

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-518128
(P2004-518128A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int.C1.⁷

GO 1 N 33/52

GO 1 N 33/66

F |

G01N 33/52

GO 1 N 33/52

GO 1 N 33/66

GO 1 N 33/66

テーマコード（参考）

2G045

審查請求 未請求 予備審查請求 未請求 (全 46 頁)

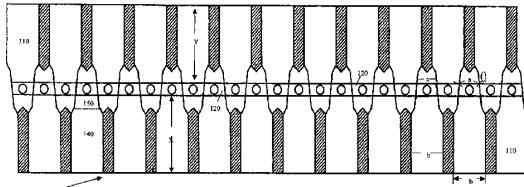
(21) 出願番号	特願2002-558011 (P2002-558011)	(71) 出願人	596159500 ライフスキャン・インコーポレイテッド LifeScan, Inc. アメリカ合衆国、95035 カリフォルニア州、ミルピタス、ジブラルター・ドライブ 1000 1000 Gibraltar Drive, Milpitas, California 95035, United States of America
(86) (22) 出願日	平成13年11月6日 (2001.11.6)		
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月12日 (2002.8.12)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/046574		
(87) 國際公開番号	WO2002/057781		
(87) 國際公開日	平成14年7月25日 (2002.7.25)		
(31) 優先権主張番号	09/737,179		
(32) 優先日	平成12年12月13日 (2000.12.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		(74) 代理人	100066474 弁理士 田澤 博昭
		(74) 代理人	100088605 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】試薬試験片の製造方法

(57) 【要約】

試薬試験片を作成するための方法を提供する。本発明の方法において、平面状の表面およびその中心軸に沿って配置されている試薬材料の狭い部材片を有する細長い支持材料により形成されている試験片前駆体が一定の交互配置形のパタンに従って切断されて複数の試薬試験片が製造される。上記の初期的な前駆体材料はテープであってもよく、カードの形態でもよい。さらに、上記本発明の方法により製造される試薬試験片およびこれらを含むキットも提供する。これら本発明の試験片およびキットは分析物の検出および/または濃度決定の各アッセイにおいて有用であることが分かっている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

複数の試薬試験片を製造する方法において、

(a) 第1の平面状の表面部分およびその中心軸に沿って配置されている試薬材料の部材片を有する細長い支持材料を備えている試験片前駆体を供給する工程と、

(b) 前記試験片前駆体を一定の交互配置形パターンに従って複数の試薬試験片に切断する工程を含む方法。

【請求項 2】

前記試験片前駆体がテープである請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記試験片前駆体がカードである請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記試薬材料が一定の信号生成システムを含有している請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記信号生成システムが前記試薬材料に接触しているサンプル中の分析物の濃度に関連付けできる一定の色を生じる請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記信号生成システムが前記試薬材料に接触しているサンプル中の分析物の濃度に関連付けできる一定の電流を生じる請求項4に記載の方法。

【請求項 7】

前記方法がさらに前記試験片前駆体を製造する工程を含む請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法により製造される前記試験片がそれぞれサンプリング領域およびハンドリング領域を含み、前記試薬材料が当該サンプリング領域の中に配置されている請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記サンプリング領域が前記試薬材料により被覆されている前記支持材料の中に穴を有している請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記試験片が約0.5であるアスペクト比を有している請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法により製造される試験片が手持式の光学計器の中において使用できる請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

前記手持式の光学計器がONE TOUCH(登録商標)計器である請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

請求項1に記載の方法に従って製造される試薬試験片において、当該試薬試験片がサンプリング領域およびハンドリング領域を有しており、前記試薬材料が当該サンプリング領域の中に配置されている試薬試験片。

【請求項 14】

前記試薬試験片が約0.5であるアスペクト比を有している請求項13に記載の試薬試験片。

【請求項 15】

前記試薬試験片が図2乃至図8において示されている各形態の群から選択される試薬試験片の形態と実質的に同一またはこれに等しい形態を有している請求項14に記載の試薬試験片。

【請求項 16】

前記試薬試験片が手持式の光学計器により読み取り可能である請求項15に記載の試薬試験片。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記手持式の光学計器がONE TOUCH(登録商標)計器である請求項16に記載の試薬試験片。

【請求項 18】

サンプル中の分析物の濃度を決定するための方法において、

(a) 請求項13に記載の試薬試験片に流体サンプルを供給する工程と、

(b) 前記試薬試験片から一定の信号を検出する工程と、

(c) 前記検出した信号を前記サンプル中の分析物の濃度に関連付けして当該流体サンプル中の分析物の濃度を決定する工程を含む方法。

【請求項 19】

前記流体サンプルが生物学的サンプルである請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記分析物がグルコースである請求項18に記載の方法。

【請求項 21】

前記検出工程および関連付け工程が手持式の光学計器により行われる請求項18に記載の方法。

【請求項 22】

前記手持式の光学計器がONE TOUCH(登録商標)計器である請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

生理学的サンプル中の分析物の濃度の決定において使用するためのキットにおいて、

(a) 請求項13に記載の試薬試験片と、

(b) (i) 前記生理学的サンプル入手するための手段、および

(ii) 一定の分析物標準物、の少なくとも一方を備えているキット。

【請求項 24】

前記生理学的サンプル入手するための手段がランスである請求項23に記載のキット。

【請求項 25】

前記分析物標準物が一定の標準化された濃度の既知の試薬を含む請求項23に記載のキット。

【請求項 26】

前記キットが前記生理学的サンプル入手するための手段および前記分析物標準物を備えている請求項23に記載のキット。

【請求項 27】

前記キットがさらに手持式の光学計器を備えている請求項23に記載のキット。

【請求項 28】

前記手持式の光学計器がONE TOUCH(登録商標)計器である請求項27に記載のキット。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の分野**

本発明の分野は分析物の決定であり、特に分析物決定アッセイにおいて使用するための試薬試験片に関する。

【0002】**発明の背景**

例えば、血液または血液から誘導した各生成物等の生理学的流体における分析物の検出は今日の社会に対する重要性を常に高めつつある。分析物決定アッセイは臨床的な実験室用の試験、家庭用の試験等を含む種々の用途において有用であることが知られており、これらの試験結果は種々の状況の診断および管理において傑出した役割を果たしている。比較的に一般的な分析物はグルコース、アルコール、ホルムアルデヒド、L-グルタミン酸、グリセロール、ガラクトース、グリケート化(glycated)タンパク質、クレアチ

10

20

30

40

50

ン、ケトン体、アスコルビン酸、乳酸、ロイシン、リンゴ酸、ピルビン酸、尿酸およびステロイド等を含む。このような分析物検出の高まりつつある重要性に応じて、臨床用および家庭用の両方の用途ための種々の分析物検出のプロトコルおよび装置が開発されている。

【0003】

多くの現行の分析物検出プロトコルはサンプル中の分析物を検出するための試薬試験片を採用している。これらの試薬試験片においては、サンプルが小さな試験片の試薬領域に供給されて、そのサンプル中の分析物の存在を示す信号が生成される。このような試験片に対する要望が高まるにつれて、高価な材料のむだを最少にするさらに効率的な試験片の製造プロトコルに対する必要性が高まっている。10

【0004】

従って、試薬試験片の製造効率を高めると考えられる新規な製造方法の開発に関心が寄せられ続けている。重要な事は高められた製造効率、減少されたコスト、および連続的な各製造処理に対する順応性を提供する製造方法であると考えられる。

【0005】

関連の文献

関連の米国特許は米国特許第5,067,309号を含む。また、米国特許第5,972,294号、同第5,968,836号、同第5,843,691号、同第5,789,255号、同第5,753,452号、同第5,620,863号、同第5,605,837号、同第5,563,042号、同第5,462,032号、同第5,418,142号、同第5,059,394号、同第5,179,005号も関連している。20

【0006】

発明の概要

試薬試験片を作成するための方法が提供される。本発明の方法において、平面状の表面およびその中心軸に沿って配置されている試薬材料の狭い部材片を有する細長い支持材料により形成されている試験片前駆体が一定の交互配置形(*inter-digitating*)のパタンに従って切断されて複数の試薬試験片が製造される。上記の初期的な前駆体材料はテープであってもよく、カードの形態または類似の形状とすることができます。さらに、上記本発明の方法により製造される試薬試験片およびこれらを含むキットも提供される。これら本発明の試験片およびキットは分析物の検出および/または濃度決定の各アッセイにおいて有用であることが分かっている。30

【0007】

特定の各実施形態の説明

試薬試験片を作成するための方法が提供される。本発明の方法において、平面状の表面およびその中心軸に沿って配置されている試薬材料の狭い部材片を有する細長い支持材料により形成されている試験片前駆体が交互配置形(*inter-digitating*)のパタンに従って切断されて複数の試薬試験片が製造される。上記の初期的な前駆体材料はテープであってもよく、カードの形態または類似の形状とすることができます。さらに、上記本発明の方法により製造される試薬試験片およびこれらを含むキットも提供される。これら本発明の試験片およびキットは分析物の検出および/または濃度決定の各アッセイにおいて有用であることが分かっている。以下の本発明の説明において、本発明の製造方法を先ず説明し、これに続いてこれらの方法により製造される各試薬試験片の例示的な実施形態、これら試薬試験片の代表的な各用途、およびこれら本発明の試薬試験片を含むキットについて説明する。40

【0008】

本発明をさらに説明する前に、本発明が以下に説明する本発明の特定の各実施形態に限定されないこと、およびこれらの特定の実施形態の変更が本明細書において記載されている特許請求の範囲内において可能であり当該範囲内にさらに含まれることが理解されるべきである。さらに、本明細書において使用している各用語が特定の各実施形態を説明することを目的としていて、限定することを目的としていないことも理解されるべきである。そ50

の代わりに、本発明の範囲は本明細書において記載されている特許請求の範囲により確立されている。

【0009】

本明細書および本明細書において記載されている特許請求の範囲において、特別に明示しない限り、単数の表現が複数の表現を含むこともある。また、特別に定めない限り、本明細書において使用されている全ての技術的および科学的な用語は本発明が属している技術分野における通常の熟練者において一般的に理解されている意味と同一の意味を有する。

【0010】

製造の方法

上記において概説したように、本発明は試薬試験片を製造する方法を提供する。この試薬試験片とは、支持材料および試薬材料を備えている製造物品を意味し、この試験片は少なくとも2個の領域、すなわち、保持領域またはハンドリング領域およびサンプル供給領域を有しており、上記試薬材料は当該サンプル供給領域内のみにおいて存在している。本発明の方法により製造可能な例示的な試薬試験片を以下においてさらに詳細に説明する。

【0011】

本発明の方法において、第1の工程は試験片前駆体を提供することである。この試験片とは、第1の平面状の表面および当該第1の平面状の表面の中心軸において配置されている試薬材料の狭い部材片を有する細長い支持材料を意味する。この試験片前駆体は連続的なテープの形態であってもよく、あるいは、比較的に短い長さの、例えば、平行四辺形等のカードの形態またはその類似形態であってもよい。従って、この試験片前駆体の長さは当該前駆体がテープの形態であるか、あるいは、比較的に短い長さを有する、例えば、カードの形態であるかにより、相当に変化し得る。また、この試験片前駆体の幅も製造する特定の試験片の性質に応じて変更可能である。一般に、この試験片前駆体の幅は約0.80インチ乃至4.0インチ(約2.0cm乃至10.2cm)、通常的に約1.20インチ乃至3.0インチ(約3.0cm乃至7.6cm)、さらに通常的に約1.6インチ乃至2.8インチ(約4.1cm乃至7.1cm)の範囲にすることができる、特定の実施形態において、この試験片前駆体の幅は約2.40インチ乃至4.0インチ(約6.1cm乃至10.2cm)、通常的に約2.5インチ乃至3.2インチ(約6.4cm乃至8.1cm)、さらに通常的に約2.6インチ乃至2.8インチ(約6.6cm乃至7.1cm)の範囲にすることもでき、さらに別の実施形態において、この試験片前駆体の幅は約0.8インチ乃至3.0インチ(約2.0cm乃至7.6cm)、通常的に約1.2インチ乃至2.5インチ(約3.0cm乃至6.4cm)、さらに通常的に約1.5インチ乃至2.0インチ(3.8cm乃至5.1cm)の範囲にできる。

