



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: G 01 N 31/22
B 01 F 3/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteiner Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

642 176

⑳ Gesuchsnummer: 10756/79

㉔ Anmeldungsdatum: 04.12.1979

㉓ Priorität(en): 07.12.1978 DE 2852994

㉒ Patent erteilt: 30.03.1984

㉑ Patentschrift
veröffentlicht: 30.03.1984

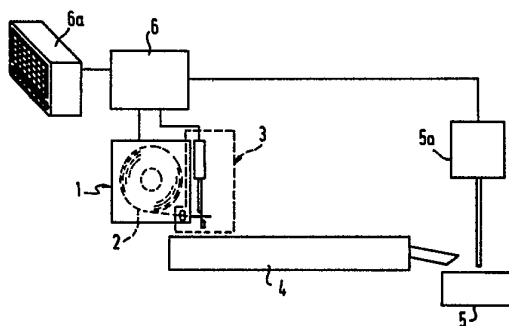
㉑ Inhaber:
Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim-Waldhof (DE)

㉒ Erfinder:
Dr. Alexander Hagen, Tutzing (DE)
Hermann Edelmann, Tutzing-Unterzeismering
(DE)
Dr. Sigmar Klose, Berg (DE)

㉓ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

㉒ Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung einer Reagenslösung.

㉑ Zur Herstellung einer eine Vielzahl an Komponenten enthaltende Reagenslösung enthält ein Magazin (1) Trägermaterialien (2) in Form von Papierrollen, deren Enden aus dem Magazin (1) herausragen. Durch eine Dosiereinrichtung (3), die durch eine Steuereinrichtung (6) gesteuert wird, kann eine bestimmte Länge der Papierrolle abgemessen und abgeschnitten werden. Die abgeschnittenen Papierstreifen fallen auf eine Fördereinrichtung (4), durch welche sie in einen Lösungsmittelbehälter (5) transportiert werden. Dort werden die Einzelkomponenten unter Bildung der fertigen Reagenslösung abgelöst. Im Magazin (1) wird eine Vielzahl der Papierrollen, d.h. Trägermaterialien (2), nebeneinander angeordnet. Dabei werden die herausragenden Enden der Papierrollen praktisch gleichzeitig durch eine Schneidvorrichtung abgeschnitten. Auf diese Weise können Reagensmischungen erst unmittelbar vor einem Test hergestellt werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl an Komponenten enthaltenden Reagenslösung für analytische Zwecke, dadurch gekennzeichnet, dass die Einzelkomponenten mehrere verschieden zusammengesetzter Reagenzien in je ein festes, portionierbares Trägermaterial in leicht ablösbarer Form in solcher Menge eingebracht werden, dass jedes Volumen- oder Gewichtsteil des Trägermaterials eine bestimmte Menge einer Reagenskomponente trägt, die Träger der Komponenten magazinartig zusammengefasst werden und zur Herstellung eines bestimmten Reagens von allen Trägern, welche eine Komponente dieses Reagens tragen, gleichzeitig die den benötigten Komponentenmengen entsprechenden Mengen entnommen und in ein Reagenslösungsmittel unter Auflösung der Komponenten eingebracht werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial Papier oder eine Folie verwendet und die benötigte Menge abgeschnitten oder ausgestanzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Träger Partikel mit saugfähiger Oberflächenschicht verwendet und die benötigten Mengen abgezählt oder volumetrisch abgemessen werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Einzelkomponenten Enzyme, Coenzyme, Substrate, Salze, Puffersubstanzen, Indikatorsubstanzen, oberflächenaktive Stoffe und Hilfsstoffe verwendet werden.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reagenskomponenten auf dem Trägermaterial in Form einer Lösung aufgebracht und getrocknet werden.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Reagenslösungsmittel Wasser verwendet wird.

7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 zur Herstellung von Reagenslösungen für analytische Zwecke, die eine Vielzahl von Komponenten enthalten, gekennzeichnet durch ein Magazin (1), welches eine Vielzahl von Trägermaterialien (2) enthält, von denen jedes je Volumen- oder Gewichtsteil eine bestimmte Menge einer Einzelkomponente eines Reagens trägt, eine Dosiereinrichtung (3), welche es gestattet, von mehreren Trägermaterialien jeweils bestimmte Mengen, gleichzeitig abzumessen und abzutrennen, eine Fördereinrichtung (4) zum Transport der abgetrennten Trägermengen zu einem Lösungsmittelbehälter (5) und eine Steuereinrichtung (6), welche für jede gewünschte Reagenszusammenstellung die Dosiereinrichtung (3) steuert.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägermaterialien (2) die Form eines insbesondere in Rollenform vorliegenden Trägerbandes (7) aufweisen und die Dosiereinrichtung (3) je Trägermaterial eine von der Steuereinrichtung (6) gesteuerte Vorschubeinrichtung (9) aufweist, welche bestimmte Längen des Trägerbandes aus einer Magazinöffnung (10) vorzuschieben vermögen und dass jeder Vorschubeinrichtung eine vorzugsweise allen Trägerbändern gemeinsame Schneidevorrichtung (11) zugeordnet ist, welche dazu eingerichtet ist, die aus den Magazinöffnungen (10) herausgetretenen Bandlängen (12) gleichzeitig abzuschneiden.

