



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 22 588 T2 2007.10.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 368 649 B1**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 33/52 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 22 588.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/46572**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 271 562.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/050609**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(30) Unionspriorität:
746116 20.12.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
Lifescan, Inc., Milpitas, Calif., US

(72) Erfinder:
**MATZINGER, David Parkes, Menlo Park, CA 94025,
US**

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: **ELEKTROCHEMISCHE TESTSTREIFENKARTEN DIE EIN EINGEBAUTES TROCKENMITTEL ENTHALTEN**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Das Gebiet dieser Erfindung ist die Analytbestimmung, insbesondere die elektrochemische Analytbestimmung und noch genauer die elektrochemische Bestimmung von Analyten im Blut.

Hintergrund

[0002] Der Nachweis von Analyten in physiologischen Flüssigkeiten, wie z. B. Blut oder von Blut abgeleiteten Produkten, hat in der heutigen Gesellschaft eine zunehmend stärkere Bedeutung. Assays zum Nachweis von Analyten werden in verschiedenen Anwendungen eingesetzt, u. a. bei klinischen Labortests, Heimtests, etc., wobei die Ergebnisse dieser Tests eine bedeutende Rolle bei der Diagnose und Behandlung verschiedener Erkrankungen spielen. Analyten von Interesse sind u. a. Glukose für die Diabetesbehandlung, Cholesterin und dergleichen. Als Reaktion auf diese zunehmende Bedeutung des Nachweises von Analyten wurden verschiedene Verfahren und Testkits zum Nachweis von Analyten sowohl zur Verwendung in der Klinik als auch zu Hause entwickelt.

[0003] WO97/27483 offenbart medizinische Teststreifen, bei denen eine Trockenmittelschicht direkt auf dem Teststreifen aufgetragen ist. Feuchtigkeitbarriereschichten decken den Teststreifen ab. Alternativ könnte an den Feuchtigkeitbarriereschichten selbst eine Trockenmittelschicht angebracht sein. Der Teststreifen hat ein Nachweisreagens-Kissen, das eine wahrnehmbare Veränderung erlebt, wie z. B. eine Veränderung der Farbe oder Reflexion, wenn es in die zu prüfende Probe eingetaucht wird.

[0004] Ein Verfahren dieser Art, das zum Nachweis von Analyten eingesetzt wird, ist das elektrochemische Verfahren. Bei diesen Verfahren wird eine wässrige Flüssigkeitsprobe in eine Reaktionszone in einer elektrochemischen Zelle gegeben, die zwei Elektroden umfaßt, d. h. eine Referenz- und eine Arbeitselektrode, wobei die Elektroden eine Impedanz besitzen, aufgrund derer sie sich für eine amperometrische Messung eignen. Die zu analysierende Komponente darf direkt mit einer Elektrode oder direkt oder indirekt mit einem Redoxreagens reagieren, um einen oxidierbaren (oder reduzierbaren) Stoff mit einer Menge, die mit der Konzentration der zu analysierenden Komponente korrespondiert, d. h. des Analyten, zu bilden. Die Menge des vorhandenen oxidierbaren (bzw. reduzierbaren) Stoffes wird dann elektrochemisch geschätzt und auf das in der ursprünglichen Probe vorhandene Analyt bezogen.

[0005] Ein Problem, vor dem Hersteller und Benutzer dieser Arten von elektrochemischen Teststreifen

stehen, ist die Reagenszersetzung aufgrund einer Aussetzung zu Wasser. Wenn zum Beispiel die Reagenszusammensetzung dieser Streifen einer normalen Umgebungsfeuchtigkeit ausgesetzt ist, kann sich die Reaktion des Teststreifens drastisch ändern und somit die mit diesem Streifen erzielten Ergebnisse irreführen.

[0006] Deshalb besteht ein ständiges Interesse an der Identifikation neuer Konfigurationen von elektrochemischen Streifen, bei denen die Reagenszusammensetzung des Streifens vor einem Kontakt mit der Umgebungsfeuchtigkeit geschützt ist. Von besonderem Interesse wäre die Entwicklung einer Karte, von der eine Vielzahl von Teststreifen abgetrennt werden könnte und wobei die Reagenszusammensetzung einer jeden Karte vor einer wasservermittelten Zersetzung geschützt ist.

Relevante Fachliteratur

[0007] Patentdokumente von Interesse sind u. a. 5,708,247, 5,942,102, 5,951,836, 5,972,199, 5,989,917, 5,997,817, 6,151,110, 6,125,292, WO 97/18465, WO 97/27483 und EP 871033.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Es handelt sich um elektrochemische Teststreifenkarten, die abgetrennt werden können, um elektrochemische Teststreifen zu produzieren. Die elektrochemischen Testkarten sind aus zwei oder mehreren elektrochemischen Teststreifenpräkursoren hergestellt, wobei jeder Präkursor durch das Vorhandensein einer Reaktionskammer gekennzeichnet ist, die eine trockene Reagenszusammensetzung enthält und durch gegenüberliegende Elektroden begrenzt wird. Ein integriertes Trockenmittel steht mit jeder Reaktionskammer der Karte in Gasverbindung. Außerdem werden Verfahren zur Verwendung der vorliegenden elektrochemischen Teststreifenkarten sowie Testkits, die dieselbe enthalten, bereitgestellt. Die vorliegenden Teststreifen und Karten werden beim Nachweis bzw. bei der Bestimmung der Konzentration einer Reihe von verschiedenen Analyten, u. a. Glukose, verwendet.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0009] [Fig. 1](#) liefert eine schematische Darstellung des Aufbaus der Teststreifenkarten gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung.

[0010] [Fig. 2](#) liefert eine schematische Darstellung des Aufbaus der Teststreifenkarten gemäß einer zweiten Ausführungsform der Erfindung.

[0011] [Fig. 3](#) liefert eine schematische Darstellung des Aufbaus der Teststreifenkarten gemäß einer dritten Ausführungsform der Erfindung.

[0012] [Fig. 4a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Teststreifenkarte gemäß der Erfindung, während [Fig. 4b](#) eine Explosionszeichnung eines Teststreifens liefert, der von der in [Fig. 4a](#) gezeigten Karte abgetrennt wurde.

[0013] [Fig. 5a](#) bis [Fig. 5c](#) liefern grafische Ergebnisse der Daten der von den in Beispiel I beschriebenen Experimenten.

[0014] [Fig. 6a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Teststreifenkarte gemäß der Erfindung, während [Fig. 6b](#) eine Explosionszeichnung eines Teststreifens liefert, der von der in [Fig. 6a](#) gezeigten Karte abgetrennt wurde.

[0015] [Fig. 7](#) liefert grafische Ergebnisse der Daten der von den in Beispiel II beschriebenen Experimenten.

[0016] [Fig. 8a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Teststreifenkarte gemäß der Erfindung, während [Fig. 8b](#) eine Explosionszeichnung eines Teststreifens liefert, der von der in [Fig. 8a](#) gezeigten Karte abgetrennt wurde.

[0017] [Fig. 9a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Teststreifenkarte gemäß der Erfindung, während [Fig. 9b](#) eine Explosionszeichnung eines Teststreifens liefert, der von der in [Fig. 9a](#) gezeigten Karte abgetrennt wurde.

[0018] [Fig. 10a](#) bis [Fig. 10b](#) liefern grafische Ergebnisse der Daten der von den in Beispiel III beschriebenen Experimenten.

BESCHREIBUNG DER SPEZIFISCHEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0019] Es handelt sich um elektrochemische Teststreifenkarten, die abgetrennt werden können, um elektrochemische Teststreifen zu produzieren. Die elektrochemischen Testkarten bestehen aus zwei oder mehr elektrochemischen Teststreifenpräkursoren, wobei jeder Präkursor durch das Vorhandensein einer Reaktionskammer gekennzeichnet ist, die ein trockenes Reagensmittel enthält und durch gegenüberliegende Elektroden begrenzt wird. Ein integriertes Trockenmittel steht mit jeder Reaktionskammer der Karte in Gasverbindung. Außerdem werden Verfahren zur Verwendung der vorliegenden elektrochemischen Teststreifenkarten sowie Testkits, die dieselbe enthalten, bereitgestellt. Die vorliegenden Teststreifen und Karten werden beim Nachweis bzw. bei der Bestimmung der Konzentration einer Reihe von verschiedenen Analyten, u. a. Glukose, verwendet.

[0020] In dieser Spezifikation und in den anhängenden Ansprüchen schließen Bezugnahmen im Singular auch den Plural ein, wenn nicht anders deutlich

durch den Inhalt bestimmt. Wenn nicht anders definiert, haben alle hierin verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe dieselbe Bedeutung, die von Fachleuten auf dem Gebiet, zu der diese Erfindung gehört, gewöhnlich verstanden wird.

ELEKTROCHEMISCHE TESTKARTEN

[0021] Wie unter der o. a. Zusammenfassung angegeben, liefert die vorliegende Erfindung elektrochemische Teststreifenkarten, von denen elektrochemische Teststreifen abgetrennt werden können. Insbesondere können die elektrochemischen Teststreifenkarten in zwei oder mehrere, d. h. in eine Vielzahl von elektrochemischen Teststreifen, geschnitten werden. Allgemein können die Karten in ca. 2 bis 100 Stück, gewöhnlich in ca. 5 bis 50 Stück und noch gewöhnlicher in ca. 10 bis 30 einzelne Teststreifen abgetrennt oder geschnitten werden.

[0022] Somit sind die Teststreifenkarten so charakterisiert, daß sie eine Vielzahl von aneinandergrenzenden Teststreifenpräkursoren beinhalten, wobei „Vielzahl“ mindestens 2 Stück bedeutet, und wobei die Anzahl der Präkursoren bei einer gegebenen Karte allgemein zwischen ca. 2 und 100, gewöhnlich zwischen ca. 5 und 50, und noch gewöhnlicher zwischen ca. 10 und 30 liegt. Die Maße der vorliegenden Karten können unterschiedlich sein, aber allgemein haben die Karten eine Länge zwischen ca. 2 cm und 50 cm, gewöhnlich zwischen ca. 3 cm und 30 cm und noch gewöhnlicher zwischen ca. 6 cm und 20 cm, und eine Breite zwischen ca. 0,5 cm und 10 cm, gewöhnlich zwischen ca. 1 cm und 8 cm und noch gewöhnlicher zwischen ca. 2 cm und 5 cm. Somit haben die Teststreifen, die von den Karten abgeschnitten werden können, allgemein eine Länge zwischen ca. 0,5 cm und 10 cm, gewöhnlich zwischen ca. 1 cm bis 8 cm und noch gewöhnlicher zwischen ca. 2 cm und 5 cm, und eine Breite zwischen ca. 0,1 cm und 2,5 cm, gewöhnlich zwischen ca. 0,2 cm und 1,5 cm und noch gewöhnlicher zwischen ca. 0,5 cm und 1 cm.

[0023] Jeder Präkursor der Karte ist so charakterisiert, daß er mindestens eine Reaktionskammer beinhaltet, die durch gegenüberliegende Elektroden begrenzt ist und eine trockene Reagenszusammensetzung beherbergt. Diese Merkmale der vorliegenden Präkursoren werden bezüglich der Teststreifen, die von den vorliegenden Karten produziert werden können, unten noch ausführlicher beschrieben.

[0024] Ein Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, daß ein integriertes Trockenmittel für jede Reaktionskammer in den vorliegenden Karten enthalten ist. „Integriert“ bedeutet hier, daß das Trockenmittel eine Komponente oder ein integrales Merkmal der Karte ist. Es handelt sich z. B. um eine Komponente, die in der Karte integriert ist, eine Komponente, die in einer oder mehreren der Materialien, aus denen die Karte

besteht, enthalten ist, wie z. B. ein laminiertes Abdeckmaterial, etc. oder dergleichen. Da die Karten ein Trockenmittel für jede Reaktionskammer enthalten, beinhalten sie typischerweise eine Vielzahl von Trockenmaterialien, so daß ein individuelles Trockenmittel für jede Reaktionskammer vorhanden ist. Somit liegt die Anzahl der einzelnen Trockenmaterialien, die in den Karten vorhanden sind, allgemein zwischen ca. 2 und 100, gewöhnlich zwischen ca. 5 und 10 und noch gewöhnlicher zwischen ca. 10 und 30, d. h. eines für jede Reaktionskammer, die auf der Karte vorhanden ist.

[0025] Es könnten verschiedene Arten von Trockenmaterialien eingesetzt werden, wobei maßgebliche Trockenmaterialien u. a. Feststoffe, wie z. B. Perlen und Streifen oder Blöcke von Trockenmaterial, etc. beinhalten. Jedes Trockenmaterial sollte ein Fassungsvermögen von ca. 0,5 mg Wasser pro Test haben, gewöhnlich mindestens ca. 1 mg Wasser pro Test, und noch gewöhnlicher mindestens ca. 1,5 mg Wasser pro Test. Das Fassungsvermögen der Trockenmaterialien, die in den vorliegenden Karten eingesetzt werden, liegt typischerweise zwischen 0,5 mg Wasser pro Test und 10 mg Wasser pro Test, gewöhnlich zwischen ca. 0,75 mg Wasser pro Test und 5 mg Wasser pro Test, und noch gewöhnlicher zwischen ca. 1,0 mg Wasser pro Test und 3 mg Wasser pro Test. Maßgebliche Materialien, die als Trockenmittel eingesetzt werden können, sind u. a. (aber nicht darauf beschränkt): Molekularsieb, Kieselgel, CaSO_4 , CaO und dergleichen. Im Trockenmaterial könnte ein Indikator integriert sein, der eine feststellbare einzelne Veränderung bewirkt, wie z. B. eine Änderung der Farbe, was zur Bestimmung des Restfassungsvermögens des Trockenmittels verwendet werden kann, um z. B. zu bestimmen, ob ein Trockenmittel sein Fassungsvermögen bezüglich der Menge Wasser, die es aufnehmen kann, erreicht hat oder nicht. Indikatorverbindungen von Interesse sind u. a. (aber nicht darauf beschränkt): CoCl_2 und dergleichen.

[0026] Die Karten sind außerdem dadurch charakterisiert, daß vor ihrem Abtrennen in einzelne Streifen jede Reaktionskammer eines jeden Präkursors mit einem Trockenmaterial, das auf der Karte vorhanden ist, in Gasverbindung steht. Mit „Gasverbindung“ ist gemeint, daß zumindest Wasserdampf, der in der Reaktionskammer vorhanden ist, in der Lage ist, sich frei zum Trockenmittel zu bewegen und von ihm abgesondert zu werden.