【0012】

上述したように、上記試験片前駆体は不活性な支持材料の平面状の表面に配置されている狭い試薬片を有する細長い支持材料により形成されている。従って、この細長い支持材料は上記のような長さおよび幅に関して上記試験片前駆体の各寸法と同一の寸法を有している。この試験片プランクにおける中実の支持部品は、他の特徴部分の中でも、試験片に対して物理的な形態および剛性を賦与している。この試験片プランクにおける中実の支持体は種々の材料により製造可能であり、この支持体として採用できる適当な材料は、例えば、P E T、P E T G、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリスチレン、ナイロン、シリコン、セラミック、ガラス等のプラスチック、紙、プラスチック-紙のラミネート、金属シート、あるいは、電極として作用する金属および/または導電性の被膜(パラジウム、金、プラチナ、銀、イリジウム、炭素(導電性カーボン・インク)、ドーピングした酸化錫、ステンレス・スチール等)をコーティングした支持体の複合材料を含むその他の任意の適当な材料を含み、この場合の試験片は電気化学的試験片である。本発明の特定の各実施形態において有用であることが分かっている支持材料の例として、例えば、米国特許第4,935,346号および同第5,304,468号において開示されている各支持材料を参照されたく、これらの各開示は本明細書に参考文献として含まれる。

【0013】

10

20

30

40

50

特定の好適な位置に応じて、例えば、上面部または下面部となる上記細長い支持材料における平面状の各表面部分の一方に、狭い試薬材料の部材片が配置されている。この狭い試薬材料の部材片は一般に上記細長い支持材料の中心の長手軸に沿って配置されている。この中心の長手軸とは、上記支持材料の各側面から等距離である中心軸を意味する。一般に、この狭い試薬片の2個の側面は上記細長い支持材料のそれぞれ対応して隣接しているエッジ部分から等距離である。

【0014】

上記試薬試験片の前駆体における狭い試薬片において存在している試薬材料は一定の信号生成システムにおける1種類以上の特定の試薬要素を含有している。この信号生成システムとは、分析物の存在および／または濃度を決定するために使用できる分析物の存在下において一定の検出可能な信号を提供するように組み合わせにおいて作用する1種類以上の試薬を意味する。この信号生成システムは分析物の存在または濃度に関連付けできる一定の色を生成する信号生成システムでもよく、あるいは、分析物の存在または濃度に関連付けできる一定の電流を生成する信号生成システムでもよい。従って、上記信号生成システムは色生成システムまたは電流生成システムのいずれかにできる。

10

【0015】

種々の異なる色信号生成システムが知られている。関連の代表的な色信号生成システムは分析物酸化信号生成システムを含む。この分析物酸化信号生成システムとは、サンプル中の分析物濃度を導き出すために検出可能な比色定量式信号を発生する際にその分析物が適当な酵素により酸化されて当該分析物の一定の酸化された形態およびこれに対応するまたは比例する量の過酸化水素が生成されることを意味する。その後、この過酸化水素は、さらに、1種類以上の指示薬化合物から検出可能な生成物を発生するために用いられ、さらに、この信号生成システム、すなわち、その信号により生成される検出可能な生成物の量が初めのサンプル中の分析物の量に関連付けられる。従って、本発明の各試験片において存在している上記分析物酸化信号生成システムは過酸化水素に基づく信号生成システムとしても正当に特徴付けられる。

20

【0016】

既に示したように、上記過酸化水素に基づく信号生成システムは分析物を酸化して対応する量の過酸化水素を生成する酵素を含み、この場合の対応する量とは、生成される過酸化水素の量がサンプル中に存在している分析物の量に比例していることを意味する。上記第1の酵素の特定の性質は必然的にアッセイまたは定量される分析物の性質に応じて決まるが、一般的にオキシダーゼ（酸化酵素）である。従って、この第1の酵素はグルコース・オキシダーゼ（分析物がグルコースの場合）、コレステロール・オキシダーゼ（分析物がコレステロールの場合）、アルコール・オキシダーゼ（分析物がアルコールの場合）、ラクテート・オキシダーゼ（分析物がラクテートの場合）等とすることができます。さらに、上記およびその他の関連の分析物に対して使用するための別の酸化酵素が当該技術分野における熟練者において知られており、これらもまた使用可能である。上記試薬試験片がグルコース濃度の検出用に設計されている場合の各実施形態において、上記第1の酵素はグルコース・オキシダーゼである。このグルコース・オキシダーゼは、例えば、黒色アスペルギルスまたはペニシラム属等の天然供給源、または組換えにより生成された任意の好都合な供給源から入手できる。

30

【0017】

上記信号生成システムにおける第2の酵素は過酸化水素の存在下に1種類以上の指示薬化合物の一定の検出可能な生成物への変換において触媒作用する酵素であり、この反応により生成される検出可能な生成物の量は存在している過酸化水素の量に比例する。この第2の酵素は一般にペルオキシダーゼであり、この場合の適当なペルオキシダーゼはホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）、ソイ・ペルオキシダーゼ、組換えにより生成したペルオキダーゼ、およびペルオキシダーゼ活性を有する各合成類似体等を含む。例えば、Y. Cui、F. WangのAnalytica Chimica Acta、233（1990年）、299頁乃至302頁を参照されたい。

40

50

【0018】

上記1種類以上の指示薬化合物、例えば、各基質は上記ペルオキシダーゼの存在下において過酸化水素により形成または分解されて所定の波長域における光を吸収する指示薬色素を生成する物質である。好ましくは、この指示薬色素は上記サンプルまたは試験試薬が強く吸収する波長とは異なる波長において光を強く吸収する。この指示薬の酸化された形態は色の変化を明示する、着色している、または僅かに着色している、または無色の最終生成物のいずれであってもよい。すなわち、この試験試薬は漂白されている一定の着色領域により、あるいは、顕色している一定の無色領域によりサンプル中における、例えば、グルコース等の分析物の存在を示すことができる。

【0019】

本発明において有用である指示薬化合物は1成分型および2成分型の両方の比色定量式基質を含む。1成分型のシステムは芳香族アミン、芳香族アルコール、アジン、およびテトラメチル・ベンジジン・塩酸等のベンジジンを含む。また、適当な2成分型のシステムは一つの成分がMBTH、MBTH誘導体（例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許出願第08/302,575号において開示されている物質を参照されたい）、または4-アミノアンチピリンであり、別の成分が芳香族アミン、芳香族アルコール、共役アミン、共役アルコール、または芳香族または脂肪族のアルデヒドであるシステムを含む。例示的な2成分型のシステムは3-ジメチルアミノ安息香酸（DMAB）と組み合わせた塩酸3-メチル-2-ベンゾチアゾリノン・ヒドラゾン（MBTH）、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン・スルホン酸（DCBHS）と組み合わせたMBTH、および8-アニリノ-1-ナフタレン・スルホン酸アンモニウム（ANS）と組み合わせた3-メチル-2-ベンゾチアゾリノン・ヒドラゾン・N-スルホニル・ベンゼンスルホン酸ナトリウム（MBTHSB）である。特定の実施形態において、上記色素対のMBTHSB-ANSが好ましい。

【0020】

さらに別の実施形態において、Kiyoshi Zaitsu、Yosuke Ohkura：ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼに対応する新規な蛍光発生性基質（New fluorogenic substrates for Horseradish Peroxidase）：過酸化水素およびペルオキシダーゼに対応する迅速で高感度なアッセイ（rapid and sensitive assay for hydrogen peroxide and the Peroxidase）、Analytical Bioc hemistry（1980年）109、109頁乃至113頁において記載されている物質のような、蛍光検出可能な生成物（または、例えば、蛍光のバックグラウンドにおける検出可能な非蛍光物質）を生成する信号生成システムが使用できる。

【0021】

上述したように、例えば、電気化学的試験片において用いられているような、一定の電流を生成する信号生成システムも関連している。このような試薬システムはレドックス試薬システムを含み、これらの試薬システムは電極により測定される物質（信号）を生じるので、生理学的サンプル中の分析物の濃度を導き出すために使用される。この反応領域内に存在しているレドックス試薬システムは一般的に少なくとも一定の酵素および媒介物質を含む。多くの実施形態において、このレドックス試薬システムにおける酵素要素は1種類の酵素または関連の分析物を酸化するために協調して作用する複数の酵素である。換言すれば、このレドックス試薬システムの酵素成分は単一の分析物酸化酵素または関連の分析物を酸化するために協調して作用する2種類以上の酵素の集合体により形成されている。関連の酵素はオキシダーゼ、デヒドロゲナーゼ、リパーゼ、キナーゼ、ジホラーゼ（di phosphatases）、キノンタンパク質等を含む。

【0022】

上記反応領域内に存在している特定の酵素は上記電気化学的試験片が検出するために設計されている特定の分析物により決まり、この場合の代表的な酵素はグルコース・オキシダーゼ、グルコース・デヒドロゲナーゼ、コレステロール・エステラーゼ、コレステロール

10

20

30

40

50

・オキシダーゼ、リポタンパク質リパーゼ、グリセロール・キナーゼ、グリセロール-3-ホスフェート・オキシダーゼ、ラクテート・オキシダーゼ、ラクテート・デヒドロゲナーゼ、ピルベート・オキシダーゼ、アルコール・オキシダーゼ、ビリルビン・オキシダーゼ、ウリカーゼ等を含む。関連の分析物がグルコースである多くの実施形態において、上記レドックス試薬システムにおける酵素成分はグルコース酸化酵素、例えば、グルコース・オキシダーゼまたはグルコース・デヒドロゲナーゼである。

【0023】

さらに、上記レドックス試薬システムにおける第2の成分は媒介物質成分であり、この成分は1種類以上の媒介物質により形成されている。種々の異なる媒介物質が当業界において知られており、フェリシアニド、フェナジン・エトサルフェート、フェナジン・メトサルフェート、フェニレンジアミン、1-メトキシ-フェナジン・メトサルフェート、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、フェロセン誘導体、オスミウム-ビピリジル錯体、ルテニウム錯体等を含む。グルコースが上記関連の分析物であり、グルコース・オキシダーゼまたはグルコース・デヒドロゲナーゼが上記酵素成分である各実施形態において、特に関連の媒介物質はフェリシアニド等である。

【0024】

上記反応領域において存在できる別の試薬は、例えば、シトラコン酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸(塩)、マレイン酸(塩)、リン酸塩、「Good」緩衝液等の緩衝剤を含む。さらに、存在可能な別の物質は塩化カルシウムおよび塩化マグネシウム等の二価のカチオン、ピロロキノリン・キノン、Triton、Macol、Tetronic、Silwet、ZonylおよびPluronics等の界面活性剤の類、およびアルブミン、スクロース、トレハロース、マンニトールおよびラクトース等の安定化剤を含む。

【0025】

上記信号生成システムの特性に応じて、当該システムは支持基質材料を伴っていてもよく、伴っていなくてもよい。これらの実施形態において、この多孔質基質は不活性な多孔質基質であり、上記信号生成システムにおける種々の部材に対応する支持体として作用する。多数の異なる多孔質基質が種々の分析物検出アッセイにおいて使用するために開発されており、これらの基質はそれぞれの材料、気孔の大きさ、各寸法等の点で異なっており、この場合における代表的な基質が米国特許出願第4,734,360号、同第4,900,666号、同第4,935,346号、同第5,059,394号、同第5,304,468号、同第5,306,623号、同第5,418,142号、同第5,426,032号、同第5,515,170号、同第5,526,120号、同第5,563,042号、同第5,620,863号、同第5,753,429号、同第5,573,452号、同第5,780,304号、同第5,789,255号、同第5,843,691号、同第5,846,486号、同第5,968,836号および同第5,972,294号において記載されている各基質を含み、これらの各開示は本明細書に参考文献として含まれる。原理的に、上記多孔質基質の性質は本発明の各試験片において重要ではなく、それゆえ、上記試薬試験片を読み取るために使用する器具の性質、利便性、当該試薬試験片により行なわれるアッセイの種類等を含むその他のファクターに関して選択される。