9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Magazin (1) ein Gehäuse (13) und in diesem einschiebbar angeordnete Kassetten (14) aufweist, wobei jede Kassette (14) ein Trägerband (7) enthält.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Fördereinrichtung (4) ein Transportband (14) aufweist, welches die abgetrennten Trägereile vom Magazin (1) zum Lösungsmittelbehälter (5) transportiert.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, da-

durch gekennzeichnet, dass die Fördereinrichtung (4) einen Windkanal (15) und ein Gebläse (16) aufweist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Windkanal (15) mit dem Magazinehäuse (13) so verbunden ist, dass die Magazinöffnungen (10) sich an den Windkanal anschließen.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorschubeinrichtung (9) ein Zahnrad aufweist, welches in eine entsprechende Perforierung des Trägerbandes eingreift.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 oder 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosiereinrichtung (3) einen Stanzer umfasst, welcher dazu eingerichtet ist, aus dem Trägerband eine vorbestimmbare Anzahl von Stücken gleicher Grösse herauszuschneiden.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Lösungsmittelbehälter (5) eine Küvette (5b) aus optisch klarem Material aufweist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Küvette (5b) ein stabartig ausgebildetes, höhenverstellbares Halteorgan (19) aufweist, welches an seinem unteren Ende einen siebartig durchbrochenen Stempel (12) trägt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung einer Reagenslösung, die eine Vielzahl von Komponenten enthält.

Reagenzien, insbesondere für die klinisch-chemische Analyse, bestehen zumeist aus einer Vielzahl von Substanzen, im folgenden als Komponenten bezeichnet. Es wird allgemein angestrebt, möglichst viele dieser Komponenten in einer einzigen Mischung (fest oder als Lösung) zu vereinigen, damit der Anwender im einfachen Handtest (z.B. Photometertest) oder bei Verwendung eines Analysenautomaten möglichst wenig Arbeit mit der Bereitung des Reagensgemisches hat und andererseits die angestrebte hohe Gleichmässigkeit der Reagensgemische durch Ausschaltung von Fehlermöglichkeiten bei der Herstellung erreicht werden kann. Das Ziel, mehrere Komponenten zu einer Mischung zu vereinigen, kann aber in vielen Fällen nicht realisiert werden, weil mitunter Unverträglichkeiten einzelner Stoffe im Gemisch die Haltbarkeit zu sehr verringern.

Die fertigen Reagenslösungen werden daher im allgemeinen zubereitet, indem vom Hersteller gelieferte Substanzmischungen oder Vormischungen in definierter Weise mit Wasser oder Puffer aufgelöst und dann in bestimmter Weise mit Probe versetzt werden. Diese Feststoffmischungen haben den Nachteil, dass sie weniger stabil sind als die in ihnen enthaltenen Einzelkomponenten, weil im allgemeinen eine gegenseitige nachteilige Beeinflussung stattfindet. Andererseits bilden diese Mischungen ein starres System mit festgelegten Mengenverhältnissen der Einzelkomponenten, die nur in einer bestimmten festgelegten Weise vom Anwender benutzt werden können. Um Reagensmischungen mit unterschiedlichen Mengenverhältnissen der Einzelkomponenten einsetzen zu können, sind entweder entsprechend speziell gefertigte Mischungen heranzuziehen, insofern solche überhaupt kommerziell erhältlich sind, oder es ist die Reagensmischung von Anfang an unter Verwendung käuflicher Rohstoffe vom Anwender selbst zuzubereiten. Letzteres hat den Nachteil, dass wegen variierender Beimengungen in den Rohstoffen die Reagensgemische ungleichmässig sein und fehlerhafte Funktion aufweisen können. Nur hochqualifizierte und speziell in der Chemie ausgebildete Anwender können solche Fehler vermeiden. Weiter ist nachteilig, dass mit dieser Art der Reagensherstel-

lung eine hohe Arbeitsbelastung durch den Anwender verbunden ist.

Ein weiterer erheblicher Nachteil bei der Verwendung fertiger fester Reaktionsgemische beruht in Einzelfällen auf den zur Stabilisierung zugesetzten Begleitstoffen. Sie können z.B. von negativem Einfluss sein, wenn die Art der zu untersuchenden Substanz variiert wird, z.B. Plasma anstelle von Serum für die Analyse eingesetzt werden soll.

Die vorstehend beschriebenen Nachteile würden entfallen, wenn es gelänge, die festen Einzelkomponenten in einer Weise zugänglich zu machen, die es gestattet, beliebige Mischungen erst unmittelbar vor dem Test herzustellen.

Man könnte dann wohldefinierte Mischungen der einzelnen Komponenten herstellen und auf den Zusatz von stabilisierenden, möglicherweise aber interferierenden Hilfsstoffen verzichten. Weiterhin könnte man je nach Bedarf die Mengenverhältnisse verändern. Dem Bestreben, die Einzelkomponenten in solcher Weise als Feststoffe heranzuziehen, steht im Wege, dass je Test nur kleine Mengen dieser Stoffe, häufig Bruchteile eines Milligramms, erforderlich sind, die so nur schwer dosiert werden können. Insbesondere aber muss man es für ein praktisch unlösbares Problem halten, aus einer Vielzahl von insgesamt wenigstens 50 verschiedenen festen Stoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften (Rieselfähigkeit, Hygroskopizität etc.) so schnell die erforderlichen kleinen Mengen abzuwiegen und an den Ort der Analyse zu befördern, dass damit ein dem heutigen Stand der Technik adäquates Testprinzip ermöglicht wird. Man muss sich vor Augen halten, dass in kommerziellen Automaten (z.B. dem SMAC-System der Fa. Technicon) ca. 2000 einzelne Tests je Stunde abgewickelt werden. Wenn die Einzelkomponenten je Test durch Wägung aus Vorratsbehältern gezogen werden sollten, dann müssten ca. 10 000 Wägungen je Stunde gemacht werden. Dabei ist angenommen, dass im Durchschnitt fünf verschiedene Einzelkomponenten je Mischung erforderlich sind. Je Sekunde wären dann mehr als 2 Wägungen hoher Präzision im mg-Bereich durchzuführen, was mit den bekannten Mitteln als aussichtsloses Vorhaben zu betrachten ist.

