

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50489/2012
(22) Anmeldetag: 06.11.2012
(43) Veröffentlicht am: 15.05.2014

(51) Int. Cl.: **B01L 3/00** (2006.01)
B01L 3/14 (2006.01)
G01N 21/03 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
AT 502693 A1
AT 502693 A1
AT 508708 A1
US 3715189 A

(71) Patentanmelder:
BONECKER GERHARD
6340 BAAR (CH)

(72) Erfinder:
Bonecker Gerhard
6340 Baar (CH)

(74) Vertreter:
BABELUK MICHAEL DIPL.ING. MAG.
WIEN

(54) **Photometrische Messeinrichtung und photometrisches Messverfahren für eine Probenflüssigkeit**

(57) Die Erfindung betrifft ein Testset (1) für eine photometrische Messeinrichtung, mit einem Mischbehälter (2) der eine Füllöffnung (3) aufweist, sowie mit einem dichtend in die Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) einsetzbaren Dosierbehälter (8), der in einem verschlossenen Hohlraum (9) ein flüssiges Reagenzmittel (13) enthält, wobei der Hohlraum (9) an einem ersten Ende des Dosierbehälters (8) einen in den Hohlraum (9) axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) aufweist, der einen vorgebbaren Fülldruck im Reagenzmittel (13) erzeugt. Zur Vereinfachung der Herstellung und der Handhabung weist der Dosierbehälter (8) an seinem zweiten, in den Mischbehälter (2) einsetzbaren Ende eine Verschlussmembran (10) auf, die mit einer Sollbruchstelle (20) ausgestattet ist, die bei einer definierten Überschreitung des Fülldrucks - ausgelöst durch eine axiale Verschiebung des Verschlusskolbens (11) - aufbricht.

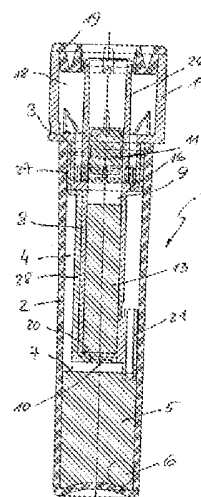


Fig. 1

Die Erfindung betrifft ein Testset für eine photometrische Messeinrichtung, mit einem Mischbehälter der eine Füllöffnung aufweist, sowie mit einem dichtend in die Füllöffnung des Mischbehälters einsetzbaren Dosierbehälter, der in einem verschlossenen Hohlraum ein flüssiges Reagenzmittel enthält, wobei der Hohlraum an einem ersten Ende des Dosierbehälters einen in den Hohlraum axial verschiebbaren Verschlusskolben aufweist, der einen vorgebbaren Fülldruck im Reagenzmittel erzeugt. Weiters betrifft die Erfindung ein photometrisches Messverfahren für eine Probenflüssigkeit.

Bei vielen medizinischen Tests muss die zu vermessende Probe zunächst mit einer ersten Flüssigkeit in Kontakt gebracht werden, um die Probe zu konditionieren, für die Messung vorzubereiten oder um eine erste chemische oder biologische Reaktion auszulösen. In einem zweiten Schritt wird dann eine zweite Flüssigkeit zugesetzt, um den zu bestimmenden Analyten der Probe in einen für die photometrische Messung geeigneten Zustand zu überführen oder eine zweite chemische oder biologische Reaktion auszulösen. Beispielsweise wird bei einer sogenannten CRP-Messung (C-Reaktives Protein), welche zur Unterscheidung viraler oder bakterieller Entzündungen dient, eine Blutprobe mit einer Lysereagenz vermischt und danach eine Latexreagenz zugesetzt und vermischt, wobei die chemische Reaktion mit Hilfe eines Photometers gemessen wird.

Ein Testset der eingangs genannten Art ist beispielsweise aus der WO 2007/053870 A2 bekannt. Das Testset umfasst einen Mischbehälter, sowie einen in den Mischbehälter einsetzbaren Dosierbehälter. Der Mischbehälter ist mit einem von einer Füllöffnung abnehmbaren Verschlusselement ausgestattet und beinhaltet eine erste Flüssigkeit, wobei der Dosierbehälter nach der Abnahme des Verschlusselementes und der Zugabe der Probenflüssigkeit in die erste Flüssigkeit in die Füllöffnung des Mischbehälters eingesetzt werden kann. Der Dosierbehälter weist in einem verschlossenen Hohlraum eine zweite Flüssigkeit auf, wobei der Hohlraum auf einer Seite durch einen Verschlusskolben und auf der gegenüberliegenden Seite durch einen beweglichen Stopfen verschlossen ist, welcher nach einer Druckbeaufschlagung auf den Verschlusskolben die zweite Flüssigkeit zusammen mit dem beweglichen Stopfen in das Innere des Mischbehälters befördert. Nach der Vermischung der Probe mit der ersten Flüssigkeit und der zweiten Flüssigkeit wird der Mischbehälter in einen

photometrischen Analysator eingesetzt, wonach die Probeninhaltsstoffe photometrisch vermessen werden. Die bekannten Verfahren sind fehleranfällig, da exakte Probenmengen zugeführt werden müssen, die für das jeweilige Testset und den jeweiligen medizinischen Test exakt vorgeschrieben sind.

Aus der WO 2005/071388 A1 ist ein Probennahme- und Messelement bekannt geworden, welches aus mehreren zylindrischen Kompartments besteht, die axial verschiebbar ineinander gesteckt sind, wobei deren Innenräume in der Ausgangsstellung durch eine durchstoßbare Membran verschlossen sind. Zwei der Elemente enthalten Reaktionsmittel, in das dritte Element kann mit einem Tupfer eine Probe eingebracht werden. Die Kompartments werden dann durch Druckausübung auf die beiden äußeren Elemente ineinander geschoben, wodurch die Membranen an den Verbindungsstellen aufreißen und gleichzeitig die beiden Reagenzflüssigkeiten mit der Probe vermischt werden. Eine Analyse erfolgt entweder durch optische Inspektion oder durch Einsatz in ein Messgerät.