【0026】

上述したように、上記試薬材料は上記のような支持基質を含んでいてもいなくてもよく、狭い部材片として上記試薬試験片の前駆体において存在しており、この狭い部材片は上記細長い支持材料の一方の表面上に配置されていて、当該支持材料の長手軸に沿って延在している。この狭い試薬片の幅は製造される特定の試験片の性質に応じて変更可能である。一般に、この幅は約0.05インチ乃至0.50インチ(0.13cm乃至1.3cm)、通常に0.10インチ乃至0.4インチ(0.25cm乃至1.01cm)、さらに通常に約0.15インチ乃至0.35インチ(0.38cm乃至0.89cm)の範囲にすることができる、この場合の特定の実施形態において、上記狭い試薬片の幅は約0.10インチ乃至0.50インチ(0.25cm乃至1.01cm)、通常に約0.15イ

10

20

30

40

50

ンチ乃至 0 . 4 インチ(約 0 . 38 cm 乃至 1 . 01 cm)、さらに通常的に約 0 . 18 インチ乃至 0 . 35 インチ(0 . 46 cm 乃至 0 . 89 cm)の範囲にすることができる、別の実施形態においては、この狭い試薬片の幅を約 0 . 05 インチ乃至 0 . 30 インチ(0 . 13 cm 乃至 0 . 76 cm)、通常的に約 0 . 10 インチ乃至 0 . 25 インチ(0 . 25 cm 乃至 0 . 64 cm)、さらに通常的に約 0 . 15 インチ乃至 0 . 20 インチ(0 . 38 cm 乃至 0 . 51 cm)の範囲にできる。

【0027】

上記試薬試験片の前駆体は任意の好都合なプロトコルにより製造できる。従って、上記狭い試薬片は、例えば、各テープ等の 2 個の部材片を結合すること等により、中心の長手軸に沿って上記支持材料上に配置または当該材料に付着できる。例えば、種々のロール状の材料を一体にして上記前駆体を製造する方法等(連続ウェブ・プロセスにおいて行なわれる方法等)の連続的なプロセス、または 2 個の部材片を先ず切断した後にこれらを互いに結合する方法等の不連続的なプロセスが採用できる。さらに別の部材片前駆体の各様式も採用できる。

【0028】

上記のような試薬試験片前駆体の準備に続く本発明の次の工程はこの前駆体を一定の交互配置形のパタンに従って複数の試薬試験片に切断することである。この交互配置形のパタン(inter-digitating pattern)とは、狭い試薬片に沿って配置されている一連の組み合わされたフィンガー部分または突出部により特徴付けられる一定のパタンを意味する。代表的な交互配置形のパタンが図 1 において示されている。図 1 において分かるように、上記試験片前駆体はカード 100 の形態であり、このカード 100 は細長い支持材料 110 と共に当該支持材料 110 の中心軸に沿って配置されている狭い試薬片 120 を有しており、各支持材料 110 は各側面から等距離にあり、(図 1 における) x および y は同一の長さである。上記カード 100 の上に試験片の交互配置形のパタンが重ね合わされており、このパタンは一連の連続的な試薬試験片および中心軸に沿って対向して配向されているフィンガー部分または突出部により特徴付けられる。図 1 において示されている交互配置形のパタンは単に例示的であり、この場合に、以下に説明する複数の異なる試験片の設計により明らかになるように、多数の交互配置形のパタンが採用可能である。

【0029】

本発明の方法において採用されている交互配置形のパタンは一般にサンプリング領域および保持領域またはハンドリング領域を有する試薬試験片を製造しているパタンであり、この場合の試薬材料はサンプリング領域内に配置されている。これら 2 個の領域のそれぞれの面積は変更可能であり、この場合におけるこれら 2 個の領域の各面積の比率はいずれの場合においても約 0 . 05 乃至 0 . 95 、通常的に約 0 . 08 乃至 0 . 90 、さらに通常的に約 0 . 10 乃至 0 . 92 の範囲にできる。これらのサンプリング領域および保持領域は図 1 乃至図 8 において示されている例示的な各試験片においてそれぞれ示されており、この場合に、破線がこれら 2 個の領域、例えば、図 1 において示されている試験片における符号 140 の保持領域および符号 150 のサンプリング領域を分離している。多くの実施形態において、上記サンプリング領域の面積は約 0 . 01 平方インチ乃至 0 . 60 平方インチ(約 0 . 06 平方センチメートル乃至 3 . 9 平方センチメートル)、通常的に約 0 . 015 平方インチ乃至 0 . 50 平方インチ(約 0 . 10 平方センチメートル乃至 3 . 3 平方センチメートル)、さらに通常的に約 0 . 03 平方インチ乃至 0 . 45 平方インチ(約 0 . 20 平方センチメートル乃至約 2 . 93 平方センチメートル)の範囲にすることができる、特定の実施形態において、このサンプリング領域の面積は約 0 . 10 平方インチ乃至 0 . 60 平方インチ(約 0 . 65 平方センチメートル乃至 3 . 9 平方センチメートル)、通常的に約 0 . 20 平方インチ乃至 0 . 50 平方インチ(約 1 . 3 平方センチメートル乃至 3 . 25 平方センチメートル)、さらに通常的に約 0 . 25 平方インチ乃至 0 . 45 平方インチ(1 . 6 平方センチメートル乃至 2 . 9 平方センチメートル)の範囲にすることができる、さらに別の実施形態においては、上記サンプリング領域の面積は約 0 . 01 平

10

20

30

40

50

方インチ乃至 0 . 25 平方インチ（約 0 . 06 平方センチメートル乃至 1 . 6 平方センチメートル）、通常的に約 0 . 015 平方インチ乃至 0 . 15 平方インチ（約 0 . 10 平方センチメートル乃至 1 . 0 平方センチメートル）、さらに通常的に約 0 . 02 平方インチ乃至 0 . 10 平方インチ（約 0 . 13 平方センチメートル乃至 0 . 65 平方センチメートル）の範囲にできる。また、多くの実施形態において、上記保持領域またはハンドリング領域の面積は約 0 . 02 平方インチ乃至 0 . 80 平方インチ（約 0 . 13 平方センチメートル乃至 5 . 2 平方センチメートル）、通常的に約 0 . 08 平方インチ乃至 0 . 70 平方インチ（約 0 . 52 平方センチメートル乃至 4 . 6 平方センチメートル）、さらに通常的に約 0 . 10 平方インチ乃至 0 . 65 平方インチ（約 0 . 65 平方センチメートル乃至 4 . 3 平方センチメートル）の範囲にすることができる、特定の実施形態において、この保持領域の面積は約 0 . 30 平方インチ乃至約 0 . 80 平方インチ（約 2 . 0 平方センチメートル乃至 5 . 2 平方センチメートル）、通常的に約 0 . 40 平方インチ乃至 0 . 70 平方インチ（約 2 . 6 平方センチメートル乃至 4 . 6 平方センチメートル）、さらに通常的に約 0 . 45 平方インチ乃至 0 . 65 平方インチ（約 2 . 9 平方センチメートル乃至 4 . 2 平方センチメートル）の範囲にでき、さらに別の実施形態においては、この保持領域の面積は約 0 . 02 平方インチ乃至 0 . 30 平方インチ（約 0 . 13 平方センチメートル乃至 2 . 0 平方センチメートル）、通常的に約 0 . 08 平方インチ乃至 0 . 25 平方インチ（約 0 . 52 平方センチメートル乃至 1 . 6 平方センチメートル）、さらに通常的に約 0 . 10 平方インチ乃至 0 . 20 平方インチ（約 0 . 65 平方センチメートル乃至 1 . 3 平方センチメートル）の範囲にできる。
10

【0030】

さらに、上記ハンドリング領域の平均の幅に対する上記サンプリング領域の平均の幅の比率は一般的に約 0 . 01 乃至 0 . 99 、通常的に約 0 . 1 乃至 0 . 9 の範囲であるが、多くの場合において約 0 . 5 である。

【0031】

換言すれば、本発明の方法において採用している交互配置形のパタンは一般に上記ハンドリング / 保持領域に対する上記サンプリング領域のアスペクト比が約 0 . 1 乃至 0 . 9 になるようなパタンであり、特定の実施形態において、約 0 . 5 であるアスペクト比が好ましくなる可能性がある。このアスペクト比とは、上記保持領域の平均の幅に対する上記サンプリング領域の平均の幅の比率、すなわち、図 1 における a / b である。
30

【0032】

既に説明したように、上記試験片前駆体は一定の交互配置形のパタンに従って切断される。換言すれば、この前駆体は一定の交互配置形のパタンに従って個別の試験片に单一化される。この切断とは、自動化した切断または手動の切断のいずれかの処理を意味しており、上記試験片は手動により切断することが可能であり、あるいは、自動化した手段、例えば、レーザー単一化手段またはロータリー・ダイ型切断手段等により複数の試薬試験片に切断できる。この交互配置形のパタンは案内手段、マッピング手段、画像手段またはその他の配向手段の形態にすることができ、これらの手段は上記試験片前駆体を各試薬試験片に切断するための方向付けまたはその方法を示す。このパタンは切断 / 単一化の処理の前に上記試験片ブランクにおいて見えていても見えないとよい。さらに、このパタンが見える場合に、その画像は完全な外形線、部分的な外形線により見えていてもよく、あるいは、部材片において示されている各点または標識であってもよい。
40

【0033】

試薬試験片

さらに、上記本発明の方法により製造した試薬試験片も本発明により提供され、この試験片においては、試験片前駆体が上記のような一定の交互配置形のパタンに従って切断される。本発明の試薬試験片は一般にサンプリング領域およびハンドリングまたは保持領域を備えており、このサンプリング領域は試薬材料を含有しており、この材料は上記のような支持基質を含有していてもいなくてもよい。

【0034】

10

20

30

40

50

上記試験片前駆体から切断された試薬試験片の寸法は変更可能である。多くの実施形態において、上記本発明の方法により製造される試薬試験片の全体の面積は約0.65平方インチ乃至1.65平方インチ(約4.2平方センチメートル乃至10.7平方センチメートル)、通常に約0.75平方インチ乃至1.50平方インチ(約4.9平方センチメートル乃至9.8平方センチメートル)の範囲である。また、この試験片の長さは一般的に約1.60インチ乃至1.95インチ(約4.1センチメートル乃至5.0センチメートル)、さらに一般的に約1.70インチ乃至1.85インチ(約4.3センチメートル乃至4.7センチメートル)の範囲である。多くの実施形態において、上記試験片におけるサンプル領域は上記試薬材料の下方に配置されている穴を有していて、サンプルが当該試薬材料の一方の側に供給されて、一定の色が別の側から検出できるようになっている。
特定の実施形態において、上記各部分は、例えば、拡張状態または収縮状態のネック領域により一体に結合されている。本発明において有用であることが分かる形態は図2乃至図8において示されている各形態の群から選択される試薬試験片と実質的に同一のまたは等しい各形態であり、これらについて次に詳述する。

10

20

30

40

50

【0035】

図2は試薬試験片の実施形態の一例の上面図を示している。この試薬試験片11は異なる寸法の2個の部分、すなわち、第1の部分またはサンプリング部分12および第2の部分またはハンドリング部分13により構成されている。第1の部分12は第2の部分13よりも比較的に小さい寸法であり、この第2の部分13は約0.50平方インチ乃至0.75平方インチ(約3.25平方センチメートル乃至4.88平方センチメートル)の範囲の面積を有している。また、試験片11の全体の面積は約0.75平方インチ乃至1.50平方インチ(約4.88平方センチメートル乃至9.75平方センチメートル)の範囲であり、その全体の長さ14は約1.70インチ乃至1.85インチ(4.3センチメートル乃至4.7センチメートル)の範囲である。また、穴15が第1の部分12に存在している。さらに、ノッチ部分16が第1の部分12における自由端部17に存在しており、その両側のエッジ部分18および19は実質的に直線状である。