[0027] Bei vielen Ausführungsformen ist das Trockenmaterial gewöhnlich in einer Trockenmittelkammer vorhanden, d. h. in ihr untergebracht, und diese Kammer stellt einen Bestandteil der Karte dar, und bei vielen Ausführungsformen ist es in jedem Streifen integriert. Die Trockenmittelkammern müssen ein ausreichendes Volumen haben, um die Trockenma-

terialien aufzunehmen, wobei das Volumen der Trockenmittelkammern allgemein zwischen ca. $0,0015 \text{ cm}^3$ und $0,15 \text{ cm}^3$, gewöhnlich zwischen ca. $0,010 \text{ cm}^3$ und $0,10 \text{ cm}^3$, und noch gewöhnlicher zwischen ca. $0,015 \text{ cm}^3$ und $0,08 \text{ cm}^3$ liegt. Die Konfiguration der Kammer könnte sehr unterschiedlich sein und ist hauptsächlich von den Maßen des Materials, das sich in der Trockenmittelkammer befindet, abhängig.

[0028] Gewöhnlich verbindet ein Kanal oder Rohr die Reaktionskammer jedes Präkursors mit einer Trockenmittelkammer, damit die erforderliche Gasverbindung zwischen dem Trockenmittel und der Reaktionskammer hergestellt ist. Das Rohr bzw. der Kanal hat oft den kleinsten Durchmesser, der zwischen ca. $0,002 \text{ cm}$ und $0,05 \text{ cm}$, gewöhnlich zwischen ca. $0,005 \text{ cm}$ und $0,05 \text{ cm}$ liegt, und können eine Länge haben, die zwischen ca. 0 cm und 3 cm , gewöhnlich zwischen ca. $0,02 \text{ cm}$ und $1,5 \text{ cm}$, und noch gewöhnlicher zwischen ca. $0,15 \text{ cm}$ und 5 cm liegt.

[0029] Die Konfiguration jeder Trockenmittelkammer bezüglich jeder Reaktionskammer, mit der sie in Gasverbindung steht, kann unterschiedlich sein. Die Trockenmittelkammer steht mit einer Reaktionskammer, die am selben Präkursor vorhanden ist, in Gasverbindung. Wenn also die Karte abgetrennt wird, hat der dadurch entstehende Teststreifen eine Reaktionskammer, die weiterhin mit dem Trockenmaterial in einer Trockenmittelkammer in Gasverbindung steht.

[0030] Bei bestimmten Ausführungsformen wird die Karte so konfiguriert, daß diese Abtrennung zur Erzeugung eines elektrochemischen Teststreifens führt, der Flüssigkeitseintritts- und -austrittskanäle hat, die in die und aus der Reaktionskammer führen und eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Reaktionskammer und dem externen Bereich des Teststreifens darstellen, wobei keine solche Verbindung vor dem Abtrennen vorhanden war. Mit anderen Worten: Die Karte ist so konfiguriert, daß beim Abschneiden eines Teststreifens von einem Ende der Karte der Schneid- bzw. Abtrennvorgang die Herstellung von Flüssigkeitseintritts- und -austrittskanälen zwischen der Reaktionskammer und dem externen Bereich des Streifens erfolgt, damit die Flüssigkeitsprobe in die Reaktionskammer gegeben werden und das Gas die Reaktionskammer verlassen kann.

[0031] Die vorliegenden Teststreifenkarten sind typischerweise in einem Barrierematerial gegen Feuchtigkeitsdämpfe, das eine für Feuchtigkeitsdämpfe undurchlässige Barriere zwischen der Karte und dem externen Bereich darstellt, vorhanden. Das Barrierematerial kann auf die Karte laminiert sein, um eine gute Abdichtung bereitzustellen. Es kann ein beliebiges praktisches, für Feuchtigkeitsdämpfe undurchlässiges Material eingesetzt werden, wobei die maßgeblichen Materialien u. a. (aber nicht darauf beschränkt) sind: Polyäthylen, Polypropylen, Polystyre-

ne, Polyethylen-Terephthalat, Kautschuk, Polymere von fluorierten und/oder chlorierten Ethylen-Monomeren, Copolymere von fluorierten und/oder chlorierten Ethylen-Monomeren, Polymethylmethacrylat, mit Silikonoxid beschichtete Folien und dergleichen. Bei bestimmten Ausführungsformen beinhalten die Karten außerdem Kalibrierinformationen, Identifikationsinformationen, etc., die auf den Karten in Form eines lesbaren Barcodes oder anderer Mittel der Informationsspeicherung vorhanden sind.

[0032] Die Konstruktion der Karten könnte unterschiedlich sein, um einer Reihe von verschiedenen elektrischen Kontaktkonfigurationen in Teststreifen, die schließlich von den Karten abgetrennt werden können, gerecht zu werden. Maßgebliche alternative Kontaktkonfigurationen sind in [Fig. 1](#) bis [Fig. 3](#) enthalten, und werden unten noch ausführlicher beschrieben.

[0033] Maßgebliche Konfigurationen der Teststreifenkarten werden nun weiter bezüglich der Figuren beschrieben. [Fig. 4a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Teststreifenkarte gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, während [Fig. 4b](#) eine Explosionszeichnung eines Teststreifens liefert, der von der in [Fig. 4a](#) enthaltenen Karte abgeschnitten wurde. Der Teststreifen **40** in [Fig. 4a](#) ist eine mehrschichtige Struktur, die aus einer oberen und unteren Schicht **41a** und **41b** (z. B. 3M 425, das ein Laminat von 0,0028" Alufolie und 0,0018" Acryl-PSA ist), einer oberen und unteren Elektroden-schicht **42a** und **42b** (z. B. 0,005 transparentes PET, Au-Beschichtung (unten) bzw. 0,005" transparentes PET, Pd-Beschichtung Oberseite) und der mittleren Abstandsschicht **43** (z. B. 0,003" PET, 0,001 Acryl-PSA auf beiden Seiten) besteht. Abstandsschicht **43** hat ein Muster, das eine Reaktionskammer **44**, eine Trockenmittelkammer **45**, einen Flüssigkeitseintrittskanal **46**, einen Kanal **47**, der die Reaktionskammer mit der Trockenmittelkammer verbindet, und einen Entlüftungskanal **48**, der an der Trockenmittelkammer angebracht ist, liefert. Das Trockenmittel **47a** (z. B. 2,5 mg 4A Molekülsiebperlen) befindet sich in der Trockenmittelkammer. Außerdem sind Ausschnitte **49a** und **49b** in den Elektroden-schichten vorhanden, die einen Abstand von Trockenmaterialien ermöglichen, die beim Zusammenbau der Karte stärker als die Gesamtstärke von **42a**, **42b** und **43** sind. Diese Ausschnitte erzeugen auch eine Stopp-Verbindungsstelle am Rand der Trockenmittelkammer, so daß nur eine definierte Flüssigkeitsmenge in die Reaktionskammer und Kanäle einlaufen kann. Bei dieser Konfiguration der Karte wird durch Abtrennen der Karte in einen einzelnen Teststreifen der Flüssigkeitseintrittskanal so geöffnet, daß eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Reaktionskammer des Streifens und sowohl dem externen Bereich als auch der Trockenmittelkammer hergestellt wird. Außerdem ist die Karte so konfiguriert, daß beim Ab-

trennen ein Streifen entsteht, in dem die Trockenmittelkammer und schließlich die Flüssigkeitskanäle und Reaktionskammer zum externen Bereich entlüftet werden, damit das Eindringen der Flüssigkeit fortgesetzt werden kann, ohne daß es durch einen Luftdruckaufbau behindert wird. Die Teststreifenkarte von [Fig. 4a](#) hat einen Einschnitt **40a**, der eine Führung für den endgültigen Ausschnitt **40b** bietet, damit die Karten in Streifen abgetrennt werden können. [Fig. 6a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Modifizierung der Karte von [Fig. 4a](#), wobei ein Trockenmittelblock oder -band **61** (z. B. 60 % 4A Molekülsieb, 1-3 % Glykol in PETG, ca. 0,2 × 0,15 × 0,025") in der Trockenmittelkammer **45** vorhanden ist. Außerdem wird ein maßgeblicher Abtrennungsschnitt **60a** gezeigt. [Fig. 6b](#) enthält die Einzelheiten eines abgetrennten Streifens. In [Fig. 6a](#) und [Fig. 6b](#) wurden der Flüssigkeitseintrittskanal **46** und die Entlüftung **48** zum Zweck des in Beispiel II beschriebenen Experiments verkürzt. [Fig. 8a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer modifizierten Version des Streifens, der in [Fig. 6a](#) abgebildet wird. In [Fig. 8a](#) wurde die oberste Schicht und Elektroden-schicht in einzelne Schichten **81** und **82** kombiniert, wobei die einzelnen Schichten **81** und **82** eingestanzte Bereiche **83** und **84** haben, um den Trockenmittelblock **61** aufzunehmen. [Fig. 9a](#) liefert eine Explosionszeichnung einer Modifizierung des Streifens von [Fig. 4a](#), wobei Kanal **46** und Entlüftungsöffnung **48** dem Beispiel III entsprechend verkürzt wurden. In [Fig. 3](#) ist noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Karten enthalten. In [Fig. 3](#) ist die in [Fig. 4a](#) enthaltene Konstruktion so modifiziert worden, daß die Reaktionskammer **31** eines jeden Präkursors mit einer Trockenmittelkammer **33**, die auf dem angrenzenden Präkursor vorhanden ist, in Gasverbindung steht. Wie aus der Figur ersichtlich ist, werden durch Abtrennen der Karte in einen einzelnen Teststreifen in dieser Konfiguration die Flüssigkeitseintritts- und -austrittskanäle geöffnet, so daß eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Reaktionskammer des Streifens und dem externen Bereich hergestellt wird.

ELEKTROCHEMISCHE TESTSTREIFEN

[0034] Wie oben angegeben, können die elektrochemischen Teststreifenkarten der vorliegenden Erfindung in individuelle elektrochemische Teststreifen abgetrennt oder geschnitten werden. Die vorliegenden elektrochemischen Teststreifen beinhalten zwei gegenüberliegende Metallelektroden, die durch eine dünne Abstandsschicht getrennt werden, wobei diese Komponenten eine Reaktionskammer, d. h. einen Bereich oder eine Zone, in denen sich ein Redoxreaktionssystem befindet, definieren.

[0035] Wie oben angegeben, werden die Arbeits- und Referenzelektroden allgemein in Form von länglichen rechteckigen Streifen konfiguriert. Typischerweise liegt die Länge der Elektroden zwischen ca. 1,9

bis 4,5 cm und gewöhnlich zwischen ca. 2,0 bis 2,8 cm. Die Breite der Elektroden liegt zwischen ca. 0,38 bis 0,76 cm, gewöhnlich zwischen ca. 0,51 und 0,67 cm. Die Referenzelektroden haben typischerweise eine Stärke zwischen ca. 10 und 100 nm und gewöhnlich zwischen ca. 10 und 20 nm.

[0036] Die Arbeits- und Referenzelektroden sind außerdem so charakterisiert; daß zumindest die Oberfläche der Elektroden, die auf den Reaktionsbereich im Streifen zeigt, ein Metall ist, wobei Metalle von Interesse u. a. Palladium, Gold, Platin, Silber, Iridium, Kohlenstoff, dotiertes Zinnoxid, Edelstahl und dergleichen sind. Bei vielen Ausführungsformen ist das Metall Gold oder Palladium. Obwohl die ganze Elektrode im Prinzip aus dem Metall bestehen könnte, besteht jede Elektrode allgemein aus einem inerten Trägermaterial, auf dessen Oberfläche eine dünne Schicht der Metallkomponente der Elektrode vorhanden ist. Bei diesen gewöhnlicheren Ausführungsformen liegt die Stärke des inerten Trägermaterials typischerweise zwischen ca. 51 und 356 μm , gewöhnlich zwischen ca. 102 und 153 μm , während die Stärke der Metallschicht typischerweise zwischen ca. 10 und 100 nm und gewöhnlich zwischen ca. 10 und 40 nm liegt, wie z. B. eine aufgesputterte Metallschicht. Ein beliebiges praktisches, inertes Trägermaterial kann in den vorliegenden Elektroden eingesetzt werden, wobei das Material typischerweise ein steifes Material ist, das in der Lage ist, eine strukturelle Stütze für die Elektrode und wiederum für den Teststreifen als Ganzes bereitzustellen. Geeignete Materialien, die als Trägerschicht verwendet werden können, sind u. a. Kunststoffe, wie z. B. PET, PETG, Polyimid, Polycarbonat, Polystyren, Silikon, Keramik, Glas und dergleichen.

[0037] Ein Merkmal der elektrochemischen Teststreifen, die aus den vorliegenden Karten erzeugt werden, ist, daß die oben beschriebenen Arbeits- und Referenzelektroden einander gegenüber stehen und nur durch einen kleinen Abstand voneinander getrennt sind, so daß der Abstand zwischen der Arbeitselektrode und der Referenzelektrode in der Reaktionszone oder im Bereich des elektrochemischen Teststreifens extrem klein ist. Dieser minimale Abstand zwischen den Arbeitselektroden und den Referenzelektroden in den vorliegenden Teststreifen entsteht aufgrund des Vorhandenseins einer dünnen Abstandsschicht, die zwischen der Arbeitselektrode und der Referenzelektrode positioniert bzw. eingeschlossen ist. Die Stärke dieser Abstandsschicht sollte allgemein kleiner oder gleich 500 μm sein und liegt gewöhnlich zwischen ca. 102 und 153 μm . Die Abstandsschicht ist so ausgeschnitten, daß sie eine Reaktionszone bzw. einen Reaktionsbereich mit mindestens einer Einlaßöffnung in die Reaktionszone und allgemein auch einer Auslaßöffnung aus der Reaktionszone, d. h. die oben beschriebenen Eintritts- und Austrittskanäle, bereitstellt. Die Abstandsschicht

kann einen runden Reaktionsbereich haben, der so ausgeschnitten ist, daß er an der Seite Einlaß- und Auslaßdurchbrüche bzw. Einlaß- und Auslaßöffnungen oder andere Konfigurationen, wie z. B. quadratische, dreieckige, rechteckige und unregelmäßig geformte Reaktionsbereiche, etc., hat. Die Abstandsschicht kann aus einem beliebigen praktischen Material gefertigt sein, und maßgebliche, geeignete Materialien sind u. a. PET, PETG, Polyimid, Polycarbonat und dergleichen, wobei die Oberflächen der Abstandsschicht so behandelt werden können, daß sie hinsichtlich ihrer jeweiligen Elektroden anhaftend sind und somit die Struktur des elektrochemischen Teststreifens aufrechterhalten. Von besonderem Interesse ist die Verwendung eines vorgestanzten, doppelseitigen Klebestreifens als Abstandsschicht.