Die DE 24 41 724 A1 beschreibt eine Analysenpatrone für photospektrometrische Messungen, welche einen ersten Behälter zur Aufnahme einer ersten Flüssigkeit aufweist, wobei der Behälter zunächst durch ein Verschlusselement verschlossen ist. Nach der Abnahme des Verschlusselementes wird in den Behälter die zu analysierende Probe eingegeben und danach ein Behältereinsatz aufgesetzt, welcher in einer Hilfskammer eine Reagenzflüssigkeit aufweist. Die Hilfskammer ist mit einem in der Ausgangsstellung über den Behältereinsatz hinausragenden zylindrischen Stößel versehen, welcher beim Niederdrücken mit Hilfe einer frontseitigen Schneidkante eine Membran der Hilfskammer aufreißt und damit die zweite Flüssigkeit aus der Hilfskammer in den Behälter mit der ersten Flüssigkeit entlässt. Nachdem sich die Flüssigkeiten vollständig gelöst und vermischt haben, wird der Behälter in der für das Analyseverfahren erforderlichen Weise erwärmt und die Probe photometrisch vermessen.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein in der Handhabung vereinfachtest photometrisches Messverfahren für eine Probenflüssigkeit vorzuschlagen, wobei ein verbessertes Testset zum Einsatz kommen soll, welches einfacher und kostengünstiger herstellbar ist. Weiters soll auf einfache Weise eine genaue Dosierung der einzelnen Reagenzien sowie der Probenflüssigkeit möglich sein.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Dosierbehälter an seinem zweiten, in den Mischbehälter einsetzbaren Ende eine Verschlussmembran aufweist, die mit einer Sollbruchstelle ausgestattet ist, die bei einer definierten Überschreitung des Fülldrucks – ausgelöst durch eine axiale Verschiebung des Verschlusskolbens – aufbricht.

Bevorzugt kann die Verschlussmembran mittels 2K-Spritzgusstechnik direkt an dem in den Mischbehälter einsetzbaren Ende des Dosierbehälters angespritzt werden. Beispielsweise kann der Fülldruck im Hohlraum des Dosierbehälters nach der maschinellen Befüllung in einem Bereich < 2 bar liegen und der Berstdruck der Sollbruchstelle der Verschlussmembran im Bereich > 3 bar vorgegeben sein, sodass bei einer weiteren axialen Verschiebung des Verschlusskolbens in Richtung der Verschlussmembran der Berstdruck überschritten wird und das Reagenzmittel in den Mischbehälter austritt. Die Sollbruchstelle der Verschlussmembran kann als eine sich linear erstreckende Materialverjüngung der Verschlussmembran ausgeführt sein.

Gemäß einer erfindungsgemäßen Ausführungsvariante kann die Verschlussmembran eine vom Dosierbehälter fortragende, sich verjüngende, trichterförmige Anformung aufweisen, die das aus dem Dosierbehälter austretende Reagenzmittel auf den Bodenbereich des Mischbehälters lenkt.

Weitere Vorteile bei der Herstellung ergeben sich, wenn der Dosierbehälter in seinem Dichtbereich zur Füllöffnung des Mischbehälters eine mittels 2K-Spritzgusstechnik angespritzte Dichtmanschette aufweist, wobei die Verschlussmembran und die Dichtmanschette durch einen längs des Dosierbehälters verlaufenden Steg miteinander verbunden sind und in einem Arbeitsschritt angespritzt werden können.

Durch die Verwendung eines integrierten Probennahmesystems (siehe auch WO 2011/047902 A1) mit einer an beiden Seiten offenen Kapillare (end-to-end capillare) wird das Testset gemäß einer Ausführungsvariante für den Benutzer wesentlich anwendungsfreundlicher. Die Kapillare füllt sich nach Probenkontakt automatisch mit dem durch den inneren Durchmesser und die Länge der Kapillare vorgegebenen Volumen zwischen beispielsweise 5 μ l und 25 μ l, so dass der Benutzer keine separaten Pipetierschritte durchführen muss. Der Anwender muss mit dem Ende des Kapillarröhrchens lediglich die Oberfläche der Probenflüssigkeit

berühren, wobei sich das Röhrchen durch die Kapillarwirkung füllt und exakt das für die jeweilige Probenmessung vorgegebene Probenvolumen aufgesogen wird.

Ein erfindungsgemäße Messverfahren, bei welchem eine Probenflüssigkeit mit einem in einem Mischbehälter vorliegenden Reagens und mit einem flüssigen Reagenzmittel vermischt wird, wobei das flüssige Reagenzmittel in einem Dosierbehälter vorliegt, dessen Hohlraum an einem Ende durch einen axial verschiebbaren Verschlusskolben verschlossen ist, zeichnet sich somit durch folgende Schritte aus:

- Öffnen des Mischbehälter;
- Zugabe der Probenflüssigkeit in den Mischbehälter;
- Einsetzen des Dosierbehälters in eine Füllöffnung des Mischbehälters;
- Vermischen der Probenflüssigkeit mit dem Reagens zu einem Vorprodukt;
- Einbringen flüssigen Reagenzmittels aus dem Dosierbehälter in den Mischbehälter, wobei über den axial verschiebbaren Verschlusskolben Druck auf das Reagenzmittel ausgeübt wird, bis eine am Dosierbehälter angeordnete Verschlussmembran an deren Sollbruchstelle bricht und das Reagenzmittel in den Mischbehälter entlässt;
- Vermischen des Vorprodukts und des flüssigen Reagenzmittels zu einem Endprodukt;
- Photometrische Messung der chemischen Reaktion in einem Analysator und
- Berechnen der Konzentration zumindest eines Probeninhaltsstoffes des Endprodukts.

Dabei kann das Reagens im Mischbehälter flüssig, gelförmig, gefriergetrocknet, in Pulver- oder Tablettenform oder als Wandfilm vorliegen.