【0036】

図3は試薬試験片の別の実施形態の上面図を示している。この試薬試験片20は2個の異なる寸法の部分、すなわち、第1の部分またはサンプリング部分21および第2の部分またはハンドリング部分22により構成されている。第1の部分21は第2の部分22よりも比較的に小さい寸法であり、この第2の部分22は約0.50平方インチ乃至0.75平方インチ(約3.25平方センチメートル乃至4.88平方センチメートル)の範囲の面積を有している。また、試験片20の全体の面積は約0.75平方インチ乃至1.50平方インチ(約4.88平方センチメートル乃至9.75平方センチメートル)の範囲であり、その全体の長さ23は約1.70インチ乃至1.85インチ(4.3センチメートル乃至4.7センチメートル)の範囲である。さらに、穴24が第1の部分21に存在している。第1の部分21は収縮状態のネック領域25により第2の領域22に結合されている。さらに、リップ部分26および27およびノッチ部分28が第1の部分21における自由端部29に存在している。

【0037】

上記試薬試験片のさらに別の実施形態が図4において示されている。この試薬試験片30は2個の異なる寸法の部分、すなわち、第1の部分またはサンプリング部分31および第2の部分またはハンドリング部分32により構成されている。第1の部分31は第2の部分32よりも比較的に小さい寸法であり、この第2の部分32は約0.50平方インチ乃至0.75平方インチ(約3.25平方センチメートル乃至4.88平方センチメートル)の範囲の面積を有している。また、試験片30の全体の面積は約0.75平方インチ乃至1.50平方インチ(約4.88平方センチメートル乃至9.75平方センチメートル)の範囲であり、その全体の長さ33は約1.70インチ乃至1.85インチ(4.3センチメートル乃至4.7センチメートル)の範囲である。第1の部分31は幅34を有しており、この幅34は当該第1の部分31の自由端部35に向かって漸進的に狭くなっている。

いる。自由端部 35 はその内部にノッチ部分 36 を有しており、このノッチ部分 36 の両側の各上方エッジ部分 37 および 38 は実質的に直線状である。さらに、穴 39 が第 1 の部分 31 に存在している。また、第 2 の部分 32 の幅 40 は上記第 1 の部分 31 の幅 34 よりも僅かに大きく、これにより、各ショルダー部分 41 および 42 が形成されていて、このショルダー部分において第 1 の部分 31 が第 2 の部分 32 に連結している。

【 0 0 3 8 】

図 5 は上記試薬試験片のさらに別の実施形態の上面図を示している。この試薬試験片 43 は 2 個の異なる寸法の部分、すなわち、第 1 のサンプリング部分 44 および第 2 のハンドリング部分 45 により構成されている。第 1 の部分 44 は第 2 の部分 45 よりも比較的に小さい寸法であり、この第 2 の部分 45 は約 0.50 平方インチ乃至 0.75 平方インチ (約 3.25 平方センチメートル乃至 4.88 平方センチメートル) の範囲の面積を有している。また、試験片 43 の全体の面積は約 0.75 平方インチ乃至 1.50 平方インチ (約 4.88 平方センチメートル乃至 9.75 平方センチメートル) の範囲であり、その全体の長さ 46 は約 1.70 インチ乃至 1.85 インチ (4.3 センチメートル乃至 4.7 センチメートル) の範囲である。第 1 の部分 44 の幅 47 は当該第 1 の部分 44 が拡張状態のネック領域 48 に接している場所において最大であり、当該第 1 の部分 44 における自由端部 49 に向かって漸進的に狭くなっている。この第 1 の部分 44 における自由端部 49 はその内部にノッチ部分 50 を有しており、先端側にテーパー状になっていて、実質的に尖っている各端部 52 および 53 まで延出している。さらに、穴 54 が第 1 の部分 44 に存在している。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

図 6 は試薬試験片 55 の上面図を示している。この試薬試験片 55 は 2 個の異なる寸法の部分、すなわち、第 1 の部分またはサンプリング部分 56 および第 2 の部分またはハンドリング部分 57 を有していることにより特徴付けられている。第 1 の部分 56 は第 2 の部分 57 よりも比較的に小さい寸法であり、この第 2 の部分 57 は約 0.50 平方インチ乃至 0.75 平方インチ (約 3.25 平方センチメートル乃至 4.88 平方センチメートル) の範囲の面積を有している。また、試薬試験片 55 の全体の面積は約 0.75 平方インチ乃至 1.50 平方インチ (約 4.88 平方センチメートル乃至 9.75 平方センチメートル) の範囲であり、その全体の長さ 58 は約 1.70 インチ乃至 1.85 インチ (4.3 センチメートル乃至 4.7 センチメートル) の範囲である。第 1 の部分 56 の幅 59 は当該第 1 の部分 56 が第 2 の部分 57 に連結している領域内において最大であり、当該第 1 の部分 56 における自由端部 60 に向かって漸進的に狭くなっている。この第 1 の部分 56 は拡張状態のネック領域 61 により第 2 の部分 57 に連結して、丸みを付けた各ショルダー部分 62 および 63 を形成している。また、第 1 の部分 56 における自由端部 60 はその内部にノッチ部分 64 を有しており、その両側のエッジ部分 65 および 66 は実質的に丸みが付けられている。さらに、穴 67 が第 1 の部分 56 に存在している。

【 0 0 4 0 】

図 7 は上記試薬試験片の別の実施形態、すなわち、試薬試験片 68 の上面図を示している。この試薬試験片 68 は 2 個の異なる寸法の部分、すなわち、第 1 の部分またはサンプリング部分 69 および第 2 の部分またはハンドリング部分 70 を有していることにより特徴付けられている。第 1 の部分 69 は第 2 の部分 70 よりも比較的に小さい寸法であり、この第 2 の部分 70 は約 0.50 平方インチ乃至 0.75 平方インチ (約 3.25 平方センチメートル乃至 4.88 平方センチメートル) の範囲の面積を有している。また、試薬試験片 68 の全体の面積は約 0.75 平方インチ乃至 1.50 平方インチ (約 4.88 平方センチメートル乃至 9.75 平方センチメートル) の範囲であり、その全体の長さ 71 は約 1.70 インチ乃至 1.85 インチ (4.3 センチメートル乃至 4.7 センチメートル) の範囲である。第 1 の部分 69 の幅 72 は当該第 1 の部分 69 がネック領域 73 に接している領域内において最も狭く、当該第 1 の部分 69 における自由端部 74 に向かって漸進的に広がっている。この第 1 の部分 69 は収縮状態のネック領域 73 により第 2 の部分 70 に連結しており、この場合のネック領域 73 は実質的に隆起している各ショルダー部

分 7 5 および 7 6 を有している。また、第 1 の部分 6 9 における自由端部 7 4 はその内部にノッチ部分 7 7 を有しており、その両側のエッジ部分 7 8 および 7 9 は実質的に丸みが付けられている。さらに、穴 8 0 が第 1 の部分 6 9 に存在している。

【 0 0 4 1 】

図 8 はネック領域 8 1 により第 2 の部分 7 0 に連結している第 1 の部分 6 9 を有する試薬試験片 6 8 を示しており、この場合のネック領域 8 1 は傾斜しているショルダー部分 8 2 および 8 3 を有している。

【 0 0 4 2 】

上記本発明の方法の多くの実施形態において、本発明により製造される各試薬試験片は光学的な手持式計器と共に使用できる。特に関連している光学的な手持式計器が米国特許第 4,935,346 号、同第 5,304,468 号、同第 5,972,294 号、同第 5,179,005 号、同第 5,526,120 号および同第 5,059,394 号において記載されており、これらの各開示は本明細書に参考文献として含まれる。多くの実施形態において、本発明の方法により製造される各試薬試験片は Life scan 社により販売されているような ONE TOUCH (登録商標) 計器において読み取ることができる。

10

【 0 0 4 3 】

使用方法

さらに、生理学的サンプル中の分析物の存在検出および / またはその濃度決定のために本発明の試験片を使用する方法も提供される。これらの方法において、その第 1 の工程は関連の分析物を含有していると思われるサンプルを上記試験片、すなわち、上記試験片におけるサンプリング領域に供給することである。このサンプルを試験片に供給した後に、このサンプルは上記信号生成システムの各要素に対して自然に反応して、当該サンプル中に存在している初期的な量に比例する量で存在する検出可能な生成物を生成する。その後、この検出可能な生成物の量、すなわち、上記信号生成システムより生成される信号が決定されて初めてのサンプル中の分析物の量に関連付けられる。これらの検出および関連付けの各工程は目による直接的な観察または光学的な器具、例えば、反射率における変化を検出する光学器具等のいずれかにより達成できる。特定の実施形態において、米国特許第 4,935,346 号、同第 5,304,468 号、同第 5,972,294 号、同第 5,179,005 号、同第 5,526,120 号、同第 5,059,394 号において記載されているような、上記検出および関連付けの各工程を適当に実行する手持式の光学器具が関係しており、これらの各開示は本明細書に参考文献として含まれ、この場合の上記計器の市場において入手可能な実施形態は Life scan 社により販売されているような ONE TOUCH (登録商標) 計器である。

20

30

30

【 0 0 4 4 】

種々の異なる分析物が本発明の試薬試験片により検出可能であり、代表的な分析物はグルコース、コレステロール、ラクテート、アルコール等を含む。多くの好ましい実施形態において、本発明の方法は生理学的サンプル中のグルコース濃度を決定するために用いられる。原理的に本発明の方法は尿、涙、唾液等の種々の異なる生理学的サンプル中の分析物濃度を決定するために使用できるが、これらは特に血液または血液フラクション、例えば、血液から誘導される各サンプルの中、とりわけ、全血中の分析物の濃度決定における使用に適している。

40

【 0 0 4 5 】

本発明の方法の実施において、その第 1 の工程は一定量の上記生理学的サンプルを上記試験片に供給することであり、この場合の試験片は既に説明している。この試験片に供給される生理学的サンプル、例えば、血液の量は変更可能であるが、一般に約 0.2 μL 乃至 4.0 μL、通常に約 0.3 μL 乃至 2.0 μL の範囲である。本発明の試験片の性質により、血液グルコース濃度が関連する場合に、上記試験片に供給される血液サンプルの量は比較的に少ない約 2 μL 乃至 4.0 μL、通常に約 5 μL 乃至 2.0 μL の範囲にできる。血液が上記生理学的サンプルの場合に、本発明により種々のヘマトクリット値の血液サン

50

ブルをアッセイすることができ、この場合のヘマトクリット値は約20%乃至65%、通常的に約25%乃至60%の範囲にできる。

【0046】

上記サンプルの試験片への供給後に、このサンプルは上記信号生成システムの各要素と自然に反応して当該サンプル中に存在する初期的な量に比例する量で存在する検出可能な生成物を生成する。その後、この検出可能な生成物の量、すなわち、上記信号生成システムにより生成される信号が決定されて初めのサンプル中の分析物の量に関連付けられる。これらの検出および関連付けの各工程は目による直接的な観察、または、例えば、米国特許出願第4,734,360号、同第4,900,666号、同第4,935,346号、同第5,059,394号、同第5,304,468号、同第5,306,623号、同第5,418,142号、同第5,426,032号、同第5,525,170号、同第5,526,120号、同第5,563,042号、同第5,620,863号、同第5,753,429号、同第5,573,452号、同第5,780,304号、同第5,789,255号、同第5,843,691号、同第5,846,486号、同第5,968,836号および同第5,972,294号において記載されているような計器のいずれかにより達成することができ、これらの各開示は本明細書に参考文献として含まれる。