[0038] Die elektrochemischen Teststreifen, die aus den vorliegenden Karten erzeugt werden, enthalten eine Reaktionskammer, Reaktionszone oder einen Reaktionsbereich, die durch die Arbeitselektrode, die Referenzelektrode und die Abstandsschicht definiert sind, wobei diese Elemente oben beschrieben wurden. Speziell definieren die Arbeits- und Referenzelektroden den oberen und unteren Teil des Reaktionsbereichs, während die Abstandsschicht die Wände des Reaktionsbereichs definiert. Das Volumen des Reaktionsbereichs ist mindestens ca. 0,1 μL , gewöhnlich mindestens ca. 1 μL und noch gewöhnlicher mindestens ca. 1,5 μL , wobei das Volumen sogar 10 μL oder größer sein kann. Wie oben erwähnt, beinhaltet der Reaktionsbereich allgemein mindestens eine Einlaßöffnung, und in vielen Ausführungsformen auch eine Auslaßöffnung. Der Querschnittsbereich der Einlaß- und Auslaßöffnungen kann unterschiedlich sein, vorausgesetzt, daß er ausreichend groß ist, um einen effektiven Eintritt oder Austritt der Flüssigkeit vom Reaktionsbereich zu ermöglichen. Er liegt aber allgemein zwischen ca. 9×10^{-4} und 5×10^{-3} cm^2 , gewöhnlich zwischen $1,3 \times 10^{-3}$ und $2,5 \times 10^{-3}$ cm^2 .

[0039] Im Reaktionsbereich befindet sich ein Redoxreagenssystem, und dieses Reagenssystem ist für diejenige Art vorgesehen, die von der Elektrode gemessen wird, und wird deshalb zum Erhalten der Konzentration des Analyts in einer physiologischen Probe verwendet. Das im Reaktionsbereich vorhandene Redoxreagenssystem enthält typischerweise mindestens ein Enzym und einen Beschleuniger. Bei vielen Ausführungsformen ist das Enzymelement des Redoxreagenssystems ein Enzym oder eine Vielfalt von Enzymen, die zusammenarbeiten, um das Analyt von Interesse zu oxidieren. Mit anderen Worten: Die Enzymkomponente des Redoxreagenssystems besteht aus einem einzelnen Enzym, das das Analyt oxidiert, oder aus einer Ansammlung von zwei oder mehreren Enzymen, die zusammenarbeiten, um das Analyt von Interesse zu oxidieren. Enzyme von Interesse sind u. a. Oxidasen, Dehydrogenasen, Lipasen,

Kinasen, Diphorasen, Quinoproteine und dergleichen.

[0040] Das spezifische Enzym, das im Reaktionsbereich vorhanden ist, ist von dem spezifischen Analyt abhängig, für dessen Nachweis der elektrochemische Teststreifen konstruiert wurde, wobei die maßgeblichen Enzyme u. a. Glukoseoxidase, Glukosedehydrogenase, Cholesterolesterase, Cholesteroxidase, Lipoproteinlipase, Glycerolkinase, Glycerol-3-Phosphatoxidase, Laktatoxidase, Laktatdehydrogenase, Pyruvatoxidase, Alkoholoxidase, Bilirubinoxidase, Uricase und dergleichen sind. Bei vielen bevorzugten Ausführungsformen, bei denen das Analyt von Interesse Glukose ist, ist die Enzymkomponente des Redoxreagenssystems ein Enzym, das die Glukose oxidiert, wie z. B. eine Glukoseoxidase oder Glukosedehydrogenase.

[0041] Die zweite Komponente des Redoxreagenssystems ist eine Beschleunigerkomponente, die aus einem oder mehreren Beschleunigermitteln besteht. Eine Vielfalt von verschiedenen Beschleunigermitteln ist in diesem Fachbereich bekannt und diese sind u. a.: Ferricyanid, Phenazinethosulfat, Phenazinmethosulfat, Phethylendiamin, 1-Methoxy-Phenazinmethosulfat, 2,6-Dimethyl-1,4-Benzoquinon, 2,5-Dichlor-1,4-Benzoquinon, Ferrozenderivate, Osmium-Bipyridyl-Komplexe, Rutheniumkomplexe und dergleichen. Bei diesen Ausführungsformen, bei denen Glukose im Analyt von Interesse und Glukoseoxidase oder Glukosedehydrogenase die Enzymkomponenten sind, sind Beschleuniger von besonderem Interesse Ferricyanid und dergleichen.

[0042] Andere Reagens, die im Reaktionsbereich vorhanden sein können, sind Puffermittel, wie z. B. Citraconat, Citrat, Apfelsäure, Maleinsäure, Phosphat, „gute“ Puffer und dergleichen. Noch weitere Agens, die ebenfalls vorhanden sein können, sind u. a.: divalente Kationen wie Kalziumchlorid und Magnesiumchlorid, Pyrroloquinolinquinon, Arten von Schaumerzeugern, wie Triton, Macol, Tetron, Silwet, Zonyl und Pluronic, Stabilisierungsmittel wie Albumin, Sucrose, Trehalose, Mannitol und Laktose.

[0043] Das Redoxreagenssystem ist gewöhnlich in trockener Form vorhanden.

HERSTELLUNG DER KARTE UND DES TESTSTREIFENS

[0044] Die vorliegenden elektrochemischen Teststreifenkarten können mit Hilfe eines beliebigen praktischen Verfahrens hergestellt werden. Bei vielen Ausführungsformen werden verschiedene Schichten von unterschiedlichen Materialien, wie z. B. Elektroden-schichten, Abstandsschichten, etc. in einem einzigen Kartenformat zusammengebracht, das dann mit einem Barrierematerial zur Herstellung des End-

produkts laminiert wird. Maßgebliche Verfahren zur Herstellung verschiedener Arten von Karten gemäß der vorliegenden Erfindung werden nun unter Verweis auf die Figuren beschrieben. Die folgende Beschreibung von maßgeblichen Verfahren zur Kartenherstellung dient jedoch nur zur Veranschaulichung und sollte keinesfalls als einschränkend angesehen werden, da die Karten, wie oben angegeben, mit Hilfe eines beliebigen praktischen Verfahrens hergestellt werden können.

[0045] [Fig. 1](#) liefert eine schematische Darstellung der Herstellung einer Teststreifenkarte gemäß einer Ausführungsform der Erfindung. Bei dem in [Fig. 1](#) illustrierten Verfahren sind die ursprünglichen Ausgangsmaterialien die obere Elektrodenschicht **1a**, die untere Elektrodenschicht **1b** und die mittlere Abstandsschicht **1c**. Bei diesem Beispiel ist die obere Elektrodenschicht **1a** ein PET-Substrat mit einer aufgesputterten Goldschicht unten, während die untere Elektrodenschicht **1b** ein PET-Substrat mit einer aufgesputterten Palladiumschicht oben ist. Auf die untere Schicht sind Reagens (**1d**) aufgetragen. Die Abstandsschicht ist eine 3-schichtige Laminierung mit PSA/PET/PSA (PSA = druckempfindlicher Kleber, PET = Polyesterterephthalat), wobei die Präkursorflüssigkeitspfade und die Reaktionskammer vorhanden sind. Diese drei Schichten werden zusammenlaminiert, um die Struktur **2** herzustellen, und ein Loch **3** wird durch die Laminatstruktur gestanzt, um eine Trockenmittelkammer herzustellen. Durch das Durchstanzen der Trockenmittelkammer wird eine Stopp-Verbindungsstelle der Flüssigkeit geschaffen, die der Reaktionskammer nachgeschaltet ist und die zur präzisen Einschränkung der Flüssigkeitsprobe, die während der Verwendung in den Streifen eindringt, dient, wie unten beschrieben. Ein Trockenmittelmaterial (**4**), wie z. B. ein Block, Perlen, etc., wird dann in die ausgestanzte Trockenmittelkammer gegeben, und die sich dadurch ergebende Struktur wird zwischen der oberen und unteren Barrierschicht **5a** und **5b**, die z. B. aus Aluminiumfolie mit PSA-Oberfläche zur Produktion der endgültigen Karte **6** besteht, laminiert oder versiegelt. Wenn die Schichten **5a** und **5b** ausreichend formbar sind, wird die Folie bei der Laminierung verformt, um die Stärke des Trockenmittels zu ermöglichen. Falls die Materialien geprägt werden können, können sie vor der Laminierung geprägt werden, um einen Zwischenraum zu bilden, in dem das Trockenmaterial aufgenommen wird. Am Ende der Karte **6** befindet sich ein Mittel zur Informationsspeicherung, wie z. B. Barcode, Sender, etc., das Informationen, wie z. B. Kalibrierinformationen, an das Meßgerät bereitstellt, mit dem die Karte verwendet wird. Wie man sieht, werden durch die Konfiguration der verschiedenen Elektrodenschichten elektrische Kontakte in den endgültigen Streifen, die von den Karten abgetrennt werden, hergestellt.

[0046] [Fig. 1](#) zeigt außerdem Einrichtungen, die in

die verschiedenen Schichten eingeschnitten sind, um zu ermöglichen, daß Kontakte im Meßgerät die metallischen Oberflächen der Elektrodenfolien berühren, die auf die Innenseite des Streifens zeigen. Außerdem werden Markierungen (**1e**) gezeigt, die Linien anzeigen, die durch die metallische Schicht, aber nicht durch das Trägermaterial der Elektroden-schichten, geschnitten sind, wobei die Linien elektrisch isolierte Bereiche auf der Elektrodenoberfläche bilden. Diese Isolierungseinrichtungen erfüllen zwei Zwecke: (1) Eine Elektrode wird am Ende des Durchflußkanals gebildet, was die Erkennung der kompletten Flüssigkeitsfüllung des Gerätes ermöglicht, und (2) der Bereich des Kanals, der tatsächlich als die Elektrode verwendet wird, ist potenziell auf die von den Einrichtungen definierten Bereiche beschränkt ist.

[0047] Ein alternatives Kartenformat, das mit Hilfe desselben Verfahrens hergestellt werden kann, wird in [Fig. 2](#) illustriert. In [Fig. 2](#) wurde die Konfiguration der ursprünglichen oberen und unteren Elektroden-schicht so modifiziert, daß sie eine alternative elektrische Kontaktanordnung in den elektrochemischen Teststreifen, die von der Karte abgetrennt wurden, bereitstellen. Analog zum Herstellungsprozeß, der in [Fig. 1](#) dargestellt ist, dient der erste Schritt im Verfahren von [Fig. 2](#) zur Bereitstellung der oberen Elektroden-schicht **21a**, der unteren Elektroden-schicht **21b** und der mittleren Abstandsschicht **21c**. Außerdem sind Markierungen (**21e**) vorhanden, die Linien anzeigen, die durch die metallische Schicht, aber nicht durch das Trägermaterial der Elektroden-schichten geschnitten wurden, und diese Linien bilden elektrisch isolierte Bereiche auf der Oberfläche der Elektroden. Reagensmaterial **21d** ist auf der Oberfläche der unteren Elektrode **21b** vorhanden. Die Präkursoren **21a** bis **21c** sind laminiert, um die Struktur **22** herzustellen, und ein Loch ist in Struktur **22** ausgestanzt, um die Trockenmittelkammer **23** herzustellen. Ein Trockenmaterial (**24**), wie z. B. ein Block, Perlen, etc. wird dann in die ausgestanzte Trockenmittelkammer gegeben, und die sich dadurch ergebende Struktur wird zwischen der oberen und unteren Barrierschicht **25a** und **25b**, die z. B. aus Aluminiumfolie mit PSA-Oberfläche zur Produktion der endgültigen Karte **26** besteht, laminiert oder versiegelt. [Fig. 3](#) liefert eine schematische Darstellung eines zweiten Verfahrens, das zur Herstellung der Karten des Erfindungsgegenstandes verwendet werden kann. Bei dem in [Fig. 3](#) illustrierten Verfahren werden eine erste untere und eine obere Schicht, d. h. **30b** bzw. **30a**, eingesetzt. Die untere Schicht **30b** hat eine metallische obere Fläche, auf der ein Reagensstreifen (**30c**) aufgedruckt ist. Die untere Elektroden-schicht hat Elektrodenzonen, die durch Isolierungsschnitte **30d** definiert sind. Die mittlere Abstandsschicht **30a** ist dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Fließweg hat, der eine Trockenmittelkammer beinhaltet, wobei die Trockenmittelkammer **33** mit der Reaktionskammer im angrenzenden Streifenpräkursor in Verbindung

steht. Die untere Schicht und mittlere Schicht werden zuerst zusammenlaminiert, um Struktur **32** herzustellen, und das Trockenmaterial **37** wird in die Trockenmittelkammer **33** gegeben. Struktur **32** wird dann an die obere Elektroden-schicht **34a** laminiert (die Ausschnitte **34b** zur Isolierung der Elektrode hat), um die endgültige Karte **35** herzustellen. Bei der in [Fig. 3](#) enthaltenen Ausführungsform erfüllt die Elektroden-folie zwei Funktionen: (a) als Stütze für die Metallschicht und (b) als primäre Feuchtigkeitsbarriere. Bei dieser Ausführungsform besteht die Folie aus einem Material mit niedrigen Dunstübertragungsraten, wie z. B. das Material Aclar, das von Allied Signal erhältlich ist. In der Folie ist ein Zwischenraum vorgeformt, wie z. B. durch Prägen oder Thermoformung, um das Trockenmittel aufzunehmen. Die äußere Barriere der Folie grenzt direkt an die Abstandsschicht an, damit von der Trockenmittelkammer keine Stopp-Verbindungsstelle geformt werden kann. Deshalb wird die Trockenmittelkammer auf dem angrenzenden Streifen positioniert, so daß beim Abtrennen der Karte in Streifen eine Stopp-Verbindungsstelle hergestellt wird.

[0048] Zur Herstellung von elektrochemischen Teststreifen von den Karten werden die Karten in Teststreifen abgetrennt oder abgeschnitten. Es kann jede praktische Abschneid- bzw. Abtrennmethode verwendet werden, einschließlich Abschlitzen, Abscheren, Abstanzen, Laserabtrennung, etc. Bei bestimmten Ausführungsformen wird die Abtrennung vom Meßgerät, mit dem der Streifen verwendet wird, durchgeführt.

VERWENDUNGSVERFAHREN

[0049] Bei der Verwendung der elektrochemischen Teststreifen, die aus den vorliegenden Karten hergestellt sind, wird eine Menge der physiologischen Probe von Interesse in die elektrochemische Zelle der Reaktionskammer des Teststreifens eingebracht. Die physiologischen Proben können unterschiedlich sein, aber bei vielen Ausführungsformen handelt es sich allgemein um Vollblut oder ein Derivat oder einen Teil davon, wobei Vollblut bei vielen Ausführungsformen von besonderem Interesse ist. Die Menge der physiologischen Probe, wie z. B. Blut, die in den Reaktionsbereich des Teststreifens eingebracht wird, ist unterschiedlich, liegt aber allgemein zwischen ca. 0,1 und 10 µL, und gewöhnlich zwischen 0,9 und 1,6 µL. Die Probe wird unter Einsatz eines praktischen Verfahrens in den Reaktionsbereich eingebracht, wobei die Probe in den Reaktionsbereich eingespritzt, durch Dochtwirkung in den Reaktionsbereich gesaugt oder dergleichen praktisch eingebracht werden kann.