Die Substanzen wären dosierbar, wenn sie in Lösungen vorlägen, also nicht als Feststoff eingesetzt würden. Dann aber wären die Stabilitäten häufig nicht ausreichend.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die oben beschriebenen Nachteile zu beseitigen und ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, welche es gestatten, Reagensmischungen der beschriebenen Art erst unmittelbar vor dem Test herzustellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl an Komponenten enthaltende Reagenslösung für analytische Zwecke, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die Einzelkomponenten mehrerer verschieden zusammengesetzter Reagenzien in je ein festes, portionierbares Trägermaterial in leicht lösbarer Form in solcher Menge eingebracht werden, dass jedes Volumen- oder Gewichtsteil des Trägermaterials eine bestimmte Menge einer Reagenskomponente trägt, die Träger der Komponenten magazinartig zusammengefasst werden und zur Herstellung eines bestimmten Reagens von allen Trägern, welche eine Komponente dieses Reagens tragen, gleichzeitig die den benötigten Komponentenmengen entsprechenden Mengen entnommen und in ein Reagenslösungsmittel unter Auflösung der Komponenten eingebracht werden.

Dem erfindungsgemässen Verfahren liegt das Prinzip zugrunde, die einzelnen festen Komponenten von Reagenzien auf festen Trägerstoffen zu absorbieren und unmittelbar vor Testbeginn von diesen abzulösen. Da sie erfindungsgemäss in Einheitsmengen je Trägereinheit vorliegen, brauchen sie zum Zwecke des Dosierens nicht mehr abgewogen werden, sondern können einfach abgezählt werden.

Als Einzelkomponenten kommen im Rahmen der Erfindung alle Bestandteile von Reagenslösungen in Betracht, welche sich auf einem festen Trägermaterial in haltbarer Form so einbringen lassen, dass sie durch die üblichen Trägerlösungen für Reagenzien rasch abgelöst werden können. Als Reagenslösungsmittel kommen dabei im Rahmen der Erfindung in erster Linie wässrige Lösungsmittel in Frage. Typische Beispiele für die Einzelkomponenten sind Enzyme, Coenzyme, Substrate, Salze, Puffersubstanzen, Indikatorsubstanzen, oberflächenaktive Stoffe und Hilfsstoffe. Alle diese Einzelkomponenten sind dem Fachmann bekannt und brauchen hier nicht näher erläutert zu werden. Die Einzelkomponenten können gegebenenfalls zusammen mit Stabilisierungsmitteln auf einem Träger vorliegen.

Als Trägermaterial kommen in erster Linie saugfähige Substanzen in Bahn- oder Partikelform in Betracht. Besonders geeignet ist Papier. Andere geeignete Trägermaterialien sind z.B. Folien, wie Metallfolien, poröse Kunststoffolien, Partikel mit saugfähiger Oberflächenschicht und dergleichen. Bahnförmige Trägermaterialien, von denen die jeweils benötigten Mengen abgeschnitten oder ausgestanzt werden können, eignen sich aufgrund dieser einfachen Portionierbarkeit besonders. Aber auch feste Partikel sind geeignet, insbesondere wenn sie relativ klein sind im Verhältnis zur mindestens erforderlichen Menge, welche im Rahmen der in Betracht gezogenen Reagenzien an einer bestimmten Komponente erforderlich sind. In diesem Fall können die Mengen abgezählt oder volumetrisch abgemessen werden. Derartige feste Partikel haben den Vorteil, dass sie einen nicht saugfähigen Kern aufweisen können, so dass der Transport der abgemessenen Trägermaterialmenge ohne besondere Mittel allein durch die Schwerkraft mit der angestrebten Geschwindigkeit bewirkt werden kann.

Die einzelnen Reagenskomponenten lassen sich auf das Trägermaterial nach allen Methoden aufbringen, welche eine rasche Wiederablösung gewährleisten. Besonders geeignet ist das Aufbringen einer Lösung der Reagenskomponente, z.B. durch Auftropfen oder Tränken, und anschliessendes Abtreiben des Lösungsmittels. Das Aufbringen kann jedoch auch durch leicht lösliche Bindemittel, Klebstoffe oder dergleichen erfolgen. Schliesslich ist es auch möglich, die Einzelkomponenten nach den Methoden der Mikroverkapselung in einem leicht löslichen Einkapselungsmaterial zu konfektionieren und die Mikrokapseln dann entweder miteinander zu verbinden unter Bildung der Trägerstruktur oder auf dem eigentlichen Träger zu befestigen, beispielsweise durch Aufkleben, Einbringen in die Papierstruktur und dergleichen. Auch die hierzu anzuwendenden Methoden sind dem Fachmann aus anderen Bereichen bekannt, beispielsweise auf dem Gebiet der Datenübermittlung und Herstellung von hierfür geeigneten Papieren.

Unter magazinartiger Zusammenfassung der Träger wird verstanden, dass diese in enger räumlicher Beziehung zueinander so angeordnet werden, dass die zur Herstellung einer bestimmten Reagenslösung erforderlichen Trägermengen, die von Träger zu Träger gleich oder verschieden sein können, praktisch gleichzeitig abgeschnitten und in das Reagenslösungsmittel transportiert werden können. Eine magazinartige räumliche Zusammenfassung der Träger kann innerhalb eines gemeinsamen Gehäuses erfolgen, alternativ kann die Zusammenfassung aber auch auf einer gemeinsamen Halterung erfolgen. Wesentlich ist nur, dass jedes einzelne Trägermaterial für eine Reagenskomponente unabhängig von den anderen portioniert, aber gleichzeitig mit den anderen, die für das gleiche Reagens erforderlich sind, abgetrennt und transportiert werden kann.