【0047】

キット

さらに、本発明の実施において使用するためのキットも本発明により提供される。この本発明のキットは上記のような試薬試験片を少なくとも備えている。この本発明のキットはさらに生理学的サンプルを入手するための手段を備えることができる。例えば、この生理学的サンプルが血液である場合に、本発明のキットはさらに指を突き刺すためのランス、およびランス作動手段等のような血液サンプルを入手するための手段を備えることができる。加えて、本発明のキットは、例えば、標準化されている濃度のグルコースを含有しているグルコース対照溶液等の対照溶液または基準液を備えることができる。特定の実施形態において、このキットは、サンプル供給の後に上記試験片において生成された生成物の量を検出して当該検出した生成物をサンプル中の分析物の量に関連付けるための、例えば、ONE TOUCH(登録商標)計器等の、上記のような、光学的器具または計器も備えている。さらに、このキットは生理学的サンプル中の分析物濃度の決定において本発明の試薬試験片を使用するための指示または説明を備えている。これらの指示または説明は包装、ラベル・インサート、各キット内に存在している各容器等の1個以上において存在できる。

【0048】

上記の説明から、本発明が試験片プランクから試薬試験片を製造する高度に効率的な手段を提供することが明らかである。本発明の方法により、これまでに知られている方法により達成できる場合よりも多くの数の試薬試験片を一定量の試薬材料から入手できる。さらに、本発明の方法は連続的なウェブに基づく各処理プロトコルに適合している。従って、本発明は当該技術分野に対して有意義な貢献を提供している。

【0049】

以上において、本発明をその理解の明瞭化のために図示および実施例により幾分詳細に説明したが、当該技術分野における通常の熟練者においては、本発明のこれらの教示に鑑みて、特定の変形および変更が本明細書に記載されている特許請求の範囲から逸脱することなく行なえることが容易に明らかである。

【0050】

本明細書において引用した各公告および特許は、それぞれの公告または特許が特別に且つ個別に本明細書に参考文献として含まれることが示されているように、本明細書に参考文献として含まれる。これらのあらゆる公告の引用はその出願日よりも前におけるそれぞれの開示について引用されているのみであり、(この引用を)本発明が先の発明の効力により当該公告よりも先行する権利がないという承認として解釈すべきでない。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】**【図1】**

上部において重ね合わされている交互配置形のパタンを伴う試験片前駆体の上面図を示している。

【図2】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図3】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図4】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図5】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図6】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図7】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【図8】

種々の試薬試験片の形態の上面図を示している。

【符号の説明】

1 0 0 試験片前駆体

1 1 0 支持材料

1 2 0 試薬部材片

1 4 0 保持領域またはハンドリング領域

1 5 0 サンプリング領域

10

20

WO 02/057781

PCT/US01/46574

METHODS OF MANUFACTURING REAGENT TEST STRIPSINTRODUCTIONField of Invention

- 5 The field of this invention is analyte determination, and is particularly directed to reagent test strips for use in analyte determination assays.

Background of the Invention

- Analyte detection in physiological fluids, *e.g.*, blood or blood-derived products, is of
10 ever increasing importance to today's society. Analyte detection assays find use in a variety of applications, including clinical laboratory testing, home testing, *etc.*, where the results of such testing play a prominent role in the diagnosis and management of a variety of conditions. The more common analytes include glucose, alcohol, formaldehyde, L-glutamic acid, glycerol, galactose, glycated proteins, creatinine, ketone body, ascorbic acid, lactic
15 acid, leucine, malic acid, pyruvic acid, uric acid and steroids, *etc.* In response to this growing importance of analyte detection, a variety of analyte detection protocols and devices for both clinical and home use have been developed.

Many current analyte detection protocols employ a reagent test strip to detect an analyte in a sample. With reagent test strips, a sample is applied to a reagent area of a small strip and a signal is produced that is indicative of the presence of analyte in the sample. As
20 the demand for such test strips has grown, the need for ever more efficient test strip manufacturing protocols that minimize the waste of expensive materials has increased.

As such, there is continued interest in the development of new manufacturing methods that would increase the efficiency of manufacturing reagent test strips. Of particular
25 interest would be manufacturing methods that provide for increased manufacturing efficiency, reduced cost and are amenable to continuous manufacture procedures.

Relevant Literature

- U.S. Patents of interest include: 5,067,309. Also of interest are U.S. Patent Nos.
30 5,972,294; 5,968,836; 5,843,691; 5,789,255; 5,753,452; 5,620,863; 5,605,837; 5,563,042; 5,462,032; 5,418,142; 5,059,394; 5,179,005.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

SUMMARY OF THE INVENTION

Methods for making reagent test strips are provided. In the subject methods, a test strip precursor made up of an elongated support material having a planar surface and a narrow strip of reagent material positioned along its central axis is cut according to an inter-digitating pattern to produce the plurality of reagent test strips. The initial precursor material may be a tape or in the form of a card or analogous shape. Also provided are the reagent test strips produced by the subject methods and kits that include the same. The subject reagent test strips and kits find use in analyte detection and/or concentration determination assays.

10 BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 provides a top view illustration of a test strip precursor with an inter-digitating pattern superimposed thereon.

Figures 2 to 8 provide top view illustrations of various reagent test strip configurations.

15

DESCRIPTION OF THE SPECIFIC EMBODIMENTS

Methods for making reagent test strips are provided. In the subject methods, a test strip precursor made up of an elongated support material having a planar surface and a narrow strip of reagent material positioned along its central axis is cut according to an inter-digitating pattern to produce the plurality of reagent test strips. The initial precursor material may be a tape or in the form of a card or analogous shape. Also provided are the reagent test strips produced by the subject methods and kits that include the same. The subject reagent test strips and kits find use in analyte detection and/or concentration determination assays. In further describing the invention, the subject methods of manufacture are described first, followed by a description of exemplary embodiments of reagent test strips produced by the methods, representative applications of use of the reagent test strips, and kits that include the subject reagent test strips.

Before the subject invention is described further, it is to be understood that the invention is not limited to the particular embodiments of the invention described below, as variations of the particular embodiments may be made and still fall within the scope of the appended claims. It is also to be understood that the terminology employed in this description is for the purpose of describing particular embodiments, and is not intended to be

WO 02/057781

PCT/US01/46574

limiting. Instead, the scope of the present invention will be established by the appended claims.

- In this specification and appended claims, singular references include the plural,
5 unless the context clearly dictates otherwise. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood to one of ordinary skill in the art to which this invention belongs.

METHODS OF MANUFACTURE

- 10 As summarized above, the present invention provides methods of manufacturing reagent test strips. By reagent test strip is meant an article of manufacture that includes a support material and a reagent material, where the strip includes at least two domains, a handling domain and a sample application domain, where the reagent material is present only in the sample application domain. Exemplary reagent test strips that may be produced
15 using the subject methods are described in greater detail, infra.

- In the subject methods, the first step is to provide a test strip precursor. By test strip precursor is meant an elongated support material having a first planar surface and a narrow stripe of reagent material positioned on the central axis of the first planar surface. The test strip precursor may be in the form of a continuous tape or be in the form of a card, e.g., a
20 parallelogram or analogous shape, of shorter length. As such, the length of the test strip precursor may vary considerably, depending on whether it is in the form of a tape or has a shorter shape, e.g., is in the form of a card. The width of the test strip precursor may also vary depending on the nature of the particular test strip being manufactured. In general the width of the test strip precursor may range from about 0.80 to 4.0 inches, usually from about
25 1.20 to 3.0 inches and more usually from about 1.6 to 2.8 inches; where in certain embodiments the width of the test strip precursor may range from about 2.40 to 4.0 inches, usually from about 2.5 to 3.2 and more usually from about 2.6 to 2.8 and in other embodiments the width of the test strip precursor may range from about 0.8 to 3.0, usually from about 1.2 to 2.5 inches and more usually from about 1.5 to 2.0 inches.

- 30 As mentioned above, the test strip precursor is made up of an elongated support material that has a narrow reagent strip positioned on a planar surface of the inert support material. As such, the elongated support material has dimensions that are the same as the dimensions of the test strip precursor in terms of length and width, as described above. The solid support component of the test strip blank provides physical form and rigidity to the

WO 02/057781

PCT/US01/46574

strip, among other features. The solid support of the test strip blank may be fabricated from a variety of materials, where suitable materials that may be employed as the substrate include plastics, e.g. PET, PETG, polyimide, polycarbonate, polystyrene, nylon, silicon, ceramic, glass, and the like; paper, plastic paper laminate, metallic sheets or any other suitable

- 5 material, including a composite material of a support coated with a metallic and/or conductive coating which acts as an electrode (such as palladium, gold, platinum, silver, iridium, carbon (conductive carbon ink), doped tin oxide, stainless steel, e.g., where the strip is an electrochemical test strip. For examples of support materials that find use in certain embodiments of the subject invention, see e.g., the support materials disclosed in U.S. Patent
- 10 Nos. 4,935,346 and 5,304,468, the disclosures of which are herein incorporated by reference.

Positioned on one of the planar surfaces of the elongated support material, e.g., the top or bottom surface depending on the particular vantage point, is a narrow stripe of reagent material. The narrow stripe of reagent material is generally positioned along the central longitudinal axis of the elongated support material. By central longitudinal axis is meant the

15 center axis that is equidistant from each side of the support material. Generally, the two sides of the narrow reagent stripe are equidistant from the corresponding adjacent edge of the elongated support material.

The reagent material that is present in the narrow reagent stripe of the reagent strip precursor includes one or more specific reagent members of a signal producing system. By

20 signal producing system is meant one or more reagents which work in combination to provide a detectable signal in the presence of an analyte that can be used to determine the presence and/or concentration of analyte. The signal producing system may be a signal producing system that produces a color that can be related to the presence or concentration of an analyte or it may be a signal producing system that produces an electrical current that

25 can be related to the presence or concentration of an analyte. As such, the signal producing system may be a color producing system or a current producing system.

A variety of different color signal producing systems are known. Representative color signal producing systems of interest include analyte oxidation signal producing systems. By analyte oxidation signal producing system is meant that in generating the

30 detectable colorimetric signal from which the analyte concentration in the sample is derived, the analyte is oxidized by a suitable enzyme to produce an oxidized form of the analyte and a corresponding or proportional amount of hydrogen peroxide. The hydrogen peroxide is then employed, in turn, to generate the detectable product from one or more indicator compounds, where the amount of detectable product produced by the signal producing system, i.e. the

WO 02/057781

PCT/US01/46574

signal, is then related to the amount of analyte in the initial sample. As such, the analyte oxidation signal producing systems present in the subject test strips are also correctly characterized as hydrogen peroxide based signal producing systems.

As indicated above, the hydrogen peroxide based signal producing systems include
5 an enzyme that oxidizes the analyte and produces a corresponding amount of hydrogen peroxide, where by corresponding amount is meant that the amount of hydrogen peroxide that is produced is proportional to the amount of analyte present in the sample. The specific nature of this first enzyme necessarily depends on the nature of the analyte being assayed but is generally an oxidase. As such, the first enzyme may be: glucose oxidase (where the analyte is glucose); cholesterol oxidase (where the analyte is cholesterol); alcohol oxidase (where the analyte is alcohol); lactate oxidase (where the analyte is lactate) and the like.
10 Other oxidizing enzymes for use with these and other analytes of interest are known to those of skill in the art and may also be employed. In those embodiments where the reagent test strip is designed for the detection of glucose concentration, the first enzyme is glucose
15 oxidase. The glucose oxidase may be obtained from any convenient source, e.g., a naturally occurring source such as *Aspergillus niger* or *Penicillium*, or recombinantly produced.

The second enzyme of the signal producing system is an enzyme that catalyzes the conversion of one or more indicator compounds into a detectable product in the presence of hydrogen peroxide, where the amount of detectable product that is produced by this reaction
20 is proportional to the amount of hydrogen peroxide that is present. This second enzyme is generally a peroxidase, where suitable peroxidases include: horseradish peroxidase (HRP), soy peroxidase, recombinantly produced peroxidase and synthetic analogs having peroxidative activity and the like. See e.g., Y. Ci, F. Wang; *Analytica Chimica Acta*, 233 (1990), 299-302.

25 The indicator compound or compounds, e.g. substrates, are ones that are either formed or decomposed by the hydrogen peroxide in the presence of the peroxidase to produce an indicator dye that absorbs light in a predetermined wavelength range. Preferably the indicator dye absorbs strongly at a wavelength different from that at which the sample or the testing reagent absorbs strongly. The oxidized form of the indicator may be the colored, 30 faintly-colored, or colorless final product that evidences a change in color. That is to say, the testing reagent can indicate the presence of analyte, e.g., glucose, in a sample by a colored area being bleached or, alternatively, by a colorless area developing color.