[0050] Nach dem Einbringen der Probe in die Reaktionszone wird unter Verwendung der Referenz- und Arbeitselektroden eine elektrochemische Messung

durchgeführt. Die elektrochemische Messung, die durchgeführt wird, kann bezüglich der genauen Art des Assays und der Vorrichtung, mit der der elektrochemische Teststreifen eingesetzt wird, unterschiedlich sein, und ist z. B. davon abhängig, ob der Assay coulometrisch, amperometrisch oder potentiometrisch ist. Allgemein wird bei der elektrochemischen Messung die Aufladung (coulometrisch), der Strom (amperometrisch) oder das Potenzial (potentiometrisch) gewöhnlich über einen bestimmten Zeitraum, nachdem die Probe in den Reaktionsbereich eingebracht wurde, gemessen. Verfahren zur Durchführung der oben beschriebenen elektrochemischen Messung werden außerdem in den US-Patenten Nummer 4,224,125, 4,545,382 und 5,266,179 sowie WO 97/18465, WO 99/49307 beschrieben, deren Offenlegung als Referenzhinweis dient.

[0051] Nach der Feststellung des elektrochemischen Signals, das, wie oben beschrieben, in der Reaktionszone generiert wurde, wird die Menge des Analyts, das in der in die Reaktionszone eingebrachten Probe vorhanden ist, bestimmt, indem das elektrochemische Signal auf die Analytmenge in der Probe bezogen wird. Durch diese Ableitung wird das gemessene elektrochemische Signal typischerweise mit dem Signal, das von einer Reihe von früher erhaltenen Steuer- oder Standardwerten generiert wurde, verglichen und wird durch diesen Vergleich bestimmt. Bei vielen Ausführungsformen werden die Schritte zur Messung des elektrochemischen Signals und die Schritte zur Ableitung der Konzentration des Analyts, wie oben beschrieben, automatisch durch ein Gerät durchgeführt, das zur Verwendung mit dem Teststreifen konstruiert wurde, um einen Konzentrationswert des Analyts einer Probe, die auf den Teststreifen aufgetragen wurde, zu bestimmen. Eine maßgebliche Lesevorrichtung für die automatische Durchführung dieser Schritte, damit der Benutzer nur die Probe in die Reaktionszone einbringen muß und dann das Ergebnis der endgültigen Analytkonzentration am Gerät ablesen kann, wird außerdem in der parallel abhängigen US-Anmeldung mit der Anmeldenummer 09/333 793 mit dem Titel „Sample Detection to Initiate Timing of an Electrochemical Assay," (Anwaltsregister Nr. LFS-77), beschrieben, deren Inhalt hierzu durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0052] Diese Verfahren können eingesetzt werden, um die Konzentration einer Vielfalt von verschiedenen Analyten zu bestimmen, wobei die maßgeblichen Analyten Glukose, Cholesterol, Laktat, Alkohol und dergleichen sind. Bei vielen bevorzugten Ausführungsformen werden die vorliegenden Verfahren eingesetzt, um die Glukosekonzentration in einer physiologischen Probe zu bestimmen. Obwohl die vorliegenden Verfahren im Prinzip zur Bestimmung der Konzentration eines Analyts in einer Vielfalt von verschiedenen physiologischen Proben, wie Urin, Tränen, Speichel und dergleichen eingesetzt werden

können, sind sie besonders zum Einsatz bei der Bestimmung der Konzentration eines Analyts in Blut oder Blutteilen, wie z. B. in von Blut abgeleiteten Proben, und insbesondere in Vollblut, geeignet.

KITS

[0053] Die vorliegende Erfindung liefert außerdem Testkits zum Einsatz bei der Ausübung der vorliegenden Erfindung. Diese Kits gemäß der Erfindung enthalten mindestens einen elektrochemischen Teststreifen, wie oben beschrieben. Die vorliegenden Kits können auch ein Mittel zur Abnahme einer physiologischen Probe beinhalten. Wenn die physiologische Probe zum Beispiel Blut ist, können die vorliegenden Kits auch ein Mittel zur Abnahme einer Blutprobe, wie z. B. eine Lanzette zur Blutabnahme durch Stich in den Finger, ein Mittel zur Aktivierung der Lanzette und dergleichen, enthalten. Außerdem könnte das vorliegende Kit eine Kontrolllösung oder eine Standardlösung, wie z. B. eine Glukosekontrolllösung, die eine standardisierte Konzentration von Glukose enthält, beinhalten. Schließlich enthalten die Kits auch Anweisungen zur Verwendung der vorliegenden Reagens-Teststreifenkarten für die Bestimmung der Analytkonzentration einer physiologischen Probe. Diese Anweisungen können auf einer oder mehreren Verpackungen, auf Beilageetiketten, Behältern, die in den Kits vorhanden sind, und dergleichen vorhanden sind. Alternativ kam ein Mittel zum Fernzugang zu diesen Anweisungen bereitgestellt werden, wie z. B. auf einer Internetseite, wobei diese Mittel in Form einer URL sein können, die auf einem vordenen Trägermaterial, wie z. B. einer Packungsbeilage, Verpackung, etc. aufgedruckt ist.

[0054] Folgende Beispiele dienen zum Zweck der Veranschaulichung und nicht zur Einschränkung.

EXPERIMENTELL

Beispiel I

[0055] Palladium- und goldbeschichtete Polyesterfolien wurden mit Mercaptoethansulfonsäure (MESA) behandelt, indem sie in eine MESA-Lösung von 0,6 M eingetaucht und anschließend an der Luft getrocknet wurden. Die Palladiumfolie wurde an eine Abstandsschicht laminiert, deren Kanalförmigkeit in [Fig. 4a](#) gezeigt wird. Ein Pyrroloquinolinquinon (PQQ-Glukosedehydrogenase (GDH)-Reagens wurde wie folgt formuliert:

Lösung A

1,1 g CaCl_2 + 100 ml entionisiertes Wasser

Lösung B

99,5 ml (0,1 M Citraconsäure, pH 6,5, 0,02 % Silwet

7600) + 0,5 ml A

Lösung C

1 mg PQQ + 27,5 ml B

Lösung D

1,12 g $K_4Fe(CN)_6$ + 5 ml B

Lösung E

3,21 mg GDH (502 E/mg) + 300 μ L C

30 Minuten lang bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubieren

100 μ L D hinzufügen

[0056] 1,5 μ L des Reagens wurde mit einer Pipette auf die Reagenszone aufgetragen (**1f** in [Fig. 1](#)) und auf einer Heizplatte mit 50°C an der Luft getrocknet. Die goldbeschichtete Folie wurde oben auf die Abstandsschicht aufgetragen, und die ausgestanzte Trockenmittelkammer wurde, wie in [Fig. 1](#) gezeigt, geschaffen. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Karten entweder durch Eingeben von drei 4A-Molekülsiebperlen (je ca. 2 mg) und Abdecken mit Aluminiumfolie (3M 425) oder Laminieren einer anderen Schicht einer goldbeschichteten Polyesterfolie mit 0,005" zum Abdecken des ausgestanzten Lochs fertiggestellt. Die drei Molekülsiebperlen hatten zusammen ein Gesamtfassungsvermögen von ca. 1,2 mg Wasser.

[0057] Die Karten wurden 32 Tage lang entweder in einer Kammer mit 75 % relativer Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur gelagert, oder bei 5°C ausgetrocknet (4A-Molekülsieb). Während der Studie wurden die Karten in Abständen entfernt, Streifen wurden abgetrennt und dann Blut mit 42%igem Hämatokrit auf ca. 0, 40 und 450 mg/dl Glukose eingestellt. Es wurde jedesmal das Blut eines anderen Spenders eingesetzt, aber die gekühlte Kontrollprobe wurde zum Vergleich bei Fällen von Auswirkungen, die mit dem Spender zusammenhängen (und bei Unterschieden des tatsächlichen Glukosegehalts), eingesetzt. Für jeder Fall wurden 6-9 Streifen entwickelt.

[0058] Das Gerät, das die Streifen las, legte ein +50 mV-Potenzial quer über die Elektroden an, um die Probenauftragung zu erkennen. Wenn eine Stromzunahme eine Probeanwendung signalisierte, wurde das Potenzial auf -300 mV geändert und 5 Sekunden lang aufrechterhalten. Nach 5 Sekunden wurde das Potenzial auf +300 mV geändert und 9 Sekunden lang aufrechterhalten. Während der Phase mit +300 mV wurde die abklingende Strom-/Zeitkurve mathematisch auf unendlich projiziert. Dieser Unendlichkeitsstromwert wurde i_{ss} genannt. i_{ss} ist ungefähr proportional zur Glukosekonzentration. [Fig. 5a](#), [Fig. 5b](#) und [Fig. 5c](#) zeigen die durchschnittlichen Werte von i_{ss} für die beiden Fälle und die gekühlte Kontrollprobe

an. Bei Glukose von Null wird anfangs bei allen Fällen ein geringer (ca. 10 Mikrovolt) Hintergrundstrom festgestellt. Diese Stromstärke bleibt im Wesentlichen bei allen Fällen unverändert, außer bei dem PET-Fall, der einer hohen Luftfeuchtigkeit ausgesetzt wird, wobei sie im Laufe der Studie drastisch ansteigt und damit eine Zunahme von Ferrozyanid anzeigt. Bei einer Glukose von 40 mg/dl war der Effekt im Wesentlichen derselbe. Bei einer Glukose von 450, wobei die mit Glukose zusammenhängende Stromstärke viel höher war, war die Erhöhung der Stromstärke aufgrund der Ferrozyanidproduktion bei der Aussetzung nicht so wahrnehmbar als eine Reduzierung des i_{ss} aufgrund einer Enzymzersetzung. Dieser Zersetzungseffekt trat wiederum nur im PET-Fall mit hoher Luftfeuchtigkeit auf. Es war klar, daß die intern ausgetrockneten Streifen mit Folienoberfläche in diesem Umfeld mit hoher Luftfeuchtigkeit bis zu 32 Tage lang viel stabiler waren.

Beispiel II

[0059] Bei diesem Beispiel wurden Karten, die den Karten mit Aluminiumoberfläche ähnlich waren, vorbereitet, aber mit einer Ausnahme (siehe [Fig. 6a](#) und [Fig. 6b](#)). Die Eintritts- und Entlüftungskanäle der Probe wurden verkürzt, so daß beim Abtrennen von Streifen das Kanalsystem innerhalb des Streifens noch vollständig versiegelt war, und die Spitzen der Probe und Entlüftungskanäle endeten 0,030" vom Rand des Streifens entfernt (das beinhaltete einfach ein Kürzen der Kanäle um 0,060"). Diese Konfiguration diente zur Simulation einer Kartenkonfiguration, bei der Schnitte zwischen Streifen zum Zeitpunkt der Herstellung gemacht wurden, um die Kraft, die zum Abtrennen erforderlich ist, auf ein Minimum zu beschränken, wie oben umrissen. Die Proben wurden sowohl als komplette, angeschnittene Karten als auch als abgetrennte Streifen vorbereitet. Jede Konfiguration wurde auch mit und ohne Trockenmittel in der Trockenmittelkammer vorbereitet.

[0060] Zur Untersuchung der Auswirkung der Schnitte auf das Eindringen von Feuchtigkeit und zur Korrelation der vorher beobachteten Stabilität der Karte mit Feuchtigkeit innerhalb der Packung wurde eine Studie über die Feuchtigkeitsaufnahme wie folgt durchgeführt. 40 einzelne Streifen wurden für jede Packung mit abgetrennten Streifen vorbereitet, und zwei Karten mit 20 Streifen wurden für die Kartenpackung vorbereitet. Alle vier Packungen wurden in die Kammer mit 75 % relativer Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur gegeben. Im Laufe der nächsten 63 Tage wurden alle Materialien in jeder Packung gewogen, um die Feuchtigkeitsaufnahme zu beurteilen. Zum Berechnen der Feuchtigkeitsmenge, die durch den Streifen oder die Kartenpackung geht, wurde die Gewichtszunahme der Packung ohne Trockenmittel von derjenigen seiner korrespondierenden Konfiguration, die Trockenmittel enthielt, abgezogen. Auf der

Basis des Nachweises, daß jede der 3 Perlen pro Streifen ca. 2 mg wog und ca. 20 % ihres Gewichts in Feuchtigkeit absorbieren konnte, wurde die prozentuale Erschöpfung des Trockenmittels zu jedem Zeitpunkt berechnet. Die Ergebnisse sind in [Fig. 7](#) enthalten.

[0061] Die komplette Kartenkonfiguration wies etwas mehr als 40 % Erschöpfung des Trockenmittels in 63 Tagen auf. Im Beispiel I korrespondiert die gute Stabilität des Reagens, die bei kompletten Karten bis zu 32 Tage lang festgestellt wurde, im Nachhinein mit ca. 18 % Erschöpfung des Trockenmittels. Da das Molekülsieb eine sehr niedrige relative Luftfeuchtigkeit auch bei einem bedeutenden Erschöpfungsgrad aufrechterhält, würde man erwarten, daß eine gute Stabilität des Reagens auch in bis zu 40 % der Erschöpfung gefunden wird.

[0062] Die Konfiguration der abgetrennten Streifen erreichte jedoch 50 % Erschöpfung in ca. 5 Tagen, d. h. bedeutend schneller, als die komplette Karte ist. Der Abtrennschnitt öffnet Wege, die das Eindringen von Feuchtigkeit beschleunigen. Somit müßte das Meßgerät bei dieser Konfiguration mit Folienoberfläche wahrscheinlich den gesamten Schnitt zwischen den Streifen machen. Auch könnte die Lebensdauer des Endstreifens (und möglicherweise auch des angrenzenden Streifens) kürzer als die der inneren Streifen sein.

Beispiel III

[0063] Siehe [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#). In diesem Beispiel wurden die Karten wie in Beispiel II hergestellt, außer daß (1) die rechteckige Form der Trockenmittelkammer in die mittlere Abstandsschicht eingeschnitten wurde, (2) das metallisierte PET und die Außenschichten der Folie durch eine einzelne Schicht von 0,005" Aclar **22C** ersetzt wurden, (3) ein Zwischenraum von 0,028" (durch Kaltprägen) in einer Schicht des Aclars geschaffen wurde, damit die Form mit der Form der Trockenmittelkammer übereinstimmt, und (4) ein Stück Trockenmittelband mit 13 mg und 0,025", das aus ca. 60 % Molekülsiebpulver und 1-3 % Glykol in PETG (Capital Vial) bestand, als Trockenmittel verwendet wurde. Das Trockenmittel hatte ein Gesamtfassungsvermögen von ca. 2,6 mg Wasser pro Streifen, oder ungefähr das 2,3-Fache des Fassungsvermögens der 3 Molekülsiebperlen von Beispiel I und II. Zum Vergleich wurden die Karten mit Folienoberfläche wie in Beispiel I und II gefertigt, aber die Molekülsiebperlen wurden durch dieselbe Menge Trockenmittelband wie die Aclar-Karten ersetzt (siehe [Abb. 9a](#) und [Abb. 9b](#)). Beide Arten von Karten wurden auch ohne Trockenmittel als Kontrolle für die Absorption der Feuchtigkeit an der Außenseite des Pakets gemacht, und alle Konfigurationen wurden einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75 % als Karten und abgeschnittene Streifen ausgesetzt. 40 Strei-

fen wurden in jedem Fall getestet.