Nach dem Vermischen des Reagens mit der Probenflüssigkeit kann eine photometrische Kalibriermessung durchgeführt werden.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 ein erfindungsgemäßes Testset mit einem Mischbehälter und einem in den Mischbehälter eingesetzten Dosierbehälter in einer Schnittdarstellung;
- Fig. 2 den Dosierbehälter des erfindungsgemäßen Testsets in einer Schnittdarstellung;
- Fig. 3 ein Detail des Dosierbehälters gemäß Ausschnitt III in Fig. 2;
- Fig. 4 eine Schnittdarstellung des Dosierbehälters gemäß Linie IV-IV in Fig. 3
- Fig. 5 eine angeschnittene, dreidimensionale Darstellung einer Ausführungsvariante des Dosierbehälters gemäß Fig. 2.
- Fig. 6 ein Detail der Ausführungsvariante gemäß Fig. 5; sowie
- Fig. 7 ein Spritzschutzelement für den Dosierbehälter in einer Schnittdarstellung.

Die in den Fig. 1 bis Fig. 4 dargestellte Ausführungsvariante des Testsets 1 dient zum Einsatz in eine photometrische Messeinrichtung bzw. einen Analysator, wie beispielsweise in der WO 2007/053380 A2 ausführlich beschrieben.

Die Füllöffnung 3 des röhrenförmigen Mischbehälters 2 des Testsets 1 ist zunächst mit einem abnehmbaren, hier nicht dargestellten Verschlusselement steril verschlossen, wobei sich im Inneren 4 gemäß dargestellter Ausführungsvariante eine erste Flüssigkeit 5 sowie ein Magnetrührstab oder eine Stahlkugel 6 befinden. Über der ersten Flüssigkeit 5 befindet sich ein Luftraum, wobei die Flüssigkeitsoberfläche mit 7 angedeutet ist.

Der in den Mischbehälter 1 einsetzbare Dosierbehälter 8 weist einen zylindrischen Hohlraum 9 auf, der an einem Ende (austrittsseitig) mit einem Verschlussmembran 10 ausgestattet ist. An der gegenüberliegenden Seite befindet sich im Hohlraum 9

ein axial in den Hohlraum hinein verschiebbarer Verschlusskolben 11, auf welchen ein Betätigungsstempel eines hier nicht dargestellten Analysators Druck ausüben kann. Beim Füllen des Dosierbehälters 8 mit einem Reagenzmittel 13 wird beim Einsetzen des Verschlusskolbens 11 ein vorgebbare Fülldruck im Reagenzmittel 13 erzeugt. Die Verschlussmembran 10 ist mit einer Sollbruchstelle 20 ausgestattet, die bei einer definierten Überschreitung des Fülldrucks – ausgelöst durch eine axiale Verschiebung des Verschlusskolbens 11 – aufbricht.

Die Sollbruchstelle 20 der Verschlussmembran 10 kann beispielsweise als eine sich linear erstreckende Materialverjüngung der Verschlussmembran 10 ausgeführt sein (siehe Fig. 3, 4), wobei die Verschlussmembran 10 vorzugsweise mittels 2K-Spritzgusstechnik an dem in den Mischbehälter 2 einsetzbaren Ende des Dosierbehälters 8 angespritzt ist. Der Dosierbehälter 8 besteht beispielsweise aus Polypropylen (PP) und die koextrudierte Verschlussmembran 10 z.B. aus einem vernetzten, thermoplastischen Elastomer auf Olefinbasis (TPE-V).

Bevorzugt ist die Materialverjüngung außermittig, im Bereich einer länglichen Öffnung 24 im Boden 23 des im Wesentlichen zylindrischen Dosierbehälters 8 angeordnet, um einen optimalen Austrag des Reagenzmittels aus dem Dosierbehälter zu gewährleisten.

Der axial verschiebbare Verschlusskolben 11 ist zur Gänze innerhalb des Dosierbehälters 8 angeordnet und wird von einem Stempel des Analysators betätigt. Eine irrtümliche Fehlbetätigung durch das Laborpersonal ist dadurch weitgehend ausgeschlossen. Der Hohlraum 9 weist im Bereich des Dichtsitzes des Verschlusskolbens 11 einen geringfügig kleineren Innendurchmesser auf, als in einem außerhalb des Dichtsitzes liegenden Kragenbereich 26. Bei der Fertigung kann der Verschlusskolben 11 ohne wesentlichen Reibung bis zum Dichtsitz herangeführt und dann in den Dichtsitz eingepresst werden, wobei ein vorgebbare Fülldruck im Reagenzmittel entsteht. Unterschiedliche Füllmengen des Reagenzmittels können auf einfache Weise durch unterschiedliche Höhenlage des Dichtsitzes realisiert werden.

Um den unter Druck austretenden Strahl des Reagenzmittels von den Wänden des Mischbehälters 2 fernzuhalten, kann – gemäß einer Ausführungsvariante – die Verschlussmembran 10 eine vom Dosierbehälter 8 fortragende, sich verjüngende, trichterförmige Anformung 25 aufweisen (siehe Fig. 5, 6).

Zum Einsatz in den Mischbehälter 2 weist der Dosierbehälter 8 eine zylindrische Dichtfläche 12 auf, die am Dosierbehälter 8 mit einem Ringflansch 14 angeformt ist und einen Ringraum 15 bildet, wobei im Ringflansch 14 zumindest eine Entlüftungsöffnung 16 angeordnet ist (siehe auch Fig. 2 und Fig. 5). Beim Einsetzen des Dosierbehälters 8 in den Mischbehälter 2 kann die vom Dosierbehälter 8 verdrängte Luft aus dem Inneren 4 durch die gasdurchlässige, annähernd tropfendichte Entlüftungsöffnung 16 entweichen. Zur besseren Abdichtung weist der Dosierbehälter 8 in seinem Dichtbereich zur Füllöffnung 3 des Mischbehälters 2 eine vorzugsweise mittels 2K-Spritzgusstechnik angespritzte Dichtmanschette 27 auf.

Die Dichtmanschette 27 und die Verschlussmembran 10 bestehen bevorzugt aus dem selben, im Vergleich mit dem Dosierbehälter 8 weicher eingestellten Kunststoffmaterial und sind durch einen längs des Dosierbehälters 8 verlaufenden Steg 28 miteinander verbunden, wodurch die Herstellung mittels 2K-Spritzgusstechnik vereinfacht wird.