Indicator compounds that are useful in the present invention include both one- and two-component colorimetric substrates. One-component systems include aromatic amines,

WO 02/057781

PCT/US01/46574

- aromatic alcohols, azines, and benzidines, such as tetramethyl benzidine-HCl. Suitable two-component systems include those in which one component is MBTH, an MBTH derivative (see for example those disclosed in U.S. patent application Ser. No. 08/302,575, incorporated herein by reference), or 4-aminoantipyrine and the other component is an aromatic amine, aromatic alcohol, conjugated amine, conjugated alcohol or aromatic or aliphatic aldehyde. Exemplary two-component systems are 3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazone hydrochloride (MBTH) combined with 3-dimethylaminobenzoic acid (DMAB); MBTH combined with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzene-sulfonic acid (DCHBS); and 3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazone N-sulfonyl benzenesulfonate monosodium (MBTHSB) combined with 8-anilino-1 naphthalene sulfonic acid ammonium (ANS). In certain embodiments, the dye couple MBTHSB-ANS is preferred.

- In yet other embodiments, signal producing systems that produce a fluorescent detectable product (or detectable non-fluorescent substance, e.g. in a fluorescent background) may be employed, such as those described in: Kiyoshi Zaitsu, Yosuke Ohkura: New fluorogenic substrates for Horseradish Peroxidase: rapid and sensitive assay for hydrogen peroxide and the Peroxidase. *Analytical Biochemistry* (1980) 109, 109-113.

- As mentioned above, also of interest are signal producing systems that produce an electric current, e.g., as are employed in electrochemical test strips. Such reagents systems include redox reagent systems, which reagent systems provide for the species that is measured by the electrode and therefore is used to derive the concentration of analyte in a physiological sample. The redox reagent system present in the reaction area typically includes at least an enzyme(s) and a mediator. In many embodiments, the enzyme member(s) of the redox reagent system is an enzyme or plurality of enzymes that work in concert to oxidize the analyte of interest. In other words, the enzyme component of the redox reagent system is made up of a single analyte oxidizing enzyme or a collection of two or more enzymes that work in concert to oxidize the analyte of interest. Enzymes of interest include oxidases, dehydrogenases, lipases, kinases, diphorases, quinoproteins, and the like.

- The specific enzyme present in the reaction area depends on the particular analyte for which the electrochemical test strip is designed to detect, where representative enzymes include: glucose oxidase, glucose dehydrogenase, cholesterol esterase, cholesterol oxidase, lipoprotein lipase, glycerol kinase, glycerol-3-phosphate oxidase, lactate oxidase, lactate dehydrogenase, pyruvate oxidase, alcohol oxidase, bilirubin oxidase, uricase, and the like. In many preferred embodiments where the analyte of interest is glucose, the enzyme

WO 02/057781

PCT/US01/46574

component of the redox reagent system is a glucose oxidizing enzyme, e.g. a glucose oxidase or glucose dehydrogenase.

The second component of the redox reagent system is a mediator component, which is made up of one or more mediator agents. A variety of different mediator agents are known 5 in the art and include: ferricyanide, phenazine ethosulphate, phenazine methosulfate, phenylenediamine, 1-methoxy-phenazine methosulfate, 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone, 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone, ferrocene derivatives, osmium bipyridyl complexes, ruthenium complexes, and the like. In those embodiments where glucose is the analyte of interest and glucose oxidase or glucose dehydrogenase are the enzyme components, mediators of 10 particular interest are ferricyanide, and the like.

Other reagents that may be present in the reaction area include buffering agents, e.g. citraconate, citrate, malic, maleic, phosphate, "Good" buffers and the like. Yet other agents that may be present include: divalent cations such as calcium chloride, and magnesium chloride; pyrroloquinoline quinone; types of surfactants such as Triton, Macol, Tetronic, 15 Silwet, Zonyl, and Pluronic; stabilizing agents such as albumin, sucrose, trehalose, mannitol, and lactose.

Depending upon the particular nature of the signal producing system, the system may or may not be associated with a support matrix material. In these embodiments, the porous matrix is an inert porous matrix and acts as a support for the various members of the signal 20 producing system. A number of different porous matrices have been developed for use in various analyte detection assays, which matrices differ in terms of materials, pore sizes, dimensions and the like, where representative matrices include those described in U.S. Patent Application Serial Nos.: 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 25 5,573,452; 5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 and 5,972,294; the disclosures of which are herein incorporated by reference. In principle, the nature of the porous matrix is not critical to the subject test strips and therefore is chosen with respect to other factors, including the nature of the instrument which is used to read the reagent test strip, convenience, type of assay to be performed with the reagent test strip, and the like.

30 As mentioned above, the reagent material, which may or may not include a supporting matrix as described above, is present on the reagent strip precursor as a narrow stripe that is positioned on one surface of the elongated support material and runs along the longitudinal axis of the support material. The width of the narrow reagent stripe may vary depending on the nature of the particular test strip being manufactured. In general the width

WO 02/057781

PCT/US01/46574

- of the narrow reagent stripe may range from about 0.05 to 0.50 inches, usually from about 0.10 to 0.4 inches and more usually from about 0.15 to 0.35 inches ; where in certain embodiments the width of the narrow reagent stripe may range from about 0.10 to 0.50 inches, usually from about 0.15 to 0.4 inches and more usually from about 0.18 to 0.35 inches.
- 5 inches and in other embodiments the width of the narrow reagent stripe may range from about 0.05 to 0.30 inches, usually from about 0.10 to 0.25 and more usually from about 0.15 to 0.20 inches.

The reagent strip precursor as described above may be produced using any convenient protocol. As such, the narrow reagent stripe can be laid down or attached to the support material along the central longitudinal axis, e.g., by joining two pieces, e.g., tapes, etc. A continuous process, e.g., one in which various rolls of material are brought together to produce the precursor (as is done in a continuous web process) or a discontinuous process, e.g., one in which the two strips are first cut and then joined to each other, may be employed. Other modes of strip precursor fabrication may also be employed.

- 15 The next step in the subject methods following provision of the reagent strip precursor, as described above, is to cut the precursor into a plurality of reagent test strips according to an inter-digitating pattern. By inter-digitating pattern is meant a pattern characterized by a series of inter-laced fingers or projections that are positioned along the narrow reagent stripe. A representative inter-digitating pattern is shown in Fig. 1. As can be seen in Fig. 1, the test strip precursor is in the form of a card 100 which has elongated support material 110 with a narrow reagent stripe 120 positioned along its central axis such that it is equidistant from each side, i.e., x and y are the same length. Superimposed on the card 100 is an inter-digitating pattern of test strips, which is characterized by a series of continuous and oppositely oriented fingers or projections along the reagent strip and center axis. The inter-digitating pattern shown in Figure 1 is merely representative, where a number 20 of inter-digitating patterns may be employed, as will be evident from the plurality of different test strip designs that are discussed infra.
- 25 Inter-digitating patterns employed in the subject methods are generally those that produce reagent test strips that include a sample region and a handling region, where the reagent material is located in the sample region. The respective areas of these two regions may vary, where the ratio of the areas of the two regions may range anywhere from about 0.05 to 0.95, usually from about 0.08 to 0.90 and more usually from about 0.10 to 0.92.

30 Sample and handling regions are shown on the representative strips depicted in Figs. 1-8, where a dashed line separates the two regions, e.g. the 140 handling region and the 150

WO 02/057781

PCT/US01/46574

sample region in strip shown in Fig. 1. In many embodiments, the area of the sample region may range from about 0.01 to 0.60 square inches, usually from about 0.015 to 0.50 square inches and more usually from about 0.03 to 0.45 square inches; where in certain embodiments the area of the sample region may range from about 0.10 to 0.60 square inches,
5 usually from about 0.20 to 0.50 square inches and more usually from about 0.25 to 0.45 square inches and in other embodiments the area of the sample region may range from about 0.01 to 0.25 square inches usually from about 0.015 to 0.15 square inches and more usually from about 0.02 to 0.10 square inches. In many embodiments, the area of the holding region may range from about 0.02 to 0.80 square inches, usually from about 0.08 to 0.70 square
10 inches and more usually from about 0.10 to 0.65 square inches; where in certain embodiments the area of the holding region may range from about 0.30 to 0.80 square inches, usually from about 0.40 to 0.70 square inches and more usually from about 0.45 to 0.65 square inches and in other embodiments the area of the holding region may range from about 0.02 to 0.30 square inches usually from about 0.08 to 0.25 square inches and more
15 usually from about 0.10 to 0.20 square inches.

The ratio of the average width of the sample region to the average width of the handling region typically ranges from about 0.01 to 0.99, usually about 0.1 to 0.9 but is often about or is 0.5.

In other words, the inter-digitating pattern employed in the subject methods is generally one that provides for an aspect ratio of the sample region to handling/holding region ranges from about 0.1 to 0.9, where in certain embodiments an aspect ratio that is about 0.5 may be preferred. By aspect ratio is meant the ratio of the average width of the sample region to the average width of the holding domain, i.e., a to b in Figure 1.

As described above, the test strip precursor is cut according to an inter-digitating pattern. In other words, the precursor is singulated into the individual test strips according to an inter-digitating pattern. By cut is meant either automated or manual cutting, i.e., the test strip blank may be manually cut or cut using an automated means into the plurality of reagent test strips, e.g., with a laser singulation means, a rotary die cutting means, etc. The inter-digititating pattern may be in the form of a guide, map, image or other direction means that directs or indicates how the test strip precursor should be cut into the reagent test strips. The pattern may or may not be visual on the test strip blank prior to cutting/singulation. Where the pattern is visible, the image may be apparent from a complete outline, a partial outline, or designated points or markings of a strip.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

REAGENT TEST STRIPS

Also provided by the subject invention are reagent test strips that are produced by the subject methods in which a test strip precursor is cut according to an inter-digitating pattern, as described above. The reagent test strips of the subject invention generally include a sample domain and a handling or holding domain, where the sample domain includes the reagent material, which may or may not include a support matrix, as described above.

- The size of the reagent test strips cut from the test strip precursor may vary. In many embodiments, the total area of a reagent test strip produced by the subject methods ranges from about 0.65 to 1.65 square inches, and usually from about 0.75 to 1.50 square inches.
- 5 The length of a reagent test strip typically ranges from about 1.60 to 1.95 inches, and more typically from about 1.70 to 1.85. In many embodiments, the sample domain or region of the test strip has a hole located beneath the reagent material, so that a sample can be applied to one side of the reagent material and a color detected from the other side. In certain embodiments, the sections are joined together by a neck region, e.g., either expanded or
- 10 15 constricted. Configurations that may find use in the present invention are configurations substantially the same as or identical to a reagent test strip selected from the group of configurations shown in Figures 2 to 8, which are now described in further detail.

Figure 2 illustrates a top view of one embodiment of the reagent test strip. Reagent test strip 11 is comprised of two sections of differing size, a first or sample section 12 and a second or handling section 13. First section 12 is relatively smaller in size than second section 13, wherein second section 13 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of reagent test strip 11 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 14 ranges from about 1.70 to 1.85 inches. Hole 15 is present in first section 12. Notch 16 is present on free edge 17 of first section 12, of which edges 18 and 19 are substantially straight.

Figure 3 illustrates a top view of another embodiment of the reagent test strip. Reagent test strip 20 is comprised of two sections of differing size, a first or sample section 21 and a second or handling section 22. First section 21 is relatively smaller in size than second section 22, wherein second section 22 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of strip 20 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 23 ranges from about 1.70 to 1.85 inches. Hole 24 is present in first section 21. First section 21 is joined to second section 22 by constricted neck region 25. Lips 26 and 27 and notch 28 are on free edge 29 of first section 21.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

A further embodiment of the reagent test strip is illustrated in Figure 4. Reagent test strip 30 is comprised of two sections of differing size, a first or sampling section 31 and a second or handling section 32. First section 31 is relatively smaller in size than second section 32, wherein second section 32 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of strip 30 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 33 ranges from about 1.70 to 1.85 inches. First section 31 has a width 34, such that width 34 progressively narrows towards free edge 35 of first section 31. Free edge 35 has notch 36 therein, of which top edges 37 and 38 of notch 36 are substantially straight. Hole 39 is present in first section 31. Width 40 of second section 32 is slightly greater than width 34 of first section 31, thereby creating shoulders 41 and 42 where first section 31 joins second section 32.