[0064] [Fig. 10a](#) und [Fig. 10b](#) enthalten die Ergebnisse. Die abgetrennten Streifen mit Folie in diesem Beispiel wiesen eine viel bessere Resistenz gegen Feuchtigkeit auf als in Beispiel II: Der 50%ige Erschöpfungsgrad wurde nach 12 Tagen anstatt in 5 Tagen erreicht; das ist ungefähr das, was aufgrund des erhöhten Fassungsvermögens des Trockenmittels vorausgesagt werden konnte.

[0065] Die Daten für Aclar **22C** weisen eine anomale Reduzierung der Erschöpfung zwischen Tag 0 und Tag 1 auf; das ist ohne Zweifel ein Wiegefehler am Tag 0. Nach Berücksichtigung dieser Versetzung (alle Erschöpfungswerte sollten ca. 5-10 % höher sein), ist es klar, daß nach 28 Tagen die abgeschnittenen Streifen nicht genügend Feuchtigkeit aufgenommen haben, um das Trockenmittel um mehr als 35 % zu reduzieren, und daß das Trockenmittel auf jeden Fall nach 30 Tagen weniger als 50 % erschöpft sein sollte. Somit haben die Änderung der Materialien und der Menge des Trockenmittels beide dazu beigetragen, eine Konstruktion zu erzielen, wobei sogar bei Schnitten vor dem Abtrennen zwischen den Streifen diese Streifen trocken genug bleiben müßten, um mindestens einen Monat zu halten, und die Endstreifen müßten genauso gut wie die mittleren Streifen sein.

[0066] Der in diesem Beispiel verwendete Aclar-Streifen ist als Modell für eine Feuchtigkeitsdampfübertragung durch ein Paket, das dem geplanten Gerät ähnlich ist, vorgesehen.

[0067] Die o. a. Ergebnisse und die Diskussion demonstrieren, daß Verbesserungen der Technologie der elektrochemischen Teststreifen durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt werden. Besonders bietet die vorliegende Erfindung bei Lagerung stabile mehrfache Streifenkarten oder Bänder, die nach Bedarf vom Endbenutzer abgetrennt werden können, was weniger Einsatz von Verpackungsmaterial und wirksamere und kostengünstigere Wartungsverfahren sowie andere Vorteile bietet. Somit stellt der Erfindungsgegenstand einen bedeutenden Beitrag zu diesem Fachgebiet dar.

[0068] Alle Publikationen und Patente, die in dieser Spezifikation aufgeführt werden, werden hierin durch Bezugnahme aufgenommen, als wäre jede einzelne Publikation und jedes einzelne Patent speziell und individuell zur Aufnahme als Referenz angegeben. Die Angabe einer Publikation dient zu ihrer Offenlegung vor dem Anmeldetag und sollte nichts als Annahme, daß die vorliegende Erfindung nicht dazu berechtigt ist, eine solche Publikation aufgrund der vorherigen Erfindung zurückzudatieren, berechtigt ist, ausgelegt werden.

Patentansprüche

1. Elektrochemische Teststreifenkarte, wobei die Karte umfaßt:

mindestens zwei elektrochemische Teststreifenpräkursoren, die zur Abtrennung von der Karte konfiguriert sind, worin jeder der Präkursoren umfaßt:

(a) eine Reaktionskammer, die durch gegenüberliegende Elektroden begrenzt wird und eine Reagenszusammensetzung umfaßt; und

(b) ein integriertes Trocknungsmittel; worin vor Abtrennung von der Karte und während der Verwendung eines elektrochemischen Teststreifens jede Reaktionskammer in Gasverbindung mit einem Trocknungsmittel der Karte steht.

2. Elektrochemische Teststreifenkarte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeder elektrochemische Teststreifenpräkursor ferner eine Trocknungsmittelkammer umfaßt, die ein Trocknungsmaterial beherbergt.

3. Elektrochemische Teststreifenkarte nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknungsmittelkammer in Gasverbindung mit einer Reaktionskammer auf demselben Präkursor steht.

4. Elektrochemische Teststreifenkarte nach einem vorangehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das Trocknungsmittel einen Indikator umfaßt.

5. Elektrochemische Teststreifenkarte nach einem vorangehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Karte so konfiguriert ist, daß eine Abtrennung eines Präkursors von der Karte einen einzelnen elektrochemischen Teststreifen mit Flüssigkeitseintritts- und -austrittskanälen in genannte Reaktionskammer des einzelnen elektrochemischen Teststreifens liefert.

6. Verfahren zur Bestimmung der Konzentration eines Analyts in einer physiologischen Probe, wobei das Verfahren umfaßt:

(a) Einbringen der physiologischen Probe in einen gemäß Anspruch 1 abgetrennten elektrochemischen Teststreifen, umfassend:

(i) eine Reaktionskammer, die von gegenüberliegenden Elektroden begrenzt wird und eine Reagenszusammensetzung umfaßt; und

(ii) ein in dem elektrochemischen Teststreifen integriertes Trocknungsmittel;

(b) Detektieren eines elektrischen Signals in der Reaktionszone unter Verwendung der Elektroden; und

(c) In-Beziehung-Setzen des detektierten elektrischen Signals zur Menge des Analyts in der Probe.

7. Kit zur Verwendung bei der Bestimmung der Konzentration eines Analyts in einer physiologischen Probe, wobei der Kit umfaßt:

(a) eine elektrochemische Testkarte mit mindestens zwei elektrochemischen Teststreifenpräkursoren, die zur Abtrennung von der Teststreifenkarte konfiguriert sind, worin jeder der Präkursoren umfaßt:

(i) eine Reaktionskammer, die von gegenüberliegenden Elektroden begrenzt wird und eine Reagenszusammensetzung umfaßt; und

(ii) eine integriertes Trocknungsmittel; worin vor Abtrennung von der Karte und während der Verwendung eines elektrochemischen Teststreifens jede Reaktionskammer mit dem integrierten Trocknungsmittel in Gasverbindung steht; und

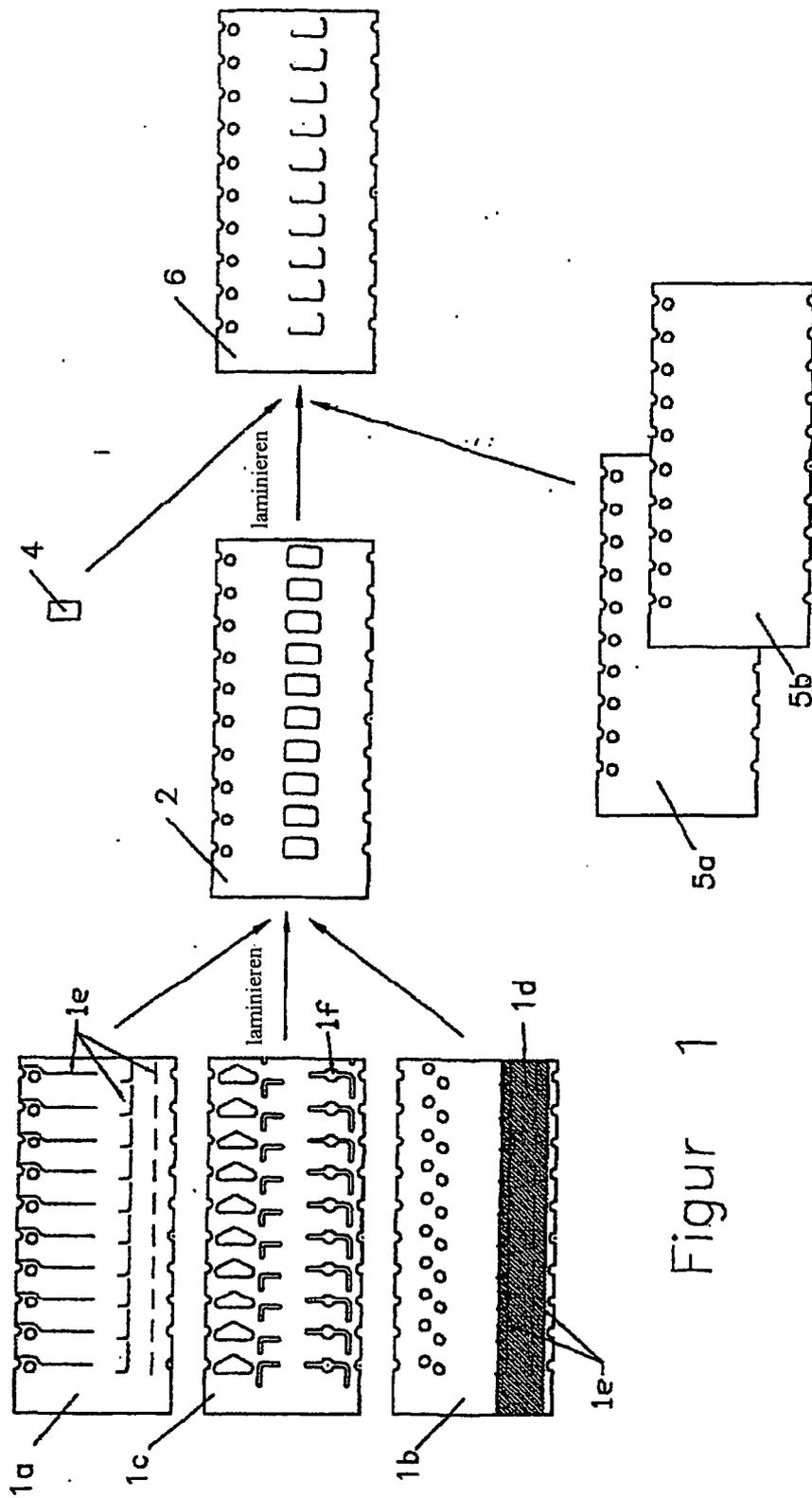
(b) mindestens eines von:

(i) einem Mittel zum Erhalten der physiologischen Probe;

(ii) einem Analytstandard.