«Gleichzeitig» bedeutet dabei im Rahmen der vorliegen-

den Erfindung, dass die Entnahme der einzelnen Trägermaterialien innerhalb eines endlichen Zeitraumes erfolgen soll, der klein ist gegenüber der für die Herstellung der Reagenslösung insgesamt zur Verfügung stehenden Zeit. Soll das Verfahren in Verbindung mit Analysenautomaten angewendet werden, bei denen z.B. alle 10 Sekunden eine Reagenslösung zur Verfügung gestellt werden muss, so wird in diesem Falle als «klein» ein Zeitraum von etwa 1 bis 2 Sekunden angesehen werden können. Vorzugsweise ist das Trägermaterial für die Reagenskomponenten ein Material, welches gegenüber der Reagenslösung und der in dieser durchzuführenden Messung inert ist und sich z.B. gegebenenfalls mechanisch leicht aus der Lösung abtrennen lässt, beispielsweise durch Zentrifugieren, Filtrieren oder dergleichen.

Durch das Trägermaterial wird es möglich, die einzeln viel zu geringen Mengen der Reaktionskomponenten in einer gut dosierbaren Form zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen der Erfindung dient der Träger daher als «Verdünnungsmittel» für die Reagenskomponente. Ausserdem bewirkt er vielfach eine Stabilisierung. Ferner macht es der Träger möglich, an sich nicht rieselfähige Substanzen, beispielsweise flüssige oder klebrige Komponenten, in eine leicht handhabbare und portionierbare Zubereitung zu überführen.

Die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung ist gekennzeichnet durch ein Magazin, welches eine Vielzahl von Trägermaterialien enthält, von denen jedes je Volumen- oder Gewichtsteil eine bestimmte Menge einer Einzelkomponente eines Reagens trägt, eine Dosiereinrichtung, welche es gestattet, von mehreren Trägermaterialien jeweils bestimmte Mengen gleichzeitig abzumessen und abzutrennen, eine Fördereinrichtung zum Transport der abgetrennten Trägermengen zu einem Lösungsmittelbehälter und eine Steuereinrichtung, welche für jede gewünschte Reagenszusammenstellung die Dosiereinrichtung steuert.

Vorteilhafte Ausführungsformen der Vorrichtung nach der Erfindung können mit den Merkmalen der Ansprüche 8 bis 16 erreicht werden.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung wird auf die beigefügten Zeichnungen verwiesen. In diesen stellen dar:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Herstellung einer Reagenslösung für analytische Zwecke, die eine Vielzahl von Komponenten enthalten;

Fig. 2 einen Vertikalschnitt des Magazins mit Trägermaterialien der Vorrichtung der Fig. 1 im Vertikalschnitt;

Fig. 3 eine perspektivische, teilweise aufgeschnittene, Ansicht des Magazins von Fig. 2;

Fig. 4 eine perspektivische Ansicht einer Ausführungsform des Lösungsmittelbehälters der Vorrichtung von Fig. 1 und 2;

Fig. 5 eine andere Ausführungsform einer Vorrichtung zur Herstellung einer Vielzahl an Komponenten enthaltende Reagenslösung in schematischer Darstellung und

Fig. 6 eine weitere Ausführungsform eines Magazins mit Trägermaterial im Schnitt.

Gemäss Fig. 1 enthält ein Magazin 1 Trägermaterialien 2 in Form von Papierrollen, deren Enden aus dem Magazin herausragen und von denen eine bestimmte Länge durch die Dosiereinrichtung 3 abgemessen und abgeschnitten werden kann. Die abgeschnittenen Papierstreifen fallen auf die Fördereinrichtung 4. Durch diese Fördereinrichtung 4 werden die Trägerabschnitte in den Lösungsmittelbehälter 5 transportiert, wo die Einzelkomponenten unter Bildung der fertigen Reagenslösung abgelöst werden. Die Steuereinrichtung 6, angesteuert von der Wähleinrichtung 6a, steuert die Dosiereinrichtung 3 derart, dass für jede gewünschte Reagenszusammensetzung die benötigten Trägermaterialienmengen abgemessen und abgetrennt werden; weiter steuert sie einen Spen-

der 5a, welcher Lösungsmittel in den Lösungsmittelbehälter 5 liefert.

Die Fig. 2 und 3 erläutern eine mögliche Ausführungsform des Magazins 1 und der Dosiereinrichtung näher. Das Magazin 1 enthält in einem Magazingehäuse 13 eine Vielzahl von nebeneinander angeordneten Trägermaterialien in Form von Papierbandrollen 7, welche sich in je einer Kassette 14 befinden. Die Kassetten 14 können bei Bedarf einzeln dem Magazin 1 entnommen und ausgetauscht werden. Für jede Kassette 14 befindet sich im Magazin 1 eine Magazinöffnung 10, aus welcher durch die Dosiereinrichtung eine bestimmte Papierbandlänge ausgeschoben und abgeschnitten werden kann. Die Dosiereinrichtung 3 weist dabei je Papierbandrolle 7 einen von der Steuereinrichtung 6 gesteuerten Schrittmotor 8 auf, welcher eine Vorschubeinrichtung, nämlich ein gegebenfalls mit Transportzähnen ausgerüstetes Walzenpaar 9 antreibt. Durch das Walzenpaar 9 wird die zu Bereitstellung der jeweils benötigten Menge einer Reagenskomponente erforderliche Länge des Papierbandes aus der jeweiligen Magazinöffnung 10 ausgeschoben; durch die der Dosiereinrichtung zugehörige Schneidevorrichtung 11, die beispielsweise aus einem parallel zu den Magazinöffnungen 10 angeordneten Messer besteht, werden die herausgetretenen Bandabschnitte 12 praktisch gleichzeitig abgeschnitten.

Die Magazinöffnungen 10 führen in einen an das Magazingehäuse 13 angesetzten Windkanal 15, welcher ein Gebläse 16 aufweist; dieses saugt Luft von oben an und drückt sie durch den Windkanal nach unten. Am unteren Ende des Windkanals 15 ist ein siebartiges Förderband 18 angeordnet, welches die Verbindung zum Lösungsmittelbehälter 5 herstellt. Der Windkanal 15, das Gebläse 16 und das Förderband 18 bilden zusammen die Fördereinrichtung 4, welche die Papierbandabschnitte in das Lösungsmittel im Lösungsmittelbehälter 5 einführt. Bei dieser Ausführungsform ist der Windkanal 15 mit dem Magazingehäuse 13 so verbunden, dass die Magazinöffnungen 10 sich in der Wand des Windkanals befinden.