Figure 5 illustrates a top view of a further embodiment of the reagent test strip. Reagent test strip 43 is comprised of two sections of differing size, a first sample section 44 and a second handling section 45. First section 44 is relatively smaller in size than second section 45, wherein second section 45 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of strip 43 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 46 ranges from about 1.70 to 1.85 inches. Width 47 of first section 44 is greatest where first section 44 meets expanded neck region 48, and progressively narrows towards free edge 49 of first section 44. Free edge 49 of first section 44 has notch 50 therein, and is distally tapered, terminating in substantially pointed ends 52 and 53. Hole 54 is present in first section 44.

Figure 6 illustrates a top view of reagent test strip 55. Reagent test strip 55 is characterized by having two sections of differing size, a first or sample section 56 and a second or handling section 57. First section 56 is relatively smaller in size than second section 57, wherein second section 57 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of reagent test strip 55 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 58 ranges from about 1.70 to 1.85 inches. Width 59 of first section 56 is widest in the area where first section 56 is joined to second section 57, and progressively narrows towards free edge 60 of first section 56. First section 56 is joined to second section 57 by expanded neck region 61, creating rounded shoulders 62 and 63. Free edge 60 of first section 56 has notch 64 therein, of which top edges 65 and 66 are substantially rounded. Hole 67 is present in first section 56.

Figure 7 illustrates a top view of another embodiment of the reagent test strip, reagent test strip 68. Reagent test strip 68 is characterized by having two sections of

WO 02/057781

PCT/US01/46574

differing size, a first or sample section 69 and a second or handling section 70. First section 69 is relatively smaller in size than second section 70, wherein second section 70 has an area ranging from about 0.50 to 0.75 square inches. The total area of reagent test strip 68 ranges from about 0.75 to 1.50 square inches and the total length 71 ranges from about 1.70 to 1.85

5 inches. Width 72 of first section 69 is narrowest in the area where it meets neck region 73, and progressively widens towards free edge 74 of first section 69. First section 69 is joined to second section 70 by constricted neck region 73, where neck region 73 has substantially raised shoulders 75 and 76. Free edge 74 of first section 69 has a notch 77 therein, of which top edges 78 and 79 are substantially rounded. Hole 80 is present in first section 69.

10 Figure 8 illustrates reagent test strip 68 with first section 69 joined to second section 70 by constricted neck region 81, where neck region 81 has sloping shoulders 82 and 83.

In many embodiments of the subject methods, the reagent test strips produced by the subject methods can be employed with optical hand held meters. Of particular interest are optical hand held meters described in U.S. Patent Nos. 4,935,346; 5,304,468; 5,972,294; 15 5,179,005; 5,526,120; and 5,059,394, the disclosures of which are herein incorporated by reference. In many embodiments, the reagent strips produced by the subject methods can be read in a ONE TOUCH[®] meter as sold by Lifescan, Inc.

METHODS OF USE

20 Also provided by the subject invention are methods of using the subject reagent test strips to detect the presence of and/or determine the concentration of an analyte in a physiological sample. In these methods, the first step is to apply a sample suspected of containing the analyte of interest to the test strip, i.e., to the sample region of the test strip. Following the application of the sample to the test strip, the sample is allowed to react with 25 the members of the signal producing system to produce a detectable product that is present in an amount proportional to the initial amount present in the sample. The amount of detectable product, e.g., signal produced by the signal producing system, is then determined and related to the amount of analyte in the initial sample. The detection and relation steps can be accomplished by either direct observation with the eye or with an optical instrument, e.g., an 30 optical instrument that detects changes in reflectance. In certain embodiments, hand held optical instruments that suitably perform the above mentioned detection and relation steps are of interest, as described in U.S. Patent Nos.: 4,935,346; 5,304,468; 5,972,294; 5,179,005; 5,526,120; 5,059,394; the disclosures of which are herein incorporated by

WO 02/057781

PCT/US01/46574

reference, where a commercially available embodiment of such a meter is the ONE TOUCH[®] meter as sold by Lifescan, Inc.

A variety of different analytes may be detected using the subject reagent test strips, where representative analytes include glucose, cholesterol, lactate, alcohol, and the like. In 5 many preferred embodiments, the subject methods are employed to determine the glucose concentration in a physiological sample. While in principle the subject methods may be used to determine the concentration of an analyte in a variety of different physiological samples, such as urine, tears, saliva, and the like, they are particularly suited for use in determining the concentration of an analyte in blood or blood fractions, e.g., blood derived samples, and 10 more particularly in whole blood.

In practicing the subject methods, the first step is to apply a quantity of the physiological sample to the test strip, where the test strip is described *supra*. The amount of physiological sample, e.g., blood, that is applied to the test strip may vary, but generally ranges from about 0.2 μ L to 40 μ L, usually from 0.3 μ L to 20 μ L. Because of the nature of 15 the subject test strip, where blood glucose concentration is of interest, the blood sample size that is applied to the test strip may be relatively small, ranging in size from about 2 μ L to 40 μ L, usually from about 5 μ L to 20 μ L. Where blood is the physiological sample, blood samples of a variety of hematocrits may be assayed with the subject methods, where the hematocrit may range from about 20% to 65%, usually from about 25% to 60%.

20 Following the application of the sample to the test strip, the sample is allowed to react with the members of the signal producing system to produce a detectable product that is present in an amount proportional to the initial amount present in the sample. The amount of detectable product, i.e., signal produced by the signal producing system, is then determined and related to the amount of analyte in the initial sample. The detection and 25 relation steps can be accomplished by either direct observation with the eye or with a meter, e.g., described in U.S. Patent Application Nos.: 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 5,573,452; 5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 and 5,972,294; the disclosures of which are herein incorporated by reference.

30

KITS

Also provided by the subject invention are kits for use in practicing the subject invention. The kits of the subject invention at least include a reagent test strip, as described above. The subject kits may further include a means for obtaining a physiological sample.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

- For example, where the physiological sample is blood, the subject kits may further include a means for obtaining a blood sample, such as a lance for sticking a finger, a lance actuation means, and the like. In addition, the subject kits may include a control solution or standard, e.g., a glucose control solution that contains a standardized concentration of glucose. In
5 certain embodiments, the kits also include an optical instrument or meter, as described above, for detecting the amount of product produced on the strip following sample application and related the detected product to the amount of analyte in the sample, e.g., a ONE TOUCH® meter. Finally, the kits include instructions for using the subject reagent test strips in the determination of an analyte concentration in a physiological sample. These
10 instructions may be present on one or more of the packaging, a label insert, containers present in the kits, and the like.

It is evident from the above discussion that the subject invention provides a highly efficient means of producing reagent test strips from a test strip blank. Using the subject
15 methods, one can obtain a greater number of reagent test strips from a given amount of reagent material than can be achieved using previously known processes. Furthermore, the subject methods are adaptable to continuous web based processing protocols. As such, the subject invention represents a significant contribution to the art.

20 Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it is readily apparent to those of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

25 All publications and patents cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication or patent were specifically and individually indicated to be incorporated by reference. The citation of any publication is for its disclosure prior to the filing date and should not be construed as an admission that the present invention
30 is not entitled to antedate such publication by virtue of prior invention.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of manufacturing a plurality of reagent test strips, said method comprising:
 - (a) providing a test strip precursor comprising an elongated support material
- 5 having a first planar surface and a stripe of reagent material positioned along a central axis thereof; and
 - (b) cutting said test strip precursor into a plurality of reagent test strips according to an inter-digitating pattern.
- 10 2. The method according to Claim 1, wherein said test strip precursor is a tape.
3. The method according to Claim 1, wherein said test strip precursor is a card.
4. The method according to Claim 1, wherein said reagent material comprises a signal
- 15 producing system.
5. The method according to Claim 4, wherein said signal producing system produces a color that can be related to the concentration of an analyte in a sample contacted with said reagent material.
- 20 6. The method according to Claim 4, wherein said signal producing system produces an electrical current that can be related to the concentration of an analyte in a sample contacted with said reagent material.
- 25 7. The method according to Claim 1, wherein said method further comprises producing said test strip precursor.
8. The method according to Claim 1, wherein each of said strips produced by said method includes a sample region and a handling region, where said reagent material is
- 30 located in said sample region.
9. The method according to Claim 8, wherein said sample region includes a hole in said support material which is covered by said reagent material.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

10. The method according to Claim 8, wherein said strip has an aspect ratio that is about 0.5.

11. The method according to Claim 1, wherein said test strips produced by said method 5 can be used in a hand-held optical meter.

12. The method according to Claim 1, wherein said hand-held optical meter is a ONE TOUCH[®] meter.

10 13. A reagent test strip produced according to the method of Claim 1, wherein said reagent test strip has a sample region and a handling region, wherein said reagent material is located in said sample region.

14. The reagent test strip according to Claim 13, wherein said reagent test strip has an 15 aspect ratio of that is about 0.5.

15. The reagent test strip according to Claim 14, wherein said reagent test strip has a configuration that is substantially the same as or identical to a reagent test strip configuration selected from the group of configurations shown in Figures 2 to 8.

20 16. The reagent test strip according to Claim 15, wherein said reagent test strip can be read by a hand held optical meter.

17. The reagent test strip according to Claim 16, wherein said hand held optical meter is 25 a ONE TOUCH[®] meter.

18. A method for determining the concentration of an analyte in a sample, said method comprising:

30 (a) applying a fluid sample to a reagent test strip of Claim 13;
(b) detecting a signal from said reagent test strip; and
(c) relating said detected signal to the concentration of analyte in said sample to determine the concentration of said analyte in said fluid sample.

19. The method according to Claim 18, wherein said fluid sample is a biological sample.

WO 02/057781

PCT/US01/46574

20. The method according to Claim 18, wherein said analyte is glucose.

21. The method according to Claim 18, wherein said detecting and relating steps are performed by a hand held optical meter.

5

22. The method according to Claim 21, wherein said hand held optical meter is a ONE TOUCH[®] meter.

23. A kit for use in determining the concentration of an analyte in a physiological sample, said kit comprising:

- (a) a reagent test strip according to Claim 13; and
- (b) at least one of:
 - (i) a means for obtaining said physiological sample; and
 - (ii) an analyte standard.

15

24. The kit according to Claim 23, wherein said means for obtaining said physiological sample is a lance.

25. The kit according to Claim 23, wherein said analyte standard comprises a standardized concentration of a known reagent.

26. The kit according to Claim 23, wherein said kit comprises said means for obtaining said physiological sample and said analyte standard.

25 27. The kit according to Claim 23, wherein said kit further comprises a hand held optical meter.

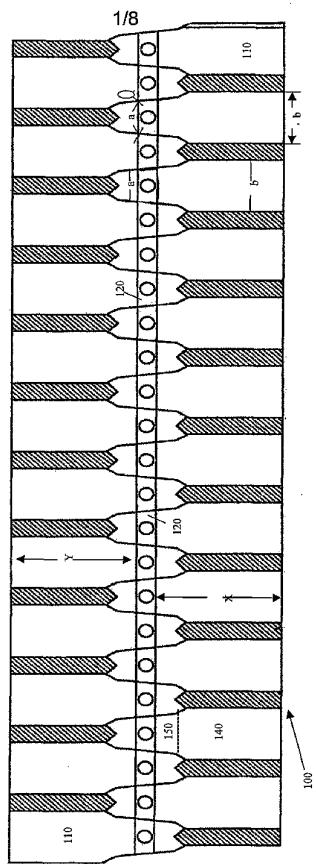
28. The kit according to Claim 27, wherein said hand held optical meter is a ONE TOUCH[®] meter.