Es folgen 16 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1

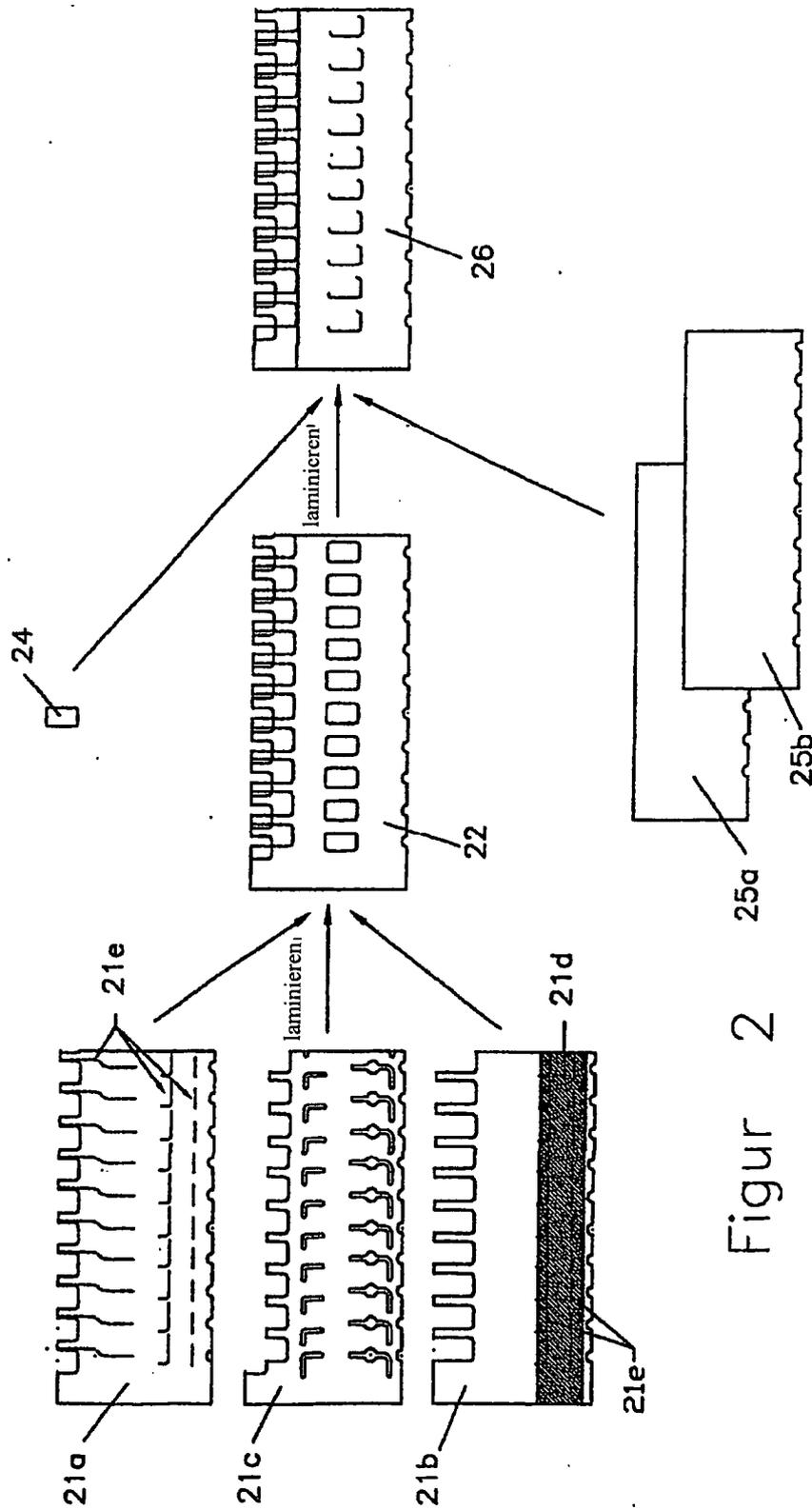
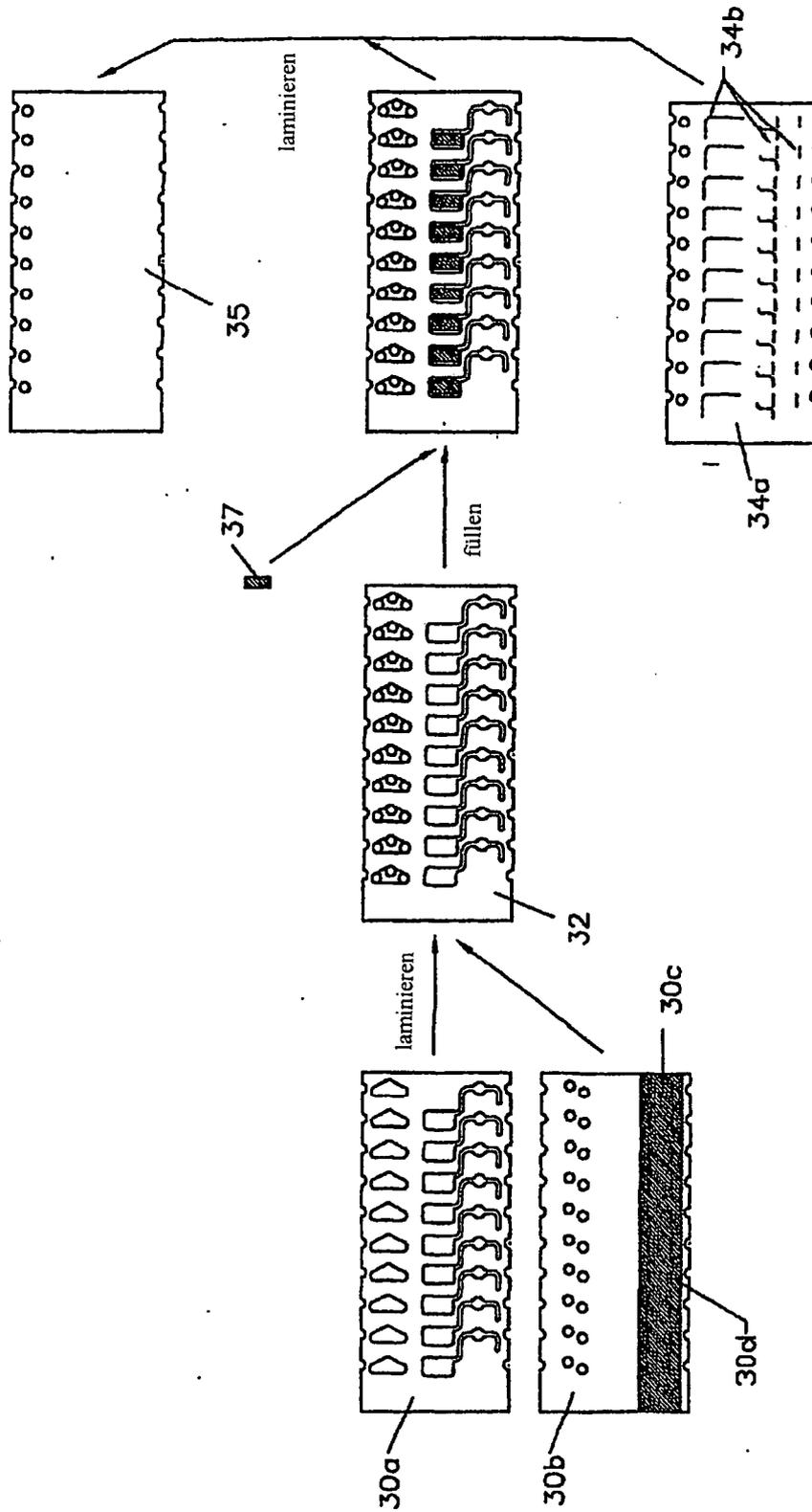
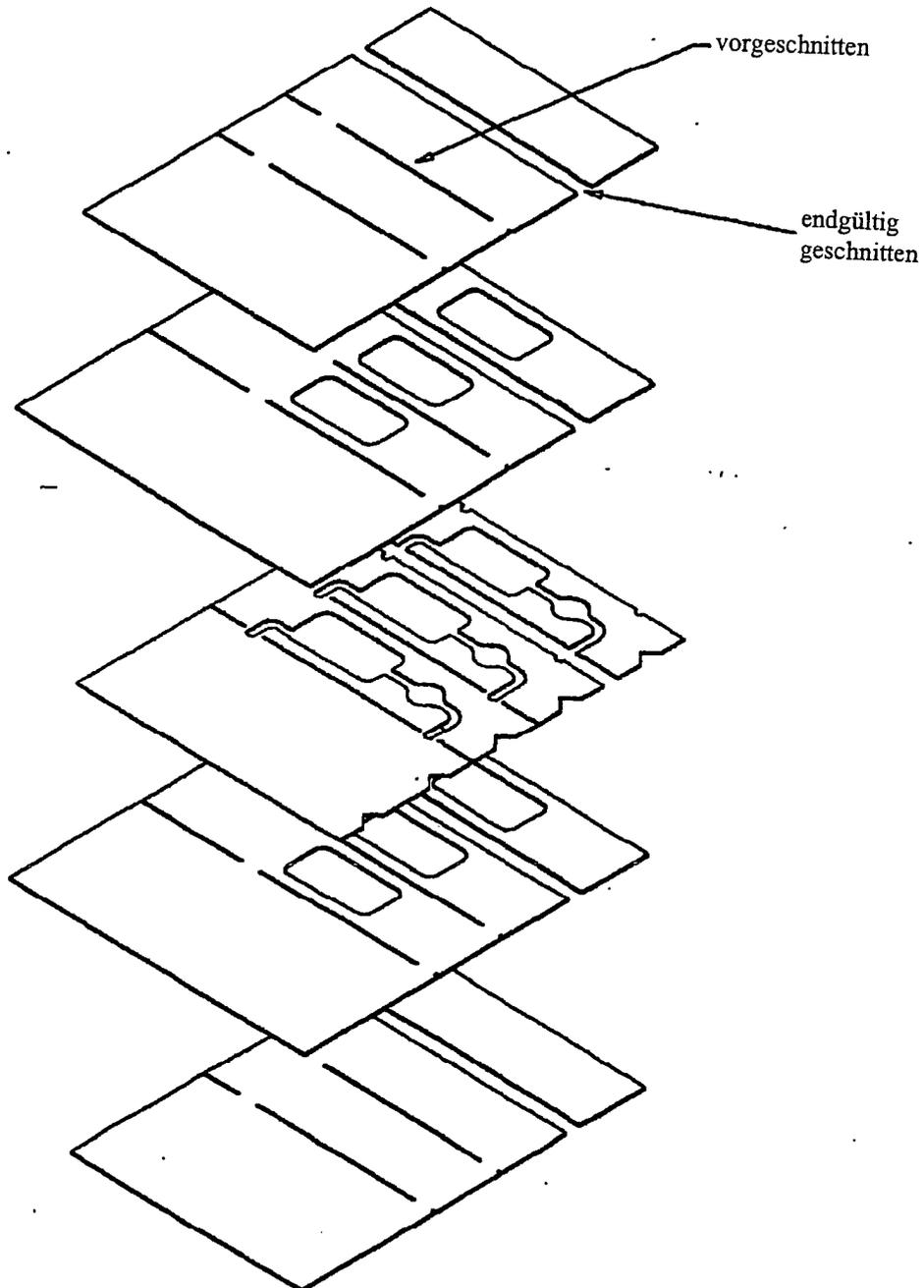