Fig. 4 zeigt eine Ausführungsform des Lösungsmittelbehälters 5. Er weist eine Küvette 5b auf, deren Seitenwände aus optisch klarem Material, wie Quarzglas, Kunststoff oder dergleichen, bestehen und daher geeignet sind, direkt für optische Messungen in der Lösung verwendet zu werden. Die Küvette 5b kann in den entsprechenden Küvettenhalter eines Messgeräts, beispielsweise eines Photometers eingesetzt werden, insbesondere wenn die hergestellte Reagenslösung zur Durchführung von Einzelbestimmungen dient, wie sie im Arztlaboratorium häufig angewendet werden. Die Küvette 5b kann aber auch Teil eines Analysenautomaten und so angeordnet sein, dass nach dem Zugeben der zu untersuchenden Probe direkt optische Messungen vorgenommen werden, ohne dass die Küvette 5b zu diesem Zwecke weitertransportiert werden muss. Um die gewünschte Klarheit für optische Messungen zu haben, ist in Flucht mit der Küvette 5b ein stabartig ausgebildetes Halteorgan 19 höhenverstellbar angeordnet, welches an seinem unteren Ende einen siebartig durchbrochenen Stempel 17 trägt. Dieser Stempel 17 fährt nach Eingeben der Bandabschnitte 12 von oben in die Küvette 5b ein und ist an diesen so angepasst, dass ein Durchtreten von Bandabschnitten um seinen äusseren Rand herum ausgeschlossen ist. Durch Abwärtsbewegung des Stempels 17 werden die Bandabschnitte aus dem Lichtweg entfernt und können die optische Messung nicht stören. Gleichzeitig erfolgt durch die Abwärtsbewegung eine Durchmischung des Reagens und der Probe. Die Messeinrichtung des Analysenautomaten ist ganz allgemein mit 5c bezeichnet.

Die Steuereinrichtung 6 kann beliebig ausgebildet sein. Wesentlich ist, dass sie es ermöglicht, für jede gewünschte Reagenszusammensetzung die benötigten Einzelkomponen-

ten entsprechend zu dosieren. Zweckmässig besteht sie hierzu aus einer elektronischen Steuerung, welche die Dosier- und Abtrennvorrichtung 3 so steuert, dass die jeweils erforderlichen Mengen an den einzelnen Trägern zur Verfügung gestellt werden. Im Falle der in Fig. 3 dargestellten Ausführungsform werden hierzu lediglich die einzelnen Schrittmotoren 8 so lange fortgeschaltet, bis die Bandabschnitte 12 in der erforderlichen Länge ausgeschoben sind. Anschliessend wird geschnitten.

Anstelle der Schneidvorrichtung 11 ist es z.B. auch möglich, einen Stanzer vorzusehen, der dazu eingerichtet ist, aus dem Trägerband eine grosse, aber wählbare Anzahl von Stücken gleicher Grösse herauszuschneiden. Derartige Stanzer sind bekannt. Sie werden beispielsweise in Fernschreibgeräten zur Herstellung der Lochstreifen eingesetzt. Derartige Geräte sind in der Lage, bis zu 250 Stücke pro Sekunde von einem Band abzuschneiden oder aus diesem herauszuschneiden, wenn das Band etwa nur punktwise beschichtet oder getränkt ist. Durch die sehr hohe Anzahl von Stücken, die pro Sekunde hergestellt werden kann, erhält man sehr geringe Einheitsmengen an jeweiliger Reagenzkomponente, so dass die Zusammensetzung der Reagenslösungen in feinsten Abstufung variiert werden kann.

Besteht das Trägermaterial aus festen Teilchen, beispielsweise aus Pulver, Granulat, Kügelchen oder dergleichen, so kommen Messvorrichtungen auf Volumen- oder Gewichtsmessungsbasis in Betracht. Geeignete Messvorrichtungen auf Volumenmessungsbasis verwenden Messkammern einstellbarer Grösse.

In Fig. 5 erkennt man eine Ausführungsform mit einer volumenveränderlichen Messkammer 101, deren Volumen durch einen Kolben 102 von einem Linearmotor 103 her veränderbar ist. Die Messkammer 101 empfängt das schnittfähige feste Trägermaterial durch einen Trichter 104 aus einem Vorratsbehälter 105. Am Ausgang des Vorratsbehälters 105 ist ein erster Schieber 106, am Eingang der Messkammer 101 ein zweiter Schieber 107 und am Ausgang der Messkammer ein dritter Schieber 108 angeordnet. Der Kolben 102 kann neben der Volumenbestimmung auch das Ausschieben des Trägermaterials aus der Messkammer 101 übernehmen. Die bewegten Teile sind von einer Steuereinrichtung 109 aus gesteuert, der eine Wählvorrichtung 110 vorgeschaltet ist. Das Trägermaterial gelangt aus der Messkammer 101 auf eine Fördereinrichtung 112, welche das Material einem Lösungsmittelbehälter 111 zuführt. Dem Förderband 112 können ähnlich wie bei der zuvor beschriebenen Ausführungsform mehreren Messkammern zugeordnet sein.

Die Steuereinrichtung, beispielsweise eine elektronische Steuerung, muss zumindest den Vorschub des Trägerbandes bzw. die Menge an Trägermaterial, die jedem Magazinteil entnommen werden soll, steuern. Zusätzlich kann sie auch die Schneidvorrichtung betätigen, die Menge des Lösungsmittels, die in den Lösungsmittelbehälter 5 eingeführt wird, die Transportgeschwindigkeit, wenn mechanische Transportmittel für die Überführung der abgemessenen Trägeteile zum Lösungsmittel verwendet werden und dergleichen, regeln. Diese Funktionen sind jedoch nicht unbedingt erforderlich.

