 14 see page 9, line 22 - page 10, line 4 see page 22, line 12 - page 22, line 16 see page 93, line 14 - page 93, line 23 see page 96, line 7 - page 96, line 17 see figures 1-3 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 98/07886

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 5192502	A	09-03-1993	AT 96228 T	15-11-1993			
			AU 617254 B	21-11-1991			
			AU 5740390 A	18-12-1990			
			CA 2031515 A,C	19-11-1990			
			DE 69004049 D	25-11-1993			
			DE 69004049 T	07-04-1994			
			DK 426817 T	21-02-1994			
			EP 0426817 A	15-05-1991			
			ES 2045921 T	16-01-1994			
			WO 9014590 A	29-11-1990			
			JP 2525958 B	21-08-1996			
			JP 3506078 T	26-12-1991			
<hr/>							
US 4933092	A	12-06-1990	AT 118615 T	15-03-1995			
			AU 630942 B	12-11-1992			
			AU 5306290 A	11-10-1990			
			CA 2014119 A	07-10-1990			
			DE 69016813 D	23-03-1995			
			DE 69016813 T	07-09-1995			
			EP 0392377 A	17-10-1990			
			ES 2070942 T	16-06-1995			
			JP 3205563 A	09-09-1991			
			US 5064541 A	12-11-1991			
			<hr/>				
			EP 0330517	A	30-08-1989	US 5126247 A	30-06-1992
AT 75047 T	15-05-1992						
ES 2033090 T	01-06-1997						
GR 3004894 T	28-04-1993						
GR 3023321 T	29-08-1997						
JP 1317425 A	22-12-1989						
<hr/>							
EP 0010456	A	30-04-1980	US 4254083 A	03-03-1981			
			US 4233029 A	11-11-1980			
			AT 1366 T	15-08-1982			
			CA 1129498 A	10-08-1982			
			AT 4249 T	15-08-1983			
			CA 1119831 A	16-03-1982			
			CA 1133059 A	05-10-1982			
			EP 0014797 A	03-09-1980			
			EP 0010457 A	30-04-1980			
			JP 1196515 C	21-03-1984			
			JP 55059326 A	02-05-1980			
			JP 58026968 B	06-06-1983			
			JP 55074462 A	05-06-1980			
			JP 1248146 C	16-01-1985			
			JP 55071942 A	30-05-1980			
			JP 59021501 B	21-05-1984			
<hr/>							
US 5310525	A	10-05-1994	AU 7231391 A	03-09-1991			
			CA 2075054 A	09-08-1991			
			EP 0514410 A	25-11-1992			
			WO 9112527 A	22-08-1991			
			JP 5504200 T	01-07-1993			
<hr/>							
WO 9822625	A	28-05-1998	AU 5265698 A	10-06-1998			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07886

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 B01L3/00 //G01N33/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01L G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 192 502 A (ATTRIDGE JOHN W ET AL) 9. März 1993 siehe Spalte 3, Zeile 49 - Spalte 4, Zeile 42 siehe Spalte 5, Zeile 28 - Spalte 6, Zeile 2 siehe Spalte 6, Zeile 19 - Spalte 6, Zeile 57 siehe Abbildungen 2,3,6,8,9 --- -/--	1,6,8, 11,13,14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. April 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07886

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 933 092 A (AUNET DIANE L ET AL) 12. Juni 1990 siehe Spalte 2, Zeile 43 - Spalte 3, Zeile 18 siehe Spalte 4, Zeile 33 - Spalte 4, Zeile 62 siehe Spalte 7, Zeile 7 - Spalte 7, Zeile 19 siehe Abbildung 3 ----	1,6,7, 11-13
X	EP 0 330 517 A (ENZYMATICS INC) 30. August 1989 siehe Seite 18, Zeile 14 - Seite 18, Zeile 49 siehe Abbildungen 1-3 ----	1,6,8, 12,14
X	EP 0 010 456 A (EASTMAN KODAK CO) 30. April 1980 siehe Seite 1, Zeile 32 - Seite 2, Zeile 7 siehe Seite 2, Zeile 28 - Seite 3, Zeile 33 siehe Seite 7, Zeile 15 - Seite 9, Zeile 28 siehe Abbildungen 4,5 ----	1-4,6,7, 11,13,14
A	US 5 310 525 A (CHURCHHOUSE STEPHEN J ET AL) 10. Mai 1994 siehe Spalte 3, Zeile 1 - Spalte 4, Zeile 56 siehe Spalte 5, Zeile 59 - Spalte 6, Zeile 12 siehe Spalte 7, Zeile 11 - Spalte 7, Zeile 38 siehe Abbildungen 1,7,8 ----	1,2,4-8, 11,13,14
P,A	WO 98 22625 A (BECTON DICKINSON CO ;REGENT OF THE UNIVERSITY OF MI (US)) 28. Mai 1998 siehe Seite 6, Zeile 16 - Seite 7, Zeile 14 siehe Seite 9, Zeile 22 - Seite 10, Zeile 4 siehe Seite 22, Zeile 12 - Seite 22, Zeile 16 siehe Seite 93, Zeile 14 - Seite 93, Zeile 23 siehe Seite 96, Zeile 7 - Seite 96, Zeile 17 siehe Abbildungen 1-3 -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Klass. Aktenzeichen

PCT/EP 98/07886

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5192502 A	09-03-1993	AT 96228 T	15-11-1993
		AU 617254 B	21-11-1991
		AU 5740390 A	18-12-1990
		CA 2031515 A,C	19-11-1990
		DE 69004049 D	25-11-1993
		DE 69004049 T	07-04-1994
		DK 426817 T	21-02-1994
		EP 0426817 A	15-05-1991
		ES 2045921 T	16-01-1994
		WO 9014590 A	29-11-1990
		JP 2525958 B	21-08-1996
		JP 3506078 T	26-12-1991
		US 4933092 A	12-06-1990
AU 630942 B	12-11-1992		
AU 5306290 A	11-10-1990		
CA 2014119 A	07-10-1990		
DE 69016813 D	23-03-1995		
DE 69016813 T	07-09-1995		
EP 0392377 A	17-10-1990		
ES 2070942 T	16-06-1995		
JP 3205563 A	09-09-1991		
US 5064541 A	12-11-1991		
EP 0330517 A	30-08-1989		
		AT 75047 T	15-05-1992
		ES 2033090 T	01-06-1997
		GR 3004894 T	28-04-1993
		GR 3023321 T	29-08-1997
		JP 1317425 A	22-12-1989
EP 0010456 A	30-04-1980	US 4254083 A	03-03-1981
		US 4233029 A	11-11-1980
		AT 1366 T	15-08-1982
		CA 1129498 A	10-08-1982
		AT 4249 T	15-08-1983
		CA 1119831 A	16-03-1982
		CA 1133059 A	05-10-1982
		EP 0014797 A	03-09-1980
		EP 0010457 A	30-04-1980
		JP 1196515 C	21-03-1984
		JP 55059326 A	02-05-1980
		JP 58026968 B	06-06-1983
		JP 55074462 A	05-06-1980
		JP 1248146 C	16-01-1985
		JP 55071942 A	30-05-1980
JP 59021501 B	21-05-1984		
US 5310525 A	10-05-1994	AU 7231391 A	03-09-1991
		CA 2075054 A	09-08-1991
		EP 0514410 A	25-11-1992
		WO 9112527 A	22-08-1991
		JP 5504200 T	01-07-1993
WO 9822625 A	28-05-1998	AU 5265698 A	10-06-1998