Der Dosierbehälter 8 kann eine Probennahmeeinrichtung 21 in Form einer beidseitig offenen Kapillare 22 aufweisen, deren Volumen exakt auf die Anforderungen des jeweiligen Messverfahrens abgestimmt ist und vorzugsweise zwischen 5 µl und 50 µl liegt. Der Benutzer muss die seitlich am Dosierbehälter 8 befestigte und über den Endbereich des Dosierbehälters 8 hinausragende Kapillare 22 lediglich mit der Oberfläche der zu vermessenden Probenflüssigkeit in Kontakt bringen, wonach die Probenflüssigkeit automatisch mittels Kapillarwirkung und in der durch das Volumen der Kapillare 22 vorgegebenen Menge in die Probennahmeeinrichtung 21 eingesogen wird.

Anschließend an die zylindrische Dichtfläche 12 des Dosierbehälters 8 ist ein zylindrisches oder ergonomisch optimiertes Griffelement 17 angeformt, das einen Ringraum 18 begrenzt und nach außen durch ein ringförmiges Spritzschutzelement 19 abschließbar ist. Durch das Spritzschutzelement 19 kann der Austritt von Flüssigkeit aus dem Testset 1 wirksam verhindert werden.

Wie in Fig. 7 dargestellt, kann das ringförmige Spritzschutzelement 19 und der axial verschiebbare Verschlusskolben 11 als einstückiges Spritzgussteil 30 hergestellt werden, wobei dünne, aufbrechbare oder abtrennbare Verbindungsstege 29 zwischen dem Spritzschutzelement 19 und dem Verschlusskolben 11 vorgesehen sind. Nach dem maschinellen Befüllen des Dosierbehälters 8 mit dem Reagenzmittel

13 können in einem Arbeitsgang das Spritzschutzelement 29 in das Griffelement 17 und der Verschlusskolben 11 in den Dosierbehälter eingesetzt werden. Bei der axialen Verschiebung des Verschlusskolbens 11 in seine Lage im Dichtsitz werden die Verbindungsstege 29 abgetrennt.

Erstes Beispiel: INR/PT Test

Die INR-Bestimmung ist ein Test dafür, wie schnell das Blut eines Menschen gerinnt. Der Normalwert von INR ist 1, bei einem INR Wert von z.B. 4 gerinnt das Blut viermal langsamer. Ein hoher INR-Wert bedeutet also, dass die Blutgerinnung nicht so gut funktioniert wie bei gesunden Menschen.

Für die Untersuchung verwendet man Vollblut das direkt vom Patienten abgenommen und in die Kapillare eingebracht wird oder Blutplasma aus mit Zitrat versetzten Abnahmeröhrchen.

Im Mischbehälter 2 befindet sich das erste INR Test Reagens (erste Flüssigkeit 5), im Dosierbehälter 8 das zweite INR Reagens (flüssiges Reagenzmittel 13, siehe Fig. 1).

Testablauf des INR Tests:

- Blutprobe wird mit der Kapillare 22 des Dosierbehälters 8 kontaktiert und ein definiertes Probenvolumen eingesogen;
- Mischbehälter 2 ist zunächst mit einem Verschlusselement verschlossen und mit Lyserieagenz (80 µl – 150 µl) gefüllt;
- Verschlusselement wird entfernt, Dosierbehälter (enthält Latexreagenz) wird mitsamt der integrierten Kapillare 22 in den Mischbehälter 2 dichtend eingesetzt;
- Mischbehälter 2 und Dosierbehälter 8 werden in verschlossenem Zustand geschüttelt bis Probenflüssigkeit aus der end-to-end Kapillare 22 in den Mischbehälter 2 ausgetreten ist;

- Mischbehälter 2 und Dosierbehälter 8 werden in eine Messeinrichtung (z.B. Analysator aus WO 2007/053380 A2) eingesetzt;
- Testidentifikation durch die Messeinrichtung (durch RFID-Chip in der Verpackung oder auf dem Mischbehälter);
- Lysereagenz und Probenflüssigkeit werden mit Hilfe eines Magnetrührers der Messeinrichtung vermischt (optional);
- Kalibrierwert wird gemessen (optional)
- Latexreagenz (50 µl – 200 µl) wird mit Hilfe eines Stempels der Messeinrichtung durch Druck auf den Verschlusskolben 11 zudosiert, wobei die Verschlussmembran 10 an deren Sollbruchstelle 20 aufreißt;
- Lysereagenz, Probenflüssigkeit und Latexreagenz werden mit Hilfe des Magnetrührers vermischt;
- Chemische Reaktion wird mit Hilfe des Photometers gemessen;
- Gerinnungszeit wird bestimmt.

Der Messbereich der photometrischen Messeinrichtung liegt beispielsweise bei INR 0,5 – INR 5.

Zweites Beispiel: HCY-Test

Chemisch gesehen gehört Homocystein (HCY) zu der Gruppe der sog. Aminosäuren. Im Körper wird Homocystein aus Methionin, einer anderen Aminosäure gebildet, die mit der Nahrung zugeführt wird. Homocystein wird normalerweise schnell wieder abgebaut, wobei Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure benötigt werden.

Homocystein konnte als eigenständiger Risikofaktor für atherosklerotische oder thromboembolische Ereignisse (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit (Herzenge, Herzinfarkt), verengende Veränderung der Halsschlagader) identifiziert werden. Bei einer Reihe von weiteren

Erkrankungen wie Altersdemenz, Entwicklung von Neuralrohrdefekten (Spina bifida) des Kindes Mutterleib und Blutarmut (Anämie) wurde ein Zusammenhang mit erhöhten Homocysteinspiegeln festgestellt.

Im Mischbehälter 2 befindet sich die erste HCY-Reagenz, im Dosierbehälter 8 die zweite HCY-Reagenz. Der Testablauf erfolgt wie im Beispiel 1.

Zielbereich für Homocystein ist unter 10 $\mu\text{mol/l}$ im Serum.

Drittes Beispiel: CRP -Test

Als drittes Beispiel wird ein Messablauf eines CRP Tests (C- Reaktives Protein, dient hauptsächlich zur Unterscheidung viraler oder bakterieller Entzündung) dargestellt.