Die Eingabe in die elektronische Steuerung kann nach allen für die Steuerung derartiger Geräte üblichen Methoden erfolgen, beispielsweise über Tasten, über Lochstreifen, Codierkarten usw.. Alle diese Möglichkeiten sind bekannt und brauchen nicht näher beschrieben zu werden. Bevorzugt wird im Rahmen der Erfindung ein wässriges Lösungsmittel verwendet, dem sämtliche Komponenten des Reagens erst zugeetzt werden. Es ist jedoch auch möglich, als Lösungsmittel bereits eine Pufferlösung zu verwenden. Dies beeinträchtigt jedoch die Variabilität der herzustellenden Reagenslösungen.

Für bestimmte Anwendungszwecke kann dieser Nachteil jedoch in Kauf genommen werden.

Die Ablösung der Reagenskomponenten vom Träger in dem Reagenslösungsmittel, gewöhnlich also im Wasser, kann durch Bewegungen unterstützt werden. Das Bewegen kann durch Rühren, Schütteln, Vibrationen oder dergleichen erfolgen.

Durch die Erfindung wird erreicht, dass einzelne Reaktionskomponenten in vielen verschiedenen Reagenzien eingesetzt werden können, je nachdem, wie sie benötigt werden, ohne hierbei an die anderen, in einem bestimmten Reagens gleichzeitig benötigten Komponenten gebunden zu sein. Hierdurch wird es auch möglich, in Testreagenzien Reaktionskomponenten einzusetzen, die aufgrund ihrer unbefriedigenden Haltbarkeit in Gegenwart anderer Komponenten für normale Reagenskombinationen nicht anwendbar sind, da sie die dort geforderte Lagerungsfähigkeit nicht erreichen. Gleichzeitig werden aber auch die Anforderungen an die Haltbarkeit der Einzelkomponenten herabgesetzt, da nicht mehr befürchtet werden muss, dass die Komponenten weniger häufig gebrauchter Reagenzien in der Mischung monatelang gelagert werden müssen. Hinzu kommt weiter, dass der Träger, der ja als «Verdünnungsmittel» dient, auch eine Stabilisierung der Einzelkomponenten bewirken kann. Ferner ist es auf diese Weise möglich, nichtrieselfähige Substanzen in einer leicht dosierbaren Zubereitungsform einsetzen zu können.

Ferner wird die Zuverlässigkeit der Herstellung erhöht, da die einzelne Reaktionskomponente jeweils nur in einem sehr einfachen System, welches in der Regel lediglich aus einer einzigen chemischen Verbindung, nämlich der Reagenskomponente, und dem Träger besteht, hergestellt wird und damit Fehlerquellen durch andere Komponenten, die gleichzeitig vorhanden sind, ausgeschaltet werden. Bei vorgemischten Reagenzien aus einer Vielzahl von Komponenten wäre ein Fehler, beispielsweise ein Dosierungsfehler bei einer einzigen Komponente, in der Lage, eine gesamte Produktionscharge unbrauchbar zu machen. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist die grosse Flexibilität des erfindungsgemässen Verfahrens. Die Erfindung ermöglicht es, die äusserst einfache Handhabung von vorgemischten Reagenzienkombinationen zu kombinieren mit den Vorteilen der Lagerhaltung von Einzelreagenzien, die zumeist in vielen verschiedenen Reagenskombinationen eine Komponente darstellen. Mit einer relativ begrenzten Anzahl von Einzelkomponenten, beispielsweise etwa 50, ist es möglich, eine ausserordentliche Vielzahl verschiedener zusammengesetzter Reagenzien herzustellen, und zwar mit ausserordentlicher Geschwindigkeit und je nach Bedarf. Bisher dagegen war es notwendig, jede der vielen verschiedenen Reagenzienkombinationen für die verschiedenen Testverfahren vorrätig zu halten.

Die von der Erfindung erzielten Vorteile sind sowohl im Rahmen von Grossanalysenautomaten als auch im einfachen Arztlaboratorium ausnützbar. Beim Automaten wird in der Regel die Kapazität der Anlage gesteigert, da die verschiedenen Reagenslösungen viel rascher zur Verfügung gestellt werden können. Innerhalb weniger Sekunden ist es dabei möglich, ganz unterschiedliche Reagenzien in das Automaten-system einzuspeisen. Bei dieser Anwendungsform der Erfindung kann die erfindungsgemässe Vorrichtung in den Automaten direkt integriert werden, so dass beispielsweise der Lösungsmittelbehälter gleichzeitig einen Teil des Automaten-systems darstellt und von diesem mit Lösungsmittel und Probe im vorgegebenen Zeittakt beschickt wird.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung dienen die nachstehenden Beispiele. In diesen werden folgende Abkürzungen verwendet:

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

LDH	Lactat-Dehydrogenase
α -HBDH	α -Hydroxybutyrat-dehydrogenase
NADH	Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid
MDH	Malat-dehydrogenase

Beispiel

Für die Bestimmung der Enzyme GOT, GPT, LDH und

Tabelle I

Nr. Komponente	GOT	GPT	LDH	α -HBDH
1 Phosphatpuffer	80 μ Mol	80 μ Mol	50 μ Mol	50 μ Mol
2 NADH	0,18 "	0,18 "	0,18 "	0,18 "
3 MDH	0,6 U			
4 LDH	1,2 U	1,2 U		
5 α -Ketoglutarat	12 μ Mol	18 μ Mol		
6 L-Aspartat	200 μ Mol			
7 L-Alanin		800 μ Mol		
8 Pyruvat			0,6 μ Mol	
9 α -Ketobutyrat				3 μ Mol

Werden Lösungen dieser Komponenten auf Filterpapierstreifen aufgetragen und getrocknet, so dass je Flächeneinheit des Papiers eine bestimmte Menge der Komponente adsorbiert vorliegt, dann kann durch einfaches Abschneiden eines entsprechend grossen Papierstreifenstücks und Einbringen in Wasser in kürzester Zeit jede der vier Reagenszusammensetzungen hergestellt werden.