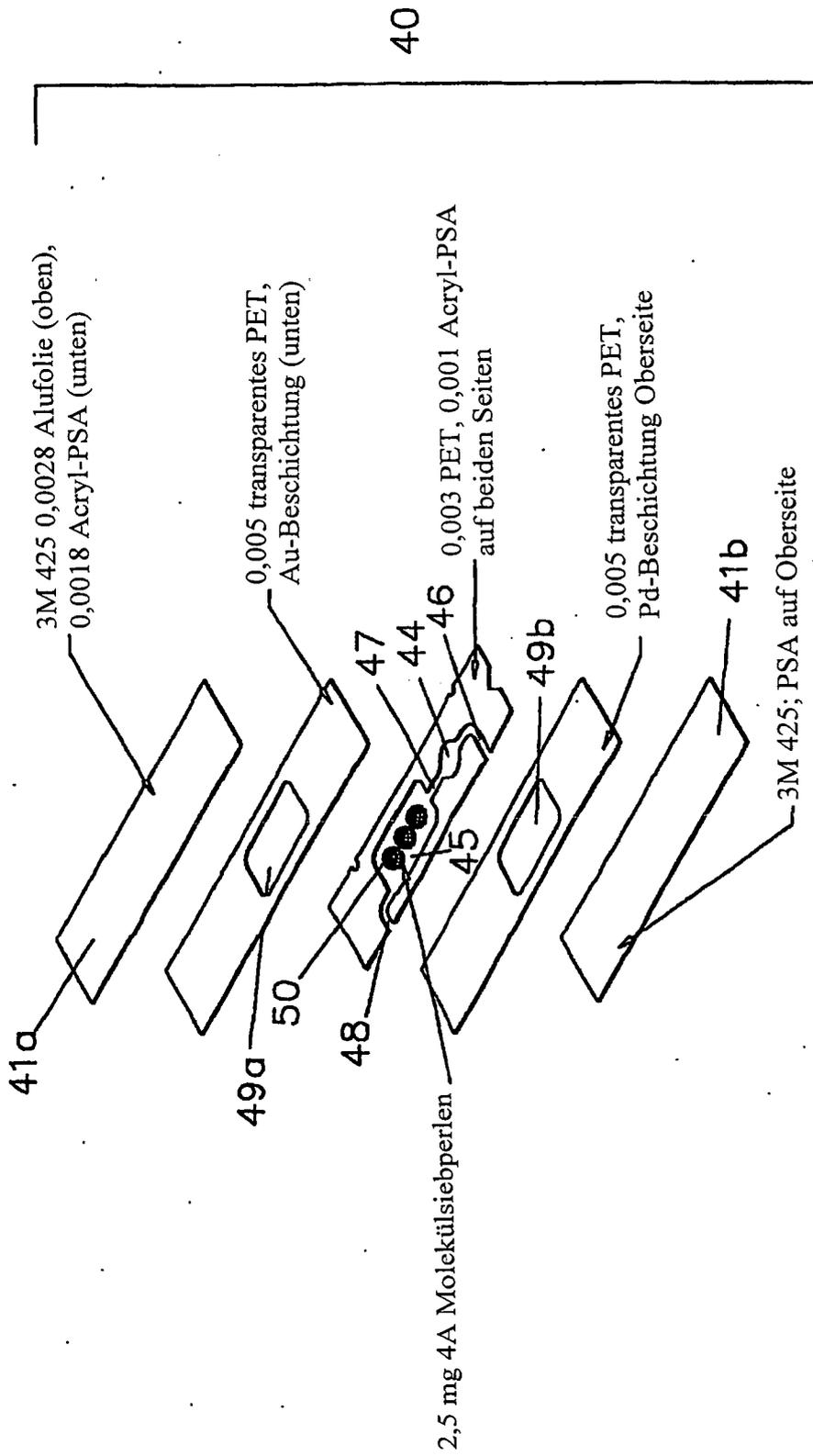
Figure 2



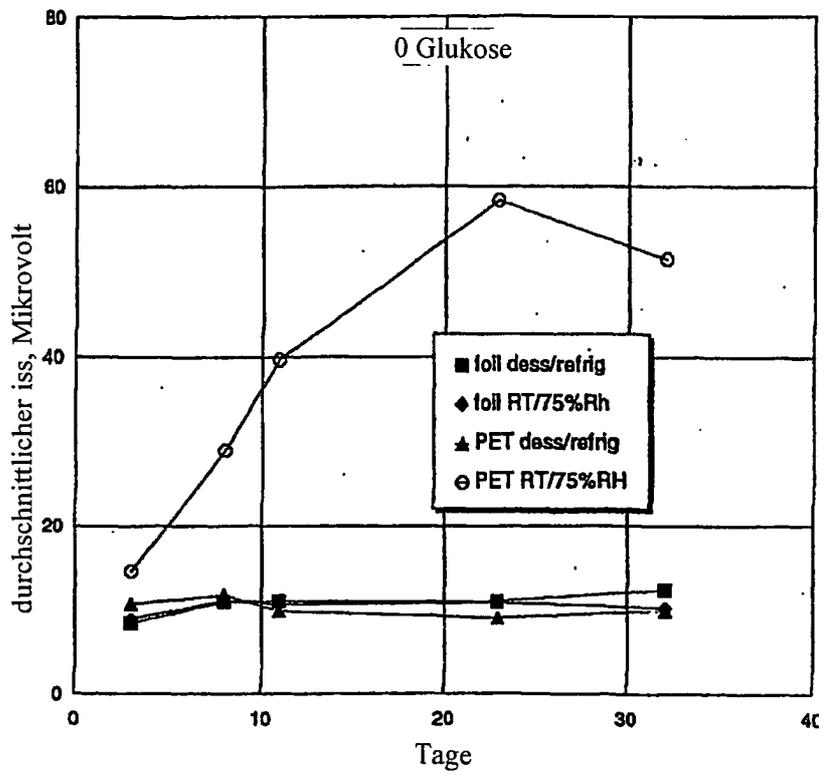
Figur 3



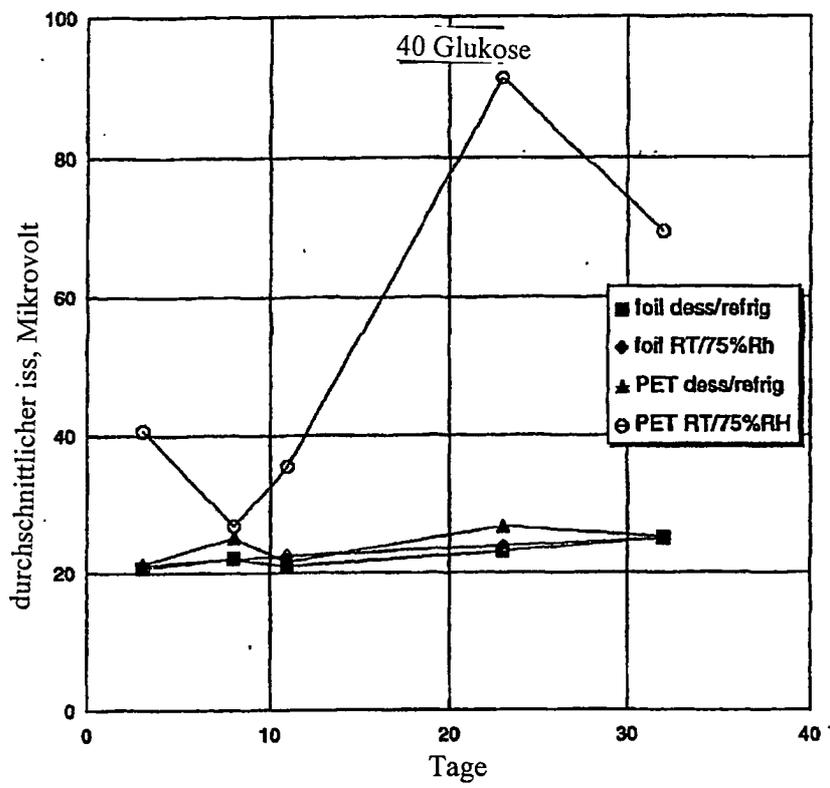
Figur 4a



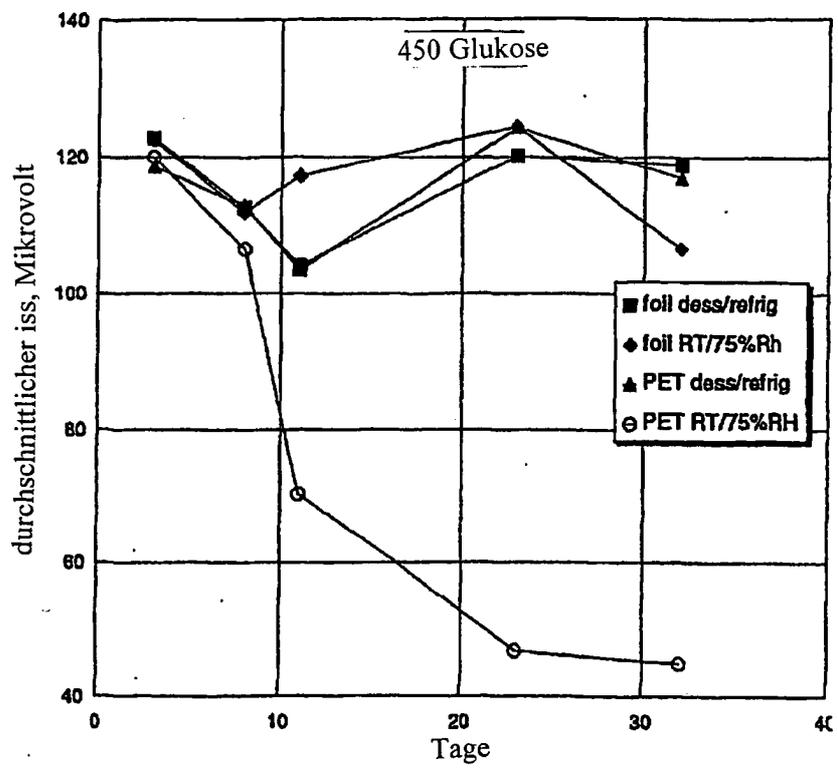
Figur 4b



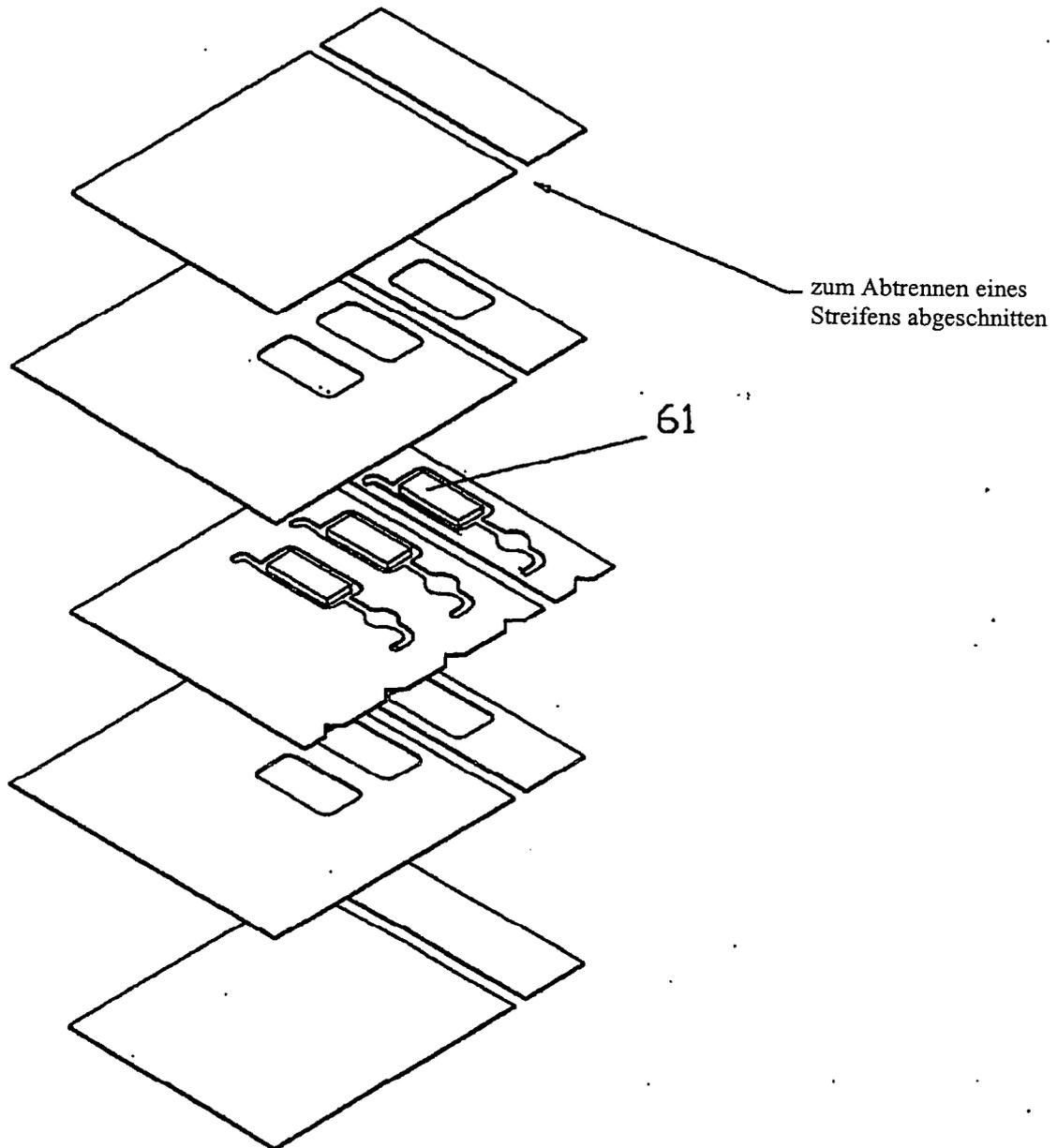
Figur 5a



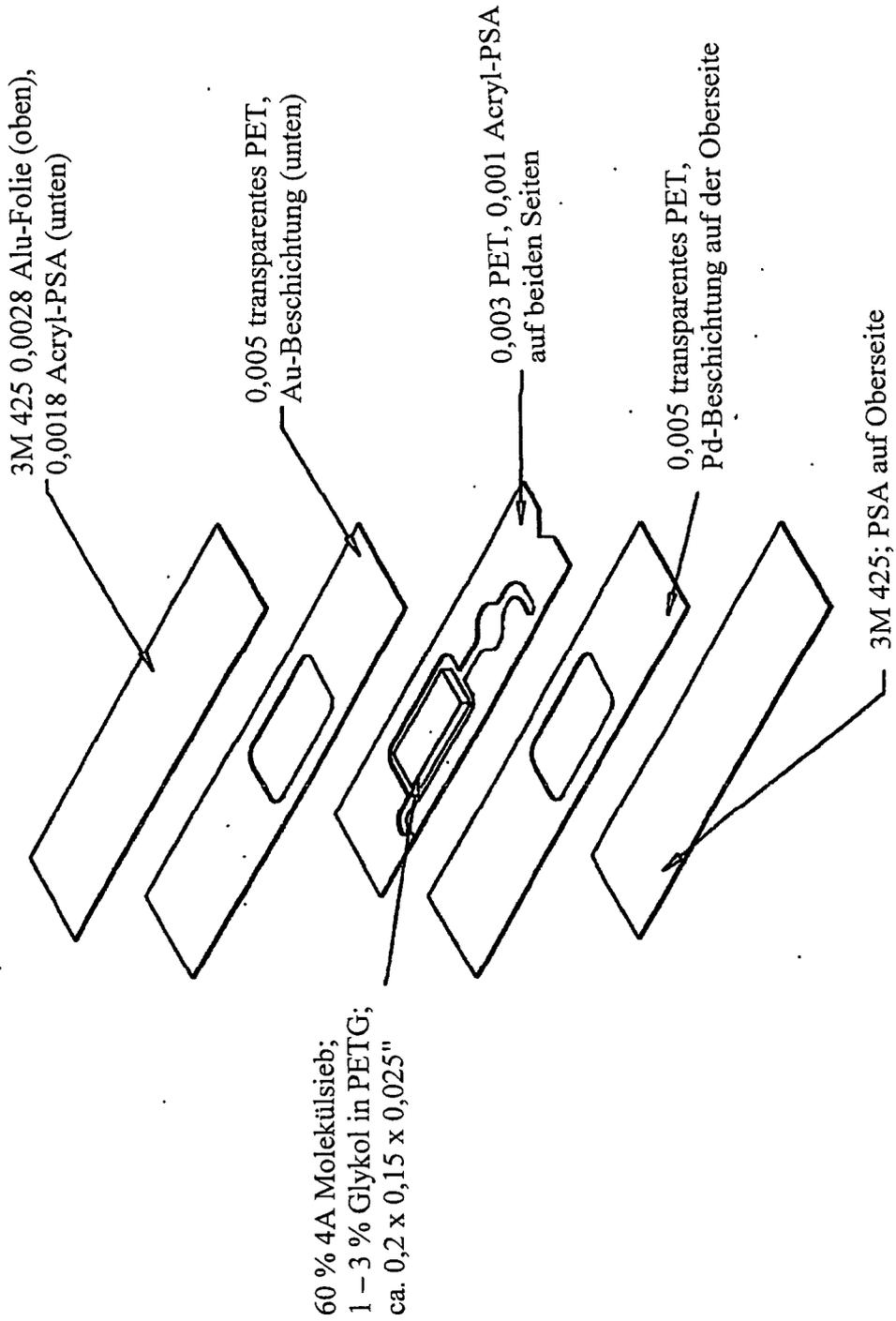
Figur 5b



Figur 5c

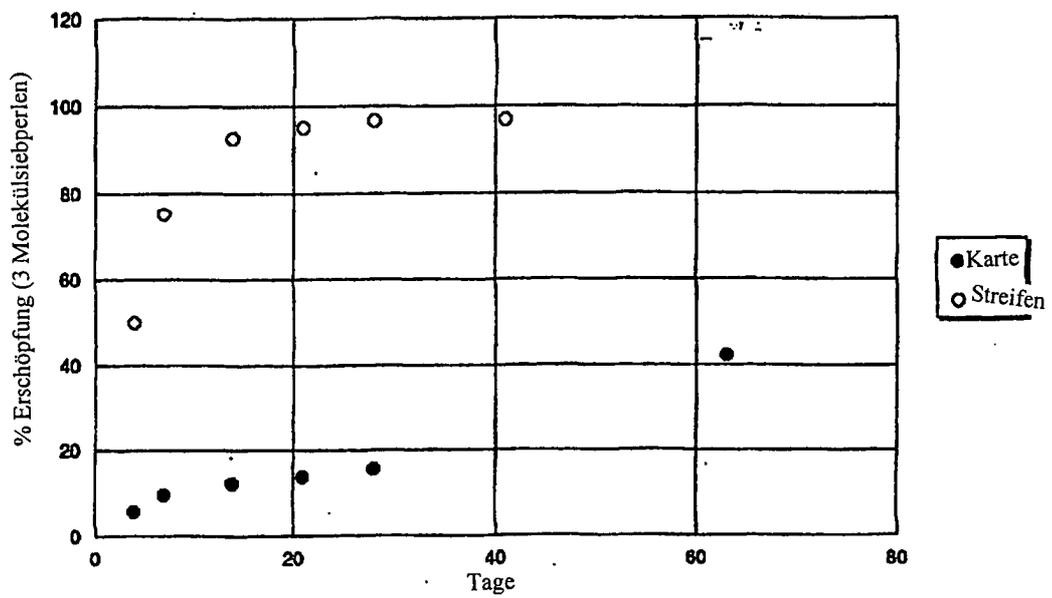


Figur 6a

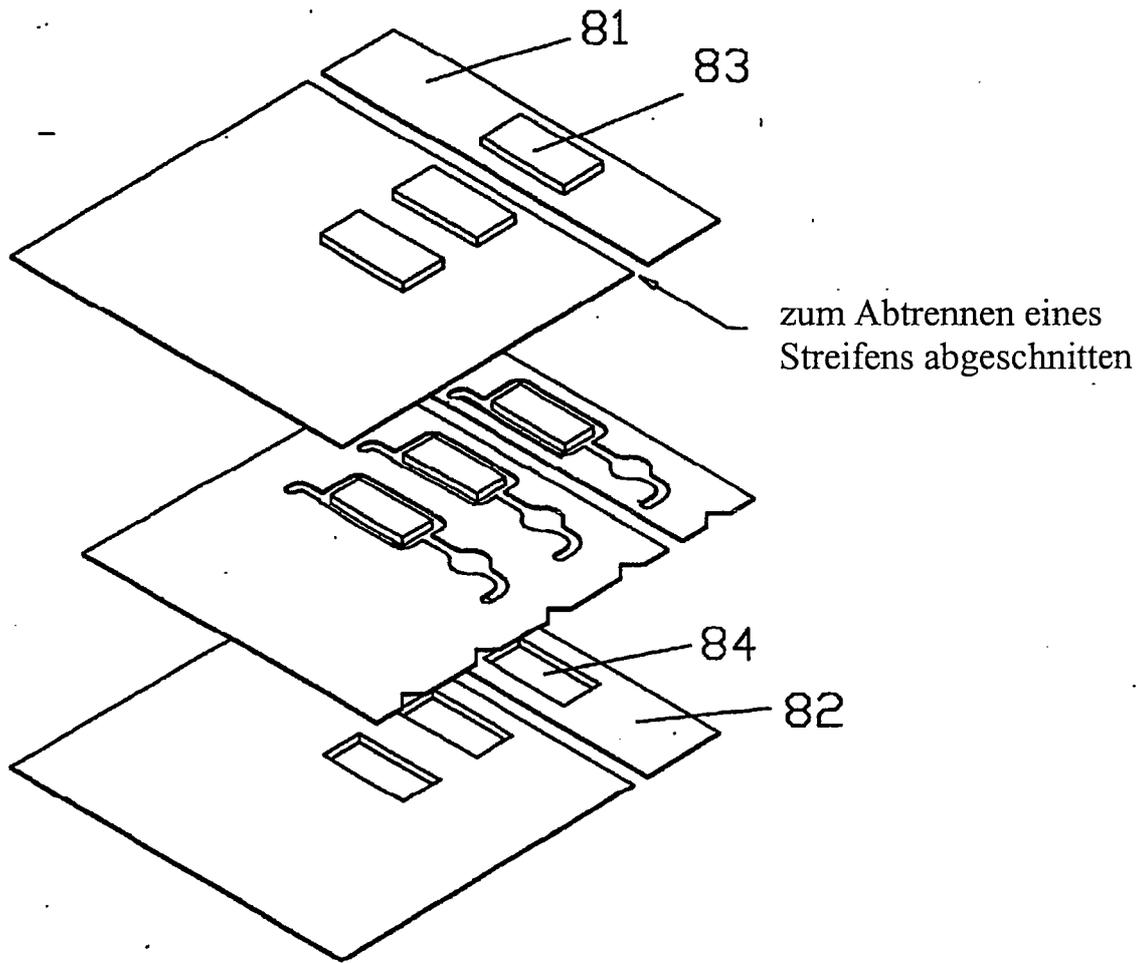


Figur 6b

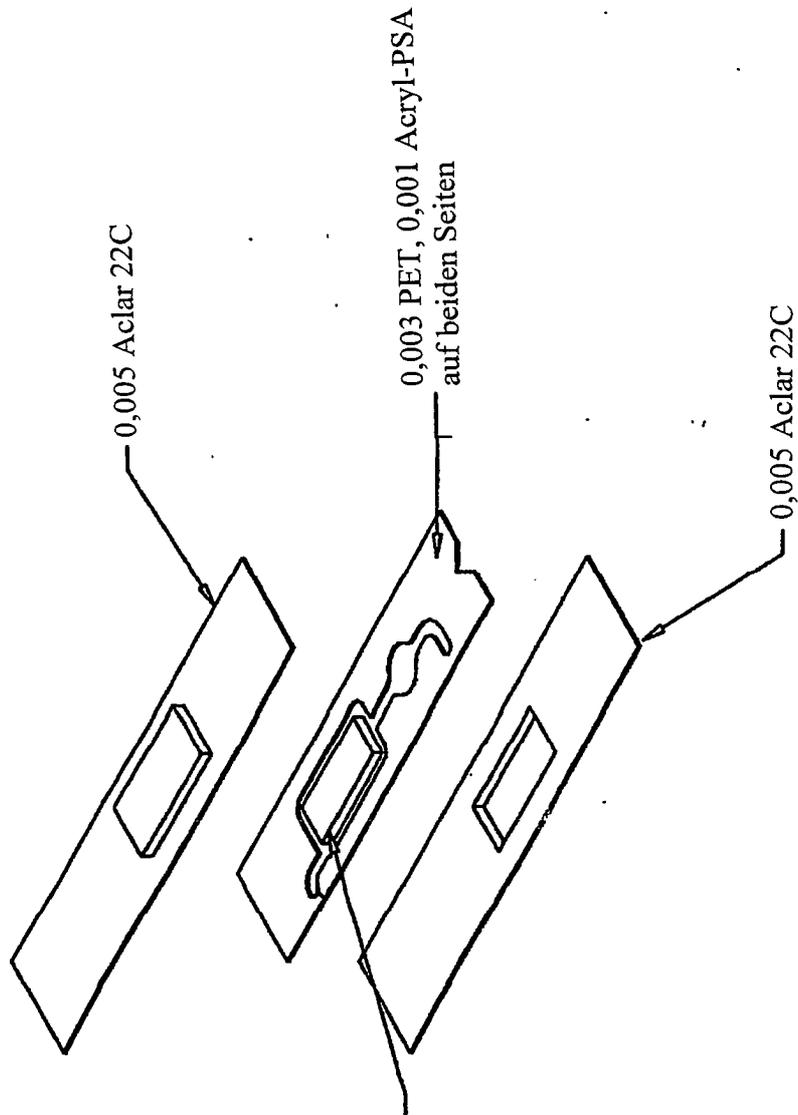