30

WO 02/057781

PCT/US01/46574

Figure 1



WO 02/057781

PCT/US01/46574

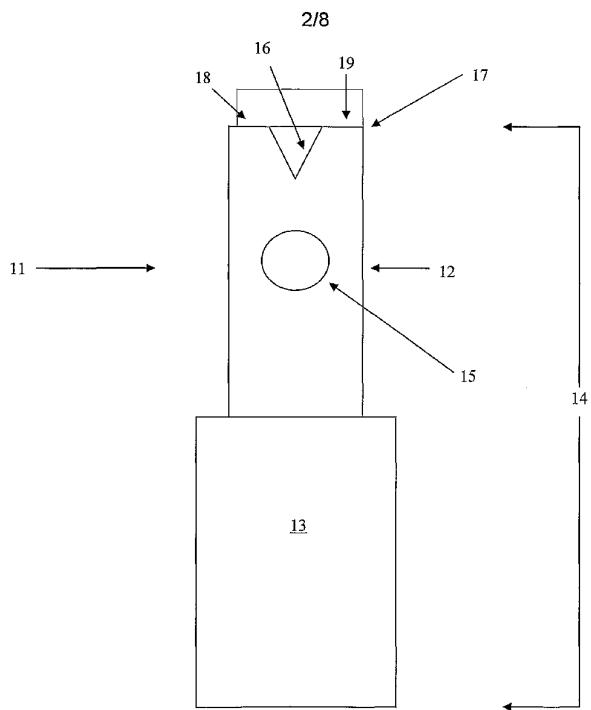


Figure 2

WO 02/057781

PCT/US01/46574

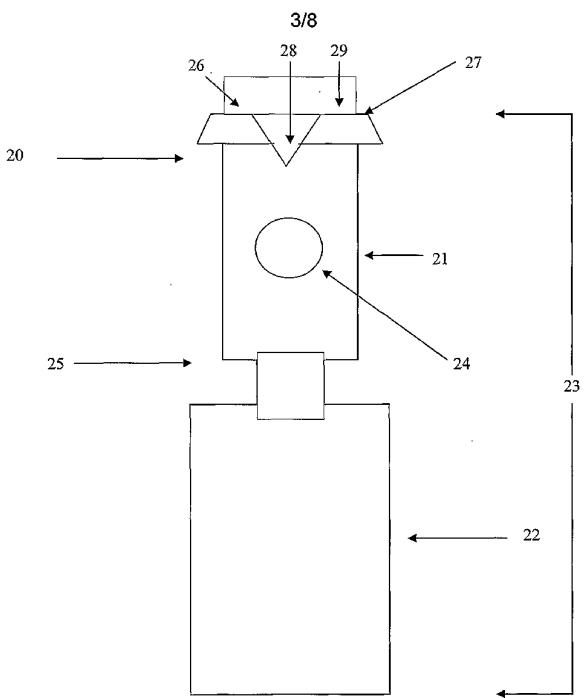


Figure 3

4/8

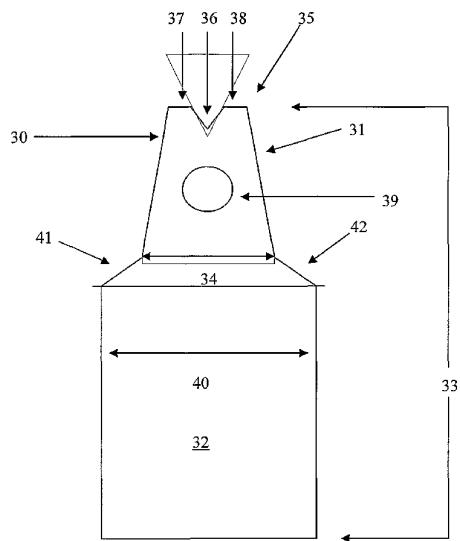


Figure 4

5/8

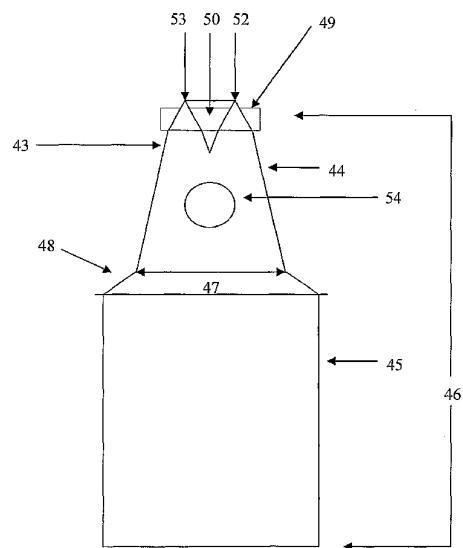


Figure 5

6/8

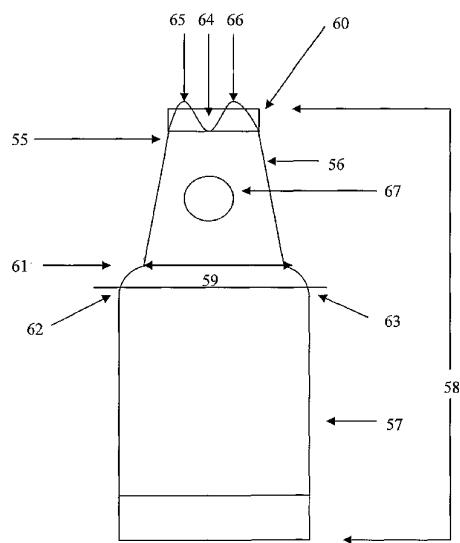


Figure 6

WO 02/057781

PCT/US01/46574

7/8

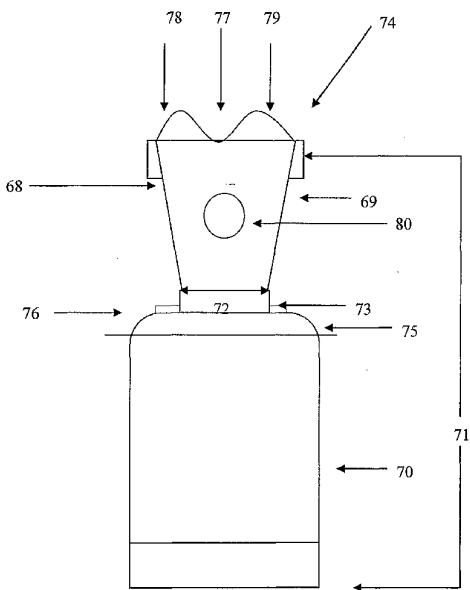


Figure 7

WO 02/057781

PCT/US01/46574

8/8

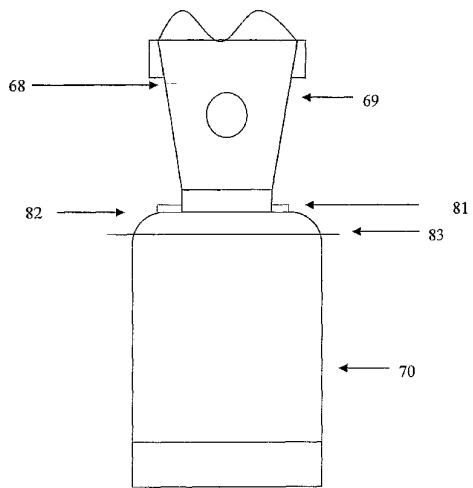


Figure 8

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 July 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/057781 A3(51) International Patent Classification⁵: G01N 33/543, 33/52, C12Q 1/00

(21) International Application Number: PCT/US01/46574

(22) International Filing Date:
6 November 2001 (06.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
(09/737,179) 13 December 2000 (13.12.2000) US

(71) Applicant: LIFESCAN, INC. [US/US]; 1000 Gibraltar Drive, Milpitas, CA 95035-6312 (US).

(72) Inventors: KHAN, Tahir, Sadik; 2035 Wizard Court, San Jose, CA 95131 (US); YIU, Yeung, Siu, 3158 Paseo Robles, Pleasanton, CA 94566 (US); RICE, Edward, G.; 827 Ross Court, Palo Alto, CA 94303 (US).

(74) Agent: FIELD, Bret, E.; BOZICEVIC, FIELD & FRANCIS LLP, 200 Middlefield Road, Suite 200, Menlo Park, CA 94025 (US).

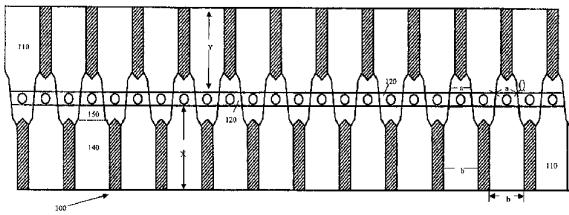
(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KU, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report(88) Date of publication of the international search report:
16 January 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS OF MANUFACTURING REAGENT TEST STRIPS



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 01/46574
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/543 G01N33/52 C12Q1/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol(s)) IPC 7 G01N C12Q		
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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 883 764 A (KLOEPFER MARY A) 28 November 1989 (1989-11-28) column 3, line 15 - line 20; figures 1,2 column 7, line 18 - line 44 column 9, line 11 - line 22 figure 11 ---	13-28
A	US 5 547 702 A (GLEISNER JOHN M) 20 August 1996 (1996-08-20) column 2, line 40 - line 50; figures 1,2 column 3, line 49 -column 4, line 13 ---	1-12
X	WO 97 38126 A (MERCURY DIAGNOSTICS INC) 16 October 1997 (1997-10-16) page 37, paragraph 2 - paragraph 3; claims ---	13-28
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 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 if it is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report	
29 August 2002	05/09/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8018 Patentanlagen 2 Neue Pflasterstrasse 7 D-8037 Munich, Germany Tel. (089) 30 30-2040, Fax. 30 30-3016 Fax: (089) 30 30-3016	Authorized officer Luis Alves, D	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. Application No. PCT/US 01/46574
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 949 002 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 13 October 1999 (1999-10-13) column 10, line 27 – line 54; figures 2,3 ----	1-28
A	DE 199 38 479 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 17 February 2000 (2000-02-17) claims 4,5; figures 1-3 ----	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/US 01/46574

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4883764	A	28-11-1989	NONE			
US 5547702	A	20-08-1996	CA	2142026 A1	09-01-1996	
WO 9738126	A	16-10-1997	US	5962215 A	05-10-1999	
			AU	2608297 A	29-10-1997	
			DE	19781096 T0	17-12-1998	
			DE	29723391 U1	20-08-1998	
			EP	0906447 A1	07-04-1999	
			GB	2347500 A ,B	06-09-2000	
			GB	2322699 A ,B	02-09-1998	
			JP	3173798 B2	04-06-2001	
			JP	11508693 T	27-07-1999	
			WO	9738126 A1	16-10-1997	
			US	2001039057 A1	08-11-2001	
EP 0949002	A	13-10-1999	DE	19815684 A1	14-10-1999	
			AU	743682 B2	31-01-2002	
			AU	2358299 A	21-10-1999	
			CN	1233079 A	27-10-1999	
			CZ	9901204 A3	17-11-1999	
			EP	0949002 A2	13-10-1999	
			HU	9900963 A2	28-04-2000	
			JP	11326321 A	26-11-1999	
			PL	332411 A1	11-10-1999	
			S6	73628 A1	20-06-2000	
			TW	381044 B	01-02-2000	
			US	6207000 B1	27-03-2001	
DE 19938479	A	17-02-2000	JP	2000060550 A	29-02-2000	
			DE	19938479 A1	17-02-2000	

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,P
T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 カーン・タハー・シディック

アメリカ合衆国、95131 カリフォルニア州、サン・ホセ、ウィザード・コート 2035

(72)発明者 ユ・イエング・シウ

アメリカ合衆国、94566 カリフォルニア州、プレザントン、パセオ・ロブルズ 3158

(72)発明者 ライス・エドワード・ジー

アメリカ合衆国、94303 カリフォルニア州、パロ・アルト、ロス・コート 827

F ターム(参考) 2G045 CA25 DA31 FA11 FB17 GC12 GC20