α -HBDH, die sämtlich von klinisch-chemischer Bedeutung sind, sind vier verschiedene Reagenzienkombinationen erforderlich, die insgesamt neun verschiedene Einzelkomponenten enthalten, diese jedoch in unterschiedlicher Menge. In der nachstehenden Tabelle I sind die neun Einzelkomponenten und die in den jeweiligen Reagenzien erforderlichen Mengen derselben, jeweils bezogen auf ein Lösungsvolumen von 1 ml, angegeben.

Werden die gleichen Komponenten auf teilchenförmige Träger aufgebracht, so ist es erforderlich, dass jede Einzelkomponente in einer Einheitsmenge je Trägerteilchen oder Volumenträgerteilchen vorliegt, von der Vielfache die für jedes Reagens gerade benötigte Menge genau ergeben. Derartige Einheitsmengen und die für die einzelnen Reagenzien benötigten Vielfachen davon, zeigt nachstehende Tabelle II.

Tabelle II

Nr. Komponente	COT	GPT	LDH	α -HBDH
1 Phosphatpuffer	8 (10 μ Mol)	8	5	5
2 NADH	1 (0,18 ")	1	1	1
3 MDH	1 (0,6 U)			
4 LDH	1 (1,2 U)	1		
5 α -Ketoglutarat	2 (6 μ Mol)	3		
6 L-Aspartat	1 (200 ")			
7 L-Alanin		1	(800 μ Mol)	
8 Pyruvat			1	(0,6 μ Mol)
9 α -Ketobutyrat			1	0,3 μ Mol)

Als Träger für derartige Einheitsmengen eignen sich beispielsweise Partikel aus Kunststoff, Edelmetall, Edelstahl, porösem Glas, poröser Keramik u.ä.

Zur erfindungsgemässen Herstellung der obigen vier Reagenzien unter Verwendung der in den Fig. 1 bis 3 beschriebenen Vorrichtung werden in das Magazin 1 neun Kassetten 14, von denen jede eine Papierrolle, welche eine der in Tabelle I aufgeführten Komponenten enthält, eingesetzt wird. Zur Herstellung des GOT-Reagens wird eine entsprechende Lochkarte in das Steuergerät 6 eingegeben. Die Steuereinrichtung steuert die Dosiereinrichtung 3 derart, dass aus den Magazinen, die die Papierstreifen mit den Komponenten 1 bis 6 von Tabelle I enthalten, eine der jeweils benötigten Substanzmenge entsprechende Länge des Papierstreifens in den Windkanal 15 ausgeschieden und anschliessend gleichzeitig abgeschnitten wird. Die Papierabschnitte werden durch den vom Gebläse 16 erzeugten Windstrom in das Lösungsmittelgefäss 5 geblasen, wo sich innerhalb von 1 bis 2 Sekunden die einzelnen Reagenzien vom Träger ablösen und die fertige Reagenslösung vorliegt.

Zur Herstellung der drei anderen Reagenzienlösungen wird entsprechend verfahren.

Nachfolgend sei als weiteres Beispiel eine Ausführungsform der Kassette und des Papierbandes beschrieben, die eine

besonders einfache Einführung in das Magazin erlauben, weil der Transport des Bandanfanges in die Schneidevorrichtung automatisch derart vorgenommen werden kann, dass bereits der erste neue Papierabschnitt wieder die richtige Mengenportionierung ergibt.

Um diese Vorteile zu erreichen, ist das Band mit einem strichartigen Inkrementalmassstab über seine ganze Länge bedruckt, wobei die Druckfarbe so gewählt ist, dass sich durch sie keinerlei chemische Nebenwirkungen ergeben. Ersatzweise könnte auch eine Doppelreihe von in der Bandlängsrichtung versetzt aneinander anschliessenden Perforationslöchern verwendet werden.

Das Magazin weist eine Transportsperre auf, die erst durch den Einsatz der Kassette in das Magazin entriegelt wird. Mit ihrer Hilfe kann der Anfang des Papierbandes nach sauberem Schnitt im Herstellerwerk an einer definierten und geschützten Stelle innerhalb der Kassette fixiert werden. Mit Hilfe einer optischen Abtasteinheit im Magazin wird durch die elektronische Steuerung nach Einsetzen der Kassette eine derart festgelegte Bandlänge aus der Kassette transportiert, dass der Bandanfang an der Schneidevorrichtung genau ansteht.

Nachdem die Bereitschaft des Magazins so wieder hergestellt wurde, dient die Abtastung des aufgedruckten Inkre-

mentalmasstables von nun an der Portionierung. Die minimale Einheitsmenge ist dabei nicht durch das Raster des Messstabes limitiert, da mehrere Abtastsensoren verwendet werden können, die so angeordnet sind, dass relativ zur Kassette und damit auch zur Schneidevorrichtung auch kleinere Schritte steuerbar sind. Die Kassette ist dabei im Magazin durch entsprechende Führungen an definierter und reproduzierbarer Stelle verriegelt.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Ausführungsform unter Anwendung eines Inkrementalmasstables besteht darin, dass selbst ein geringfügiger Schlupf des Transportrades nicht zu Portionierfehlern führen kann.

Die Inkrementalsteuerung ermöglicht es auch, das Ende des Bandes zu erkennen, das Magazin stillzusetzen und unter Hinweis, um welche Kassette es sich handelt, auf die Notwen-

digkeit ihres Austausches hinzuweisen.

Eine für diese Ausführungsform geeignete Kassette zeigt Fig. 6.