Im Mischbehälter 2 befindet sich als erste Flüssigkeit eine Lysereagenz (1000 μl). Mit der Kapillare 22 des Dosierbehälters 8 werden 5 μl Vollblut aufgesogen. Der Dosierbehälter 8 enthält eine Latexreagenz (250 μl). Zunächst wird die Lysereagenz mit der Vollblutprobe vermischt und ein Kalibrierwert gemessen. Danach wird die Latexreagenz zudosiert und nach der chemischen Reaktion der Konzentrationswert photometrisch bestimmt. Der Testablauf erfolgt wie im Beispiel 1

Der Messbereich der photometrischen Messeinrichtung liegt beispielsweise bei 0,2 mg/dl bis 6 mg/dl.

Viertes Beispiel: Variante des INR/PT Tests

Im Unterschied zum ersten Beispiel liegt das erste INR Test Reagens als trockenchemische Beschichtung (z.B. Rekombinant Thromboplastin), oder auch als Gel, Pulver oder Tablette im Mischbehälter 2 vor, wobei der Dosierbehälter 8 das zweite INR Reagens als flüssiges Reagenzmittel enthält. Verwendung findet ein Dosierbehälter 8 gemäß Fig. 5 mit einer Verschlussmembran 10 samt Sollbruchstelle 20 und einer trichterförmiger Anformung 25 (ohne Verschlusskolben 11 und Reagenzmittel 13 dargestellt).

Die Probe, beispielsweise 20 μl Kapillarblut, wird hier per Hand mittels Kapillare in den Mischbehälter 2 dosiert, wonach sich die trockenchemische Beschichtung zumindest teilweise auflösen kann. Danach wird der Dosierbehälter 8 mit dem

flüssigen Reagenzmittel (z.B. Bufferlösung) in den Mischbehälter eingesetzt. Der weitere Testablauf erfolgt wie im Beispiel 1.

Der Messbereich der photometrischen Messeinrichtung liegt hier beispielsweise bei INR 1 – INR 6.

Als Vorteile des erfindungsgemäßen Testsets sind insbesondere anzuführen:

- Anwender muss keine separaten Pipetierschritte durchführen;
- hohe Genauigkeit des aufgenommen Probenvolumens;
- große Zeitersparnis bei der Probennahme;
- Kostenersparnis durch Wegfall separater Probennahmeeinrichtungen.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Testset (1) für eine photometrische Messeinrichtung, mit einem Mischbehälter (2) der eine Füllöffnung (3) aufweist, sowie mit einem dichtend in die Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) einsetzbaren Dosierbehälter (8), der in einem verschlossenen Hohlraum (9) ein flüssiges Reagenzmittel (13) enthält, wobei der Hohlraum (9) an einem ersten Ende des Dosierbehälters (8) einen in den Hohlraum (9) axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) aufweist, der einen vorgebbaren Fülldruck im Reagenzmittel (13) erzeugt, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierbehälter (8) an seinem zweiten, in den Mischbehälter (2) einsetzbaren Ende eine Verschlussmembran (10) aufweist, die mit einer Sollbruchstelle (20) ausgestattet ist, die bei einer definierten Überschreitung des Fülldrucks – ausgelöst durch eine axiale Verschiebung des Verschlusskolbens (11) – aufbricht.
2. Testset (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) vorzugsweise mittels 2K-Spritzgusstechnik an dem in den Mischbehälter (2) einsetzbaren Ende des Dosierbehälters (8) angespritzt ist.
3. Testset (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Sollbruchstelle (20) der Verschlussmembran (10) als eine sich linear erstreckende Materialverjüngung der Verschlussmembran (10) ausgeführt ist.
4. Testset (1) nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Materialverjüngung außermittig, im Bereich einer Öffnung (24) im Boden (23) des im Wesentlichen zylindrischen Dosierbehälters (8) angeordnet ist.
5. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Fülldruck im Hohlraum (9) des Dosierbehälters (8) in einem Bereich < 2 bar liegt und der Berstdruck der Sollbruchstelle (2) der Verschlussmembran (10) im Bereich > 3 bar liegt.
6. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) eine vom Dosierbehälter (8) fortragende, sich verjüngende, trichterförmige Anformung (25) aufweist.

7. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der axial verschiebbare Verschlusskolben (11) zur Gänze innerhalb des Dosierbehälters (8) angeordnet ist, wobei der Hohlraum (9) im Bereich des Dichtsitzes des Verschlusskolbens (11) einen geringfügig kleineren Innendurchmesser aufweist, als in einem außerhalb des Dichtsitzes liegenden Kragenbereich 26.
8. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierbehälter (8) in seinem Dichtbereich zur Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) eine mittels 2K-Spritzgusstechnik angespritzte Dichtmanschette (27) aufweist.
9. Testset (1) nach Ansprüche 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) und die Dichtmanschette (27) durch einen längs des Dosierbehälters (8) verlaufenden Steg (28) verbunden sind.
10. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierbehälter (8) an dem in den Mischbehälter (2) einfühbaren Ende eine integrierte Probennahmeeinrichtung (21) aufweist, die nach dem Einsetzen des Dosierbehälters (8) in die Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) mit einer im Mischbehälter (2) vorliegenden Flüssigkeit (5) in Kontakt steht.
11. Testset (1) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Probennahmeeinrichtung (21) eine beidseitig offene Kapillare (22) aufweist, deren Volumen vorzugsweise zwischen 5 µl und 50 µl liegt.
12. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass am Dosierelement (8) ein beispielsweise zylindrisches oder ergonomisch optimiertes Griffelement (17) angeformt ist, das einen Ringraum (18) begrenzt und nach außen durch ein ringförmiges Spritzschutzelement (19) abschließbar ist.
13. Testset (1) nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das ringförmige Spritzschutzelement (19) und der axial verschiebbare Verschlusskolben (11) als einstückiges Spritzgussteil (30) herstellbar sind, wobei dünne, aufbrechbare oder abtrennbare Verbindungsstege (29) zwischen

dem Spritzschutzelement (19) und dem Verschlusskolben (11) vorgesehen sind.