Erschöpfung von Trockenmittel: Aluminiumfolienkarten und -streifen
3 Molekülsiebperlen pro Streifen (ca. 4,5 mg H₂O-Aufnahmevermögen)



Figur 7

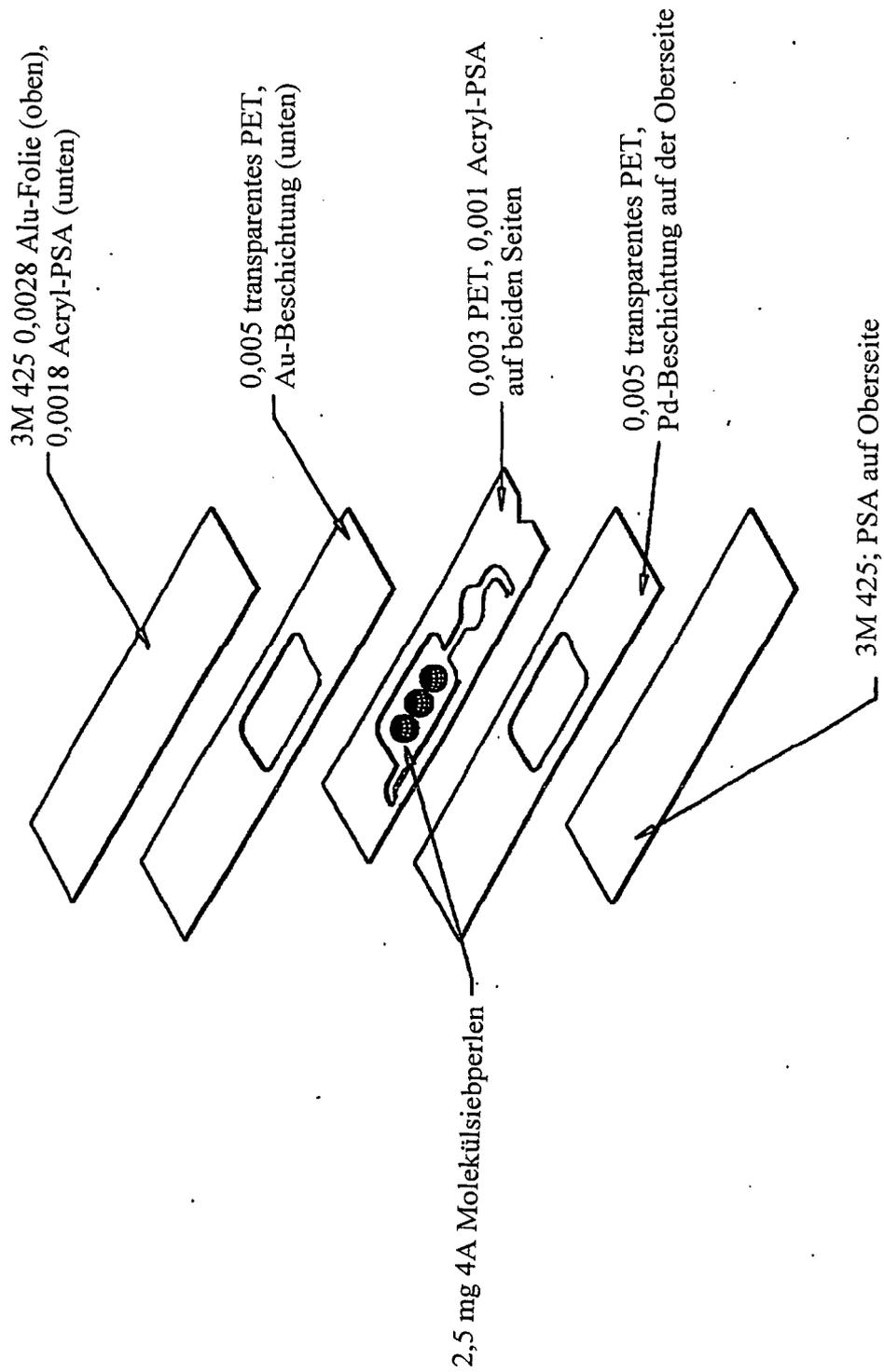


Figur 8a

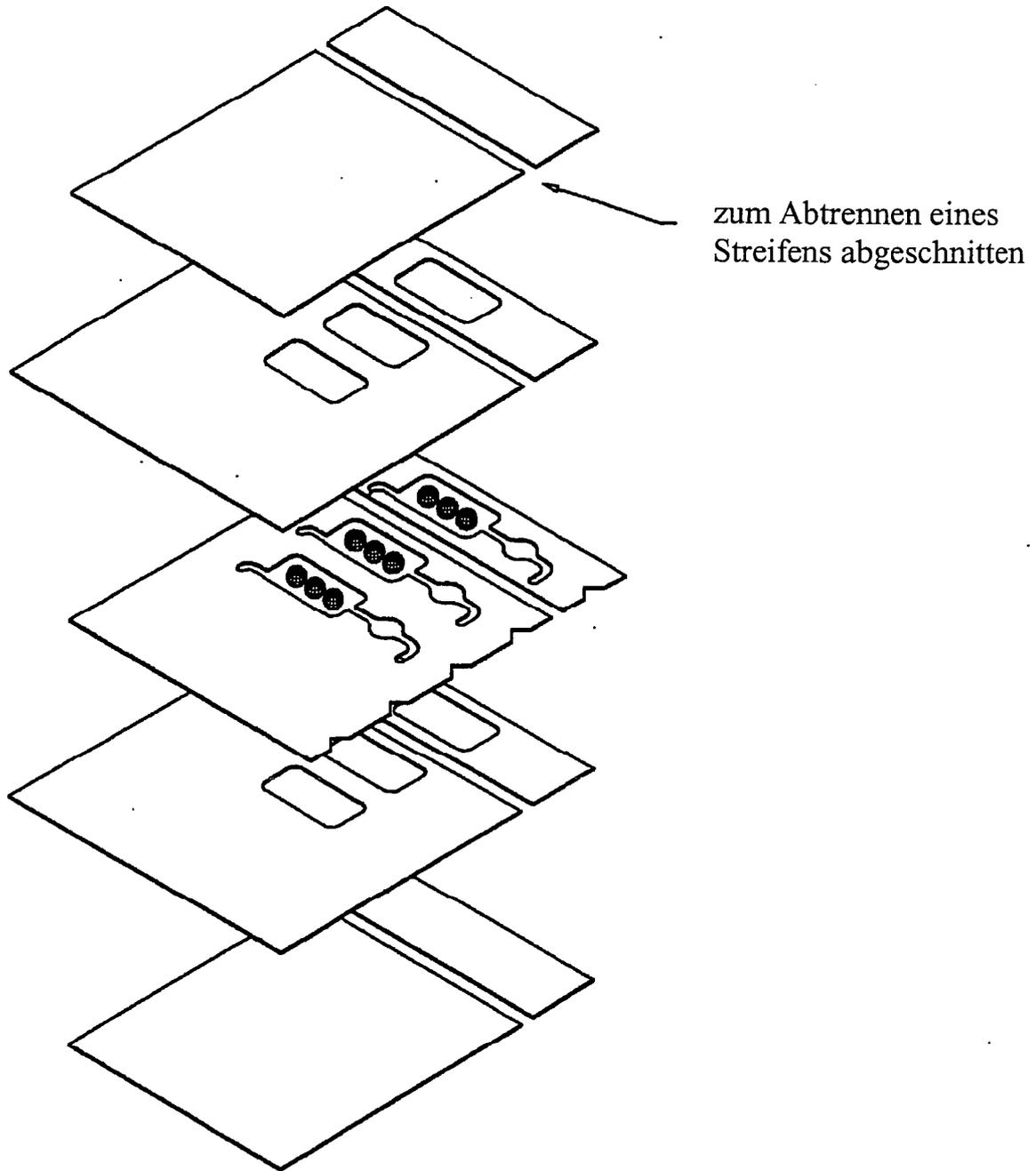


60 % 4A Molekülsieb, 1 - 3 % Glykol
in PETG; ca. 0,24 x 0,15 x 0,025"

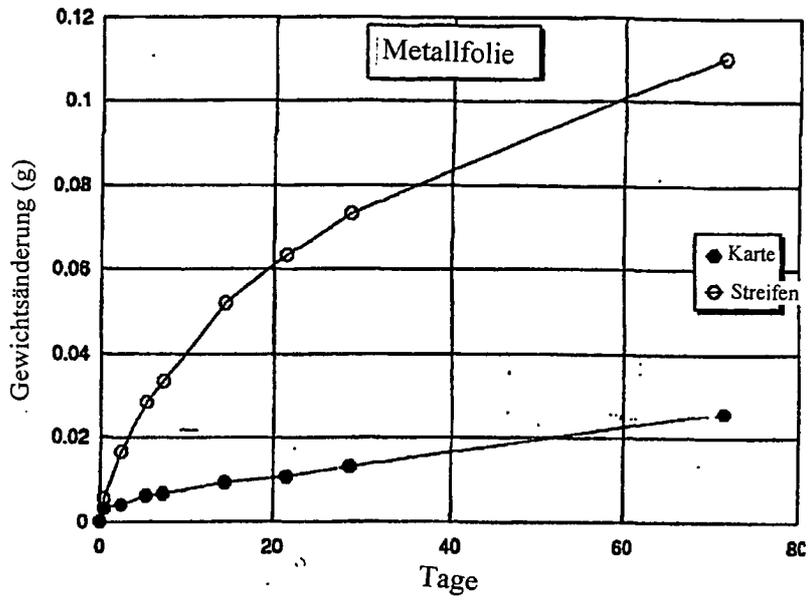
figur 8b



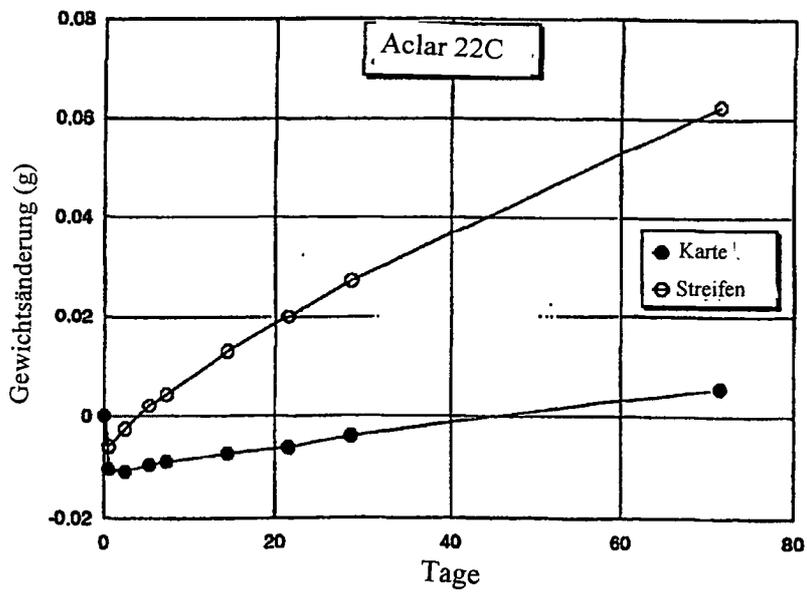
Figur 9b



Figur 9a



Figur 10a



Figur 10b