- 5 Die Kassette 200, welche spritzgusstechnisch herstellbar ist, weist eine Halterung 201 für eine federnd vorgespannte Transportsperre 202, eine Bandführung 203 hinter einer optischen Abtasteinheit 204 und einen Achszapfen 205 für ein
10 Andrückrad 206 sowie dessen Abschirmung 207 gegen die Papierbandrolle 208 auf, die in das Spritzgusswerkzeug eingearbeitet sein können. Die Abtasteinheit 204 und ein federnd angedrücktes Transportrad 209 sind im eigentlichen Magazin-
15 gehäuse befestigt. Das Andrückrad kann auch entfallen; dann gehen Bandführung und Halterung der Transportsperre direkt ineinander über.

FIG.1

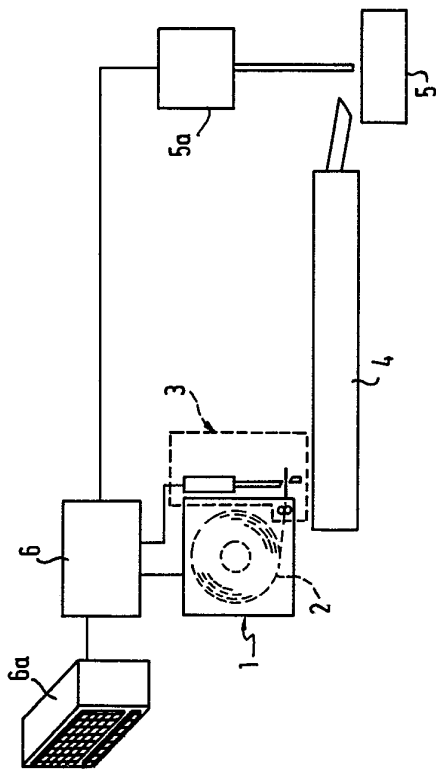


FIG.2

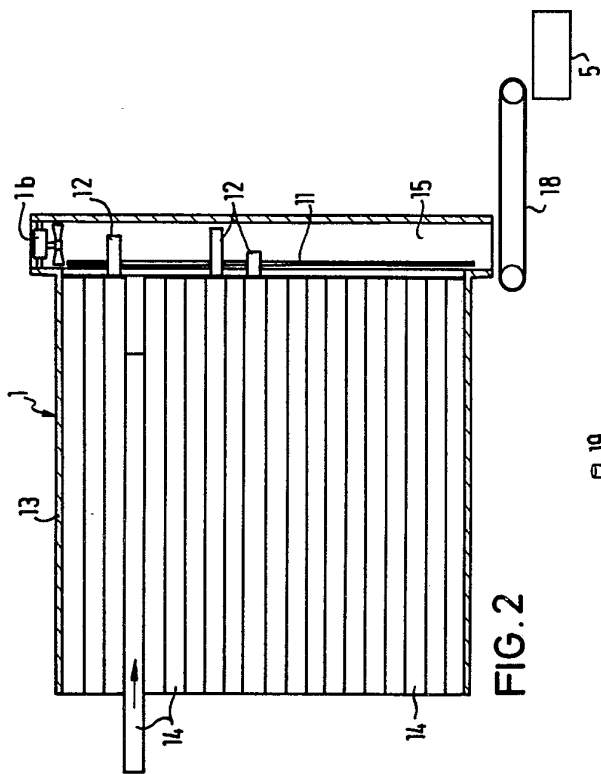


FIG.4

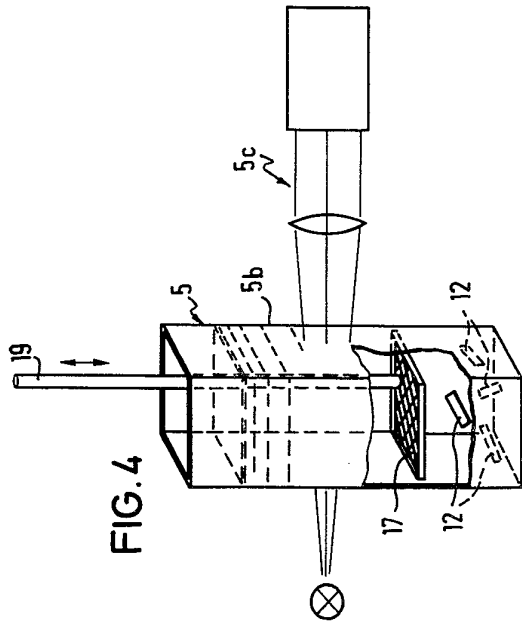
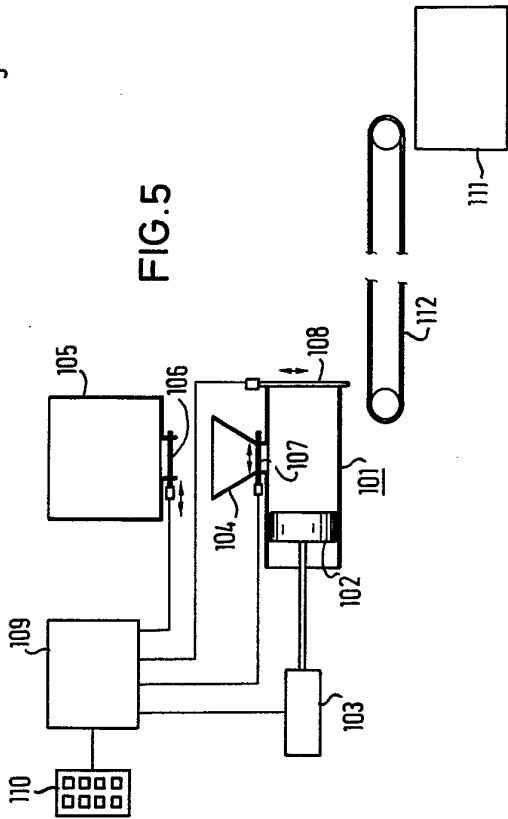


FIG.5



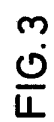


FIG. 6