14. Photometrisches Messverfahren bei welchem eine Probenflüssigkeit mit einem in einem Mischbehälter (2) vorliegenden Reagens und mit einem flüssigen Reagenzmittel (13) vermischt wird, wobei das flüssige Reagenzmittel in einem Dosierbehälter (8) vorliegt, dessen Hohlraum (9) an einem Ende durch einen axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) verschlossen ist, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- Öffnen des Mischbehälters (1);
- Zugabe der Probenflüssigkeit in den Mischbehälter (2);
- Einsetzen des Dosierbehälters (8) in eine Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2);
- Vermischen der Probenflüssigkeit mit dem Reagens zu einem Vorprodukt
- Einbringen flüssigen Reagenzmittels (13) aus dem Dosierbehälter (8) in den Mischbehälter (2), wobei über den axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) Druck auf das Reagenzmittel (13) ausgeübt wird, bis eine am Dosierbehälter (8) angeordnete Verschlussmembran (10) an deren Sollbruchstelle (20) bricht und das Reagenzmittel (13) in den Mischbehälter (2) entlässt;
- Vermischen des Vorprodukts und des flüssigen Reagenzmittels (13) zu einem Endprodukt;
- Photometrische Messung der chemischen Reaktion in einem Analysator und
- Berechnen der Konzentration zumindest eines Probeninhaltsstoffes des Endprodukts.

15. Messerverfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Vermischen des Reagens mit der Probenflüssigkeit eine photometrische Kalibriermessung durchgeführt wird.
16. Messerverfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Reagens im Mischbehälter (2) flüssig, gelförmig, gefriergetrocknet, in Pulver- oder Tablettenform oder als Wandfilm vorliegt.

2012 11 06

Lu

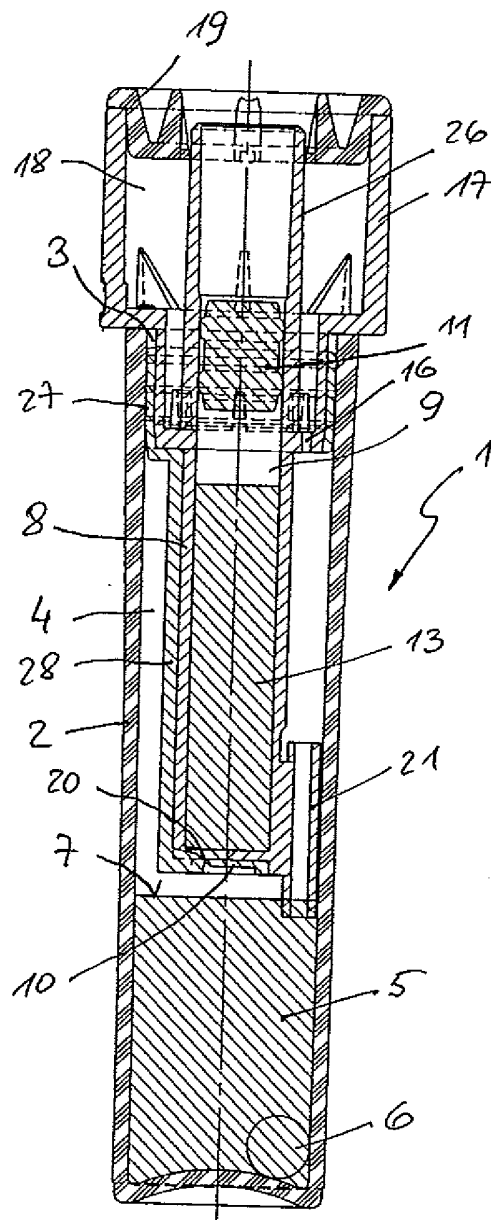


Fig. 1

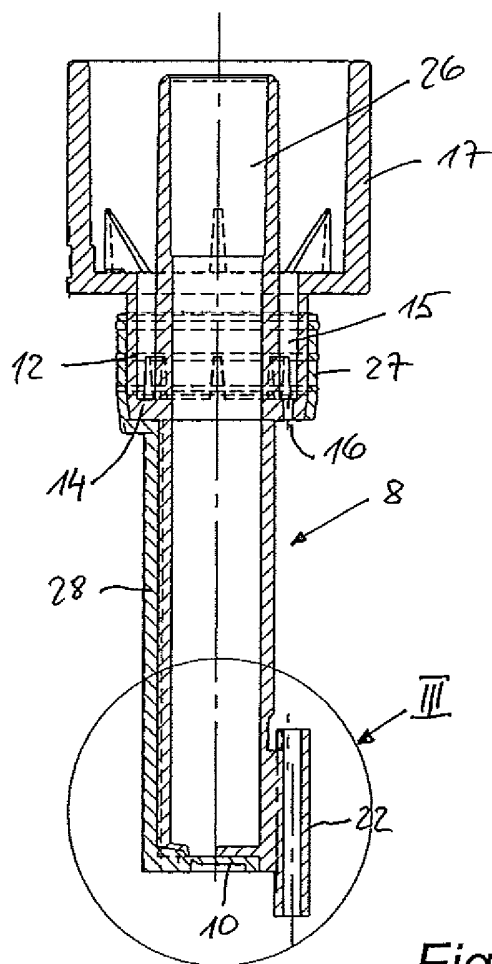


Fig. 2

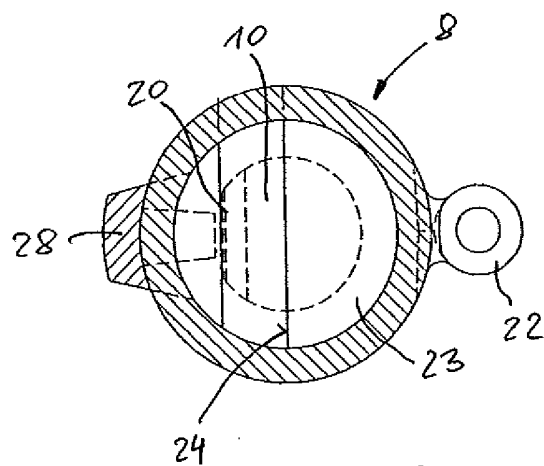


Fig. 4

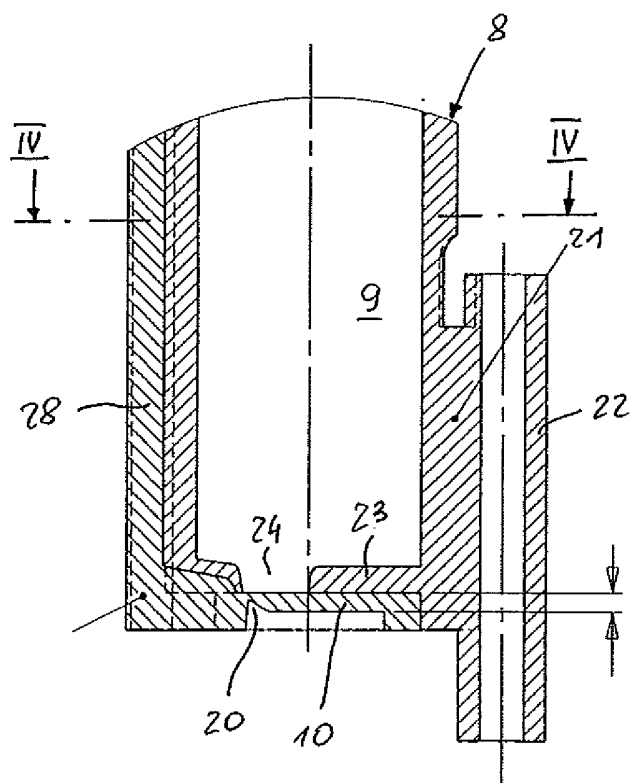


Fig. 3

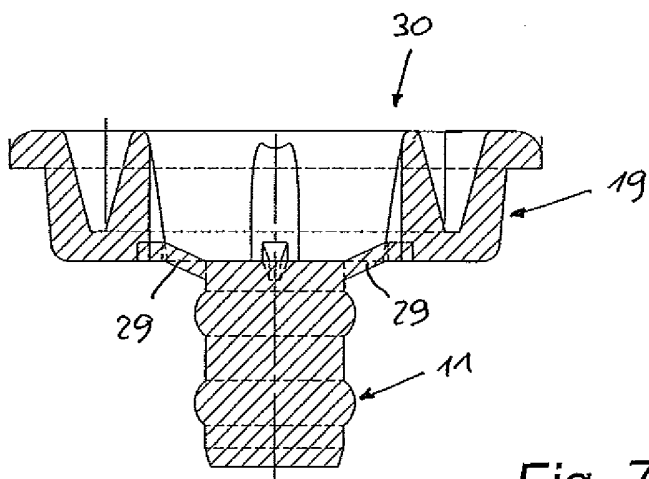


Fig. 7

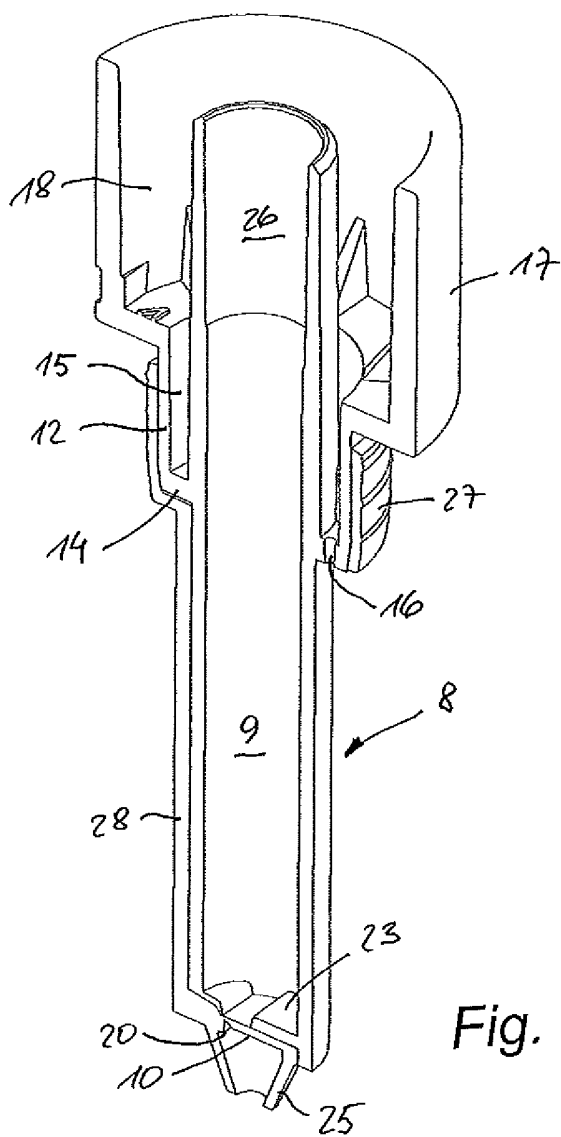


Fig. 5

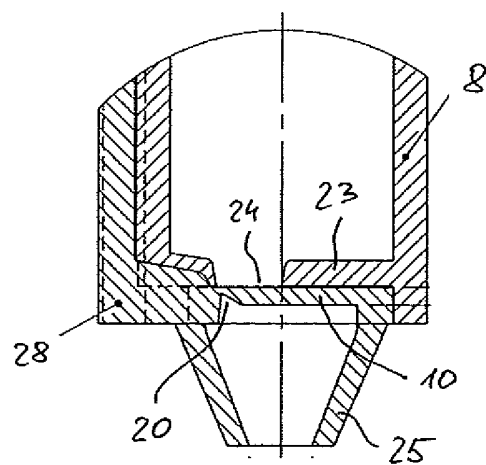


Fig. 6

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
B01L 3/00 (2006.01); **B01L 3/14** (2006.01); **G01N 21/03** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
B01L 3/00 (2013.01); **B01L 3/14** (2013.01); **G01N 21/03** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
B01L, G01N

Konsultierte Online-Datenbank:
Wpi, Epodoc

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **06.11.2012** eingereichten Ansprüchen **1-16** erstellt.

Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	AT 502693 A1 *Ansprüche 1-11; Figuren; Seite 2 erster Absatz; Seite 4 vorletzter Absatz*	1-6, 8, 9, 12-16
Y	AT 502693 A1	7, 10, 11
Y	AT 508708 A1 *Figuren, Ansprüche, Seite 4*	7, 10, 11
A	US 3715189 A *Spalte 3 Zeilen 19-34; Spalte 5 Zeilen 25-49; Figuren 2a, 2b, 2c*	1-16

Datum der Beendigung der Recherche:
10.06.2013

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

GÖRNER Wolfram

*) Kategorien der angeführten Dokumente:

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

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

(neue) P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Testset (1) für eine photometrische Messeinrichtung, mit einem Mischbehälter (2) der eine Füllöffnung (3) aufweist, sowie mit einem dichtend in die Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) einsetzbaren Dosierbehälter (8), der in einem verschlossenen Hohlraum (9) ein flüssiges Reagenzmittel (13) enthält, wobei der Hohlraum (9) an einem ersten Ende des Dosierbehälters (8) einen in den Hohlraum (9) axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) aufweist, der einen vorgebbaren Fülldruck im Reagenzmittel (13) erzeugt und der Dosierbehälter (8) an seinem zweiten, in den Mischbehälter (2) einsetzbaren Ende eine Verschlussmembran (10) aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) mit einer Sollbruchstelle (20) ausgestattet ist, die bei einer definierten Überschreitung des Fülldrucks – ausgelöst durch eine axiale Verschiebung des Verschlusskolbens (11) – aufbricht, sowie dass die Sollbruchstelle (20) der Verschlussmembran (10) als eine sich linear erstreckende Materialverjüngung der Verschlussmembran (10) ausgeführt ist, die außermittig, im Bereich einer Öffnung (24) im Boden (23) des im Wesentlichen zylindrischen Dosierbehälters (8) angeordnet ist.
2. Testset (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) vorzugsweise mittels 2K-Spritzgusstechnik an dem in den Mischbehälter (2) einsetzbaren Ende des Dosierbehälters (8) angespritzt ist.
3. Testset (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Fülldruck im Hohlraum (9) des Dosierbehälters (8) in einem Bereich < 2 bar liegt und der Berstdruck der Sollbruchstelle (2) der Verschlussmembran (10) im Bereich > 3 bar liegt.
4. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) eine vom Dosierbehälter (8) forttragende, sich verjüngende, trichterförmige Anformung (25) aufweist.
5. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der axial verschiebbare Verschlusskolben (11) zur Gänze innerhalb des Dosierbehälters (8) angeordnet ist, wobei der Hohlraum (9) im Bereich des Dichtsitzes des Verschlusskolbens (11) einen geringfügig kleineren

Innendurchmesser aufweist, als in einem außerhalb des Dichtsitzes liegenden Kragenbereich 26.

6. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierbehälter (8) in seinem Dichtbereich zur Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) eine mittels 2K-Spritzgusstechnik angespritzte Dichtmanschette (27) aufweist.
7. Testset (1) nach Ansprüche 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlussmembran (10) und die Dichtmanschette (27) durch einen längs des Dosierbehälters (8) verlaufenden Steg (28) verbunden sind.
8. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierbehälter (8) an dem in den Mischbehälter (2) einföhrbaren Ende eine integrierte Probennahmeeinrichtung (21) aufweist, die nach dem Einsetzen des Dosierbehälters (8) in die Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2) mit einer im Mischbehälter (2) vorliegenden Flüssigkeit (5) in Kontakt steht.
9. Testset (1) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Probennahmeeinrichtung (21) eine beidseitig offene Kapillare (22) aufweist, deren Volumen vorzugsweise zwischen 5 µl und 50 µl liegt.
10. Testset (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass am Dosierelement (8) ein beispielsweise zylindrisches oder ergometrisch optimiertes Griffelement (17) angeformt ist, das einen Ringraum (18) begrenzt und nach außen durch ein ringförmiges Spritzschutzelement (19) abschließbar ist.
11. Testset (1) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das ringförmige Spritzschutzelement (19) und der axial verschiebbare Verschlusskolben (11) als einstückiges Spritzgussteil (30) herstellbar sind, wobei dünne, aufbrechbare oder abtrennbare Verbindungsstege (29) zwischen dem Spritzschutzelement (19) und dem Verschlusskolben (11) vorgesehen sind.
12. Photometrisches Messverfahren bei welchem eine Probenflüssigkeit mit einem in einem Mischbehälter (2) vorliegenden Reagens und mit einem flüssigen Reagenzmittel (13) vermischt wird, wobei das flüssige Reagenzmittel in einem

Dosierbehälter (8) vorliegt, dessen Hohlraum (9) an einem Ende durch einen axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) und am anderen Ende durch eine Verschlussmembran (10) verschlossen ist, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- Öffnen des Mischbehälters (1);
 - Zugabe der Probenflüssigkeit in den Mischbehälter (2);
 - Einsetzen des Dosierbehälters (8) in eine Füllöffnung (3) des Mischbehälters (2);
 - Vermischen der Probenflüssigkeit mit dem Reagens zu einem Vorprodukt
 - Einbringen eines flüssigen Reagenzmittels (13) aus dem Dosierbehälter (8) in den Mischbehälter (2), wobei über den axial verschiebbaren Verschlusskolben (11) Druck auf das Reagenzmittel (13) ausgeübt wird, bis die am Dosierbehälter (8) angeordnete Verschlussmembran (10) an einer Sollbruchstelle (20) bricht, und einen unter Druck austretenden Strahl des Reagenzmittels (13) in den Mischbehälter (2) entlässt;
 - Vermischen des Vorprodukts und des flüssigen Reagenzmittels (13) zu einem Endprodukt;
 - Photometrische Messung der chemischen Reaktion in einem Analysator und
 - Berechnen der Konzentration zumindest eines Probeninhaltsstoffes des Endprodukts.
13. Messerverfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Vermischen des Reagens mit der Probenflüssigkeit eine photometrische Kalibriermessung durchgeführt wird.
14. Messerverfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Reagens im Mischbehälter (2) flüssig, gelförmig, gefriergetrocknet, in Pulver- oder Tablettenform oder als Wandfilm vorliegt.

2013 08 29/Lu