



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

211 636

Int.Cl.³

3(51)

G 01 N 27/30

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP G 01 N/ 2534 970
(31) 131.655/82

(22) 28.07.83
(32) 28.07.82

(44) 18.07.84
(33) JP

(71) siehe (73)
(72) KAWAI, YOSHIO; ITO, KANAME, PROF.; JP;
(73) KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA; TOKYO, JP

(34) MEMBRAN ZUM REGULIEREN DER PERMEATION VON GLUKOSE

(57) Die Membran zum Regulieren der Permeation von Glukose, welche Membran zum Einbauen in einen Glukose-Sensor vom Enzym-Elektroden-Typ vorgesehen ist, um erhöhte Glukosekonzentration zu messen, ist gekennzeichnet durch ein poröses hydrophobes Material, dessen Poren einen Durchmesser im Bereich zwischen 10 bis 100 Mikrometer aufweisen, und deren Dichte in der Oberfläche der Membran 10 bis 10000 Poren/cm² beträgt. Es ist von Vorteil, wenn das hydrophobe Material ein Film aus Polytetrafluoräthylen oder Polyäthylen oder Polypropylen oder Poly(vinylidenfluorid) mit einer Porosität von 25 bis 60 % ist.

Berlin, 30. 1. 1984

62 800 17

Membran zum Regulieren der Permeation von Glukose

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine zum Befestigen in einem Glukose-Sensor des Enzym-Elektroden-Typs vorgesehene Membran zum Regulieren der Permeation von Glukose.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Ein Glukose-Sensor zum Bestimmen der Glukose in einer Probe unter Verwendung einer Membran, in die Glukoseoxydase (im folgenden kurz GOD genannt) eingebracht ist, um die Glukose durch den in der Probe gelösten Sauerstoff zu binden, ist allgemein bekannt. Das Prinzip der Messung von Glukose in diesem Glukose-Sensor beruht auf der folgenden Reaktion:



Dementsprechend wird die Konzentration von Glukose in der Flüssigkeitsprobe (beispielsweise in einer Blutprobe) indirekt bestimmt, durch die Messung der Sauerstoffkonzentration in der Probe oder der Konzentration des Wasserstoffsuperoxyds, das bei der Oxydation der Glukose durch den in der Probe gelösten Sauerstoff in Gegenwart von GOD gebildet wird. Wie aus der oben angegebenen Formel klar ersichtlich ist, wird die obere Grenze der bestimmbareren Glukosekonzentration vom Betrag des in der Probe gelösten Sauerstoffs bestimmt, und es war bisher unmöglich, eine Glukosekonzentration zu messen, die größer war als die der höchsten Konzentration des gelösten Sauerstoffs entsprechende Konzentration, solange ein gebräuchlicher Glukose-Sensor, der eine Membran mit eingebrachtem GOD aufweist, die dicht an einer

Sensor-Membran für gelösten Sauerstoff angelegt ist, verwendet wurde. Es war darum bisher erforderlich, zum Messen von Glukose mit hoher Konzentration in einer Probe, beispielsweise der Blutprobe eines an Diabetes melitus oder anderen Krankheiten leidenden Patienten, von außen Sauerstoff zuzuleiten oder die Blutprobe zu verdünnen, was zu erheblichen Nachteilen führte.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, den hohen Aufwand und die Nachteile bezüglich der Genauigkeit zu vermeiden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Glukose-Sensor zu entwickeln, der auf hohe Glukosekonzentration in flüssigen Proben, insbesondere in Blutproben, anspricht und Informationen darüber liefert.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst mit einer Membran, die zum Befestigen an einem Glukose-Sensor des Enzym-Elektroden-Typs vorgesehen und zum Regeln der Permeation von Glukose geeignet ist und dazu aus einem porösen, hydrophoben Material besteht, das die Permeation von in der Probe gelöstem Sauerstoff ermöglicht und das mit Poren von 10 bis 100 Mikrometer Durchmesser perforiert ist, wobei die Anzahl der Poren auf der Oberfläche 10 bis 10'000 Poren/cm² beträgt.

Durch die Anordnung dieser erfindungsgemäßen Membran zum Regulieren der Permeation von Glukose in einem gebräuchlichen Glukose-Sensor wird ermöglicht, eine hohe Glukosekonzentra-

tion in einer Probe zu bestimmen, ohne die Probe einer besonderen Behandlung, beispielsweise Verdünnung oder Zuführung von Sauerstoff, zu unterwerfen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Membran wird vorzugsweise ein Film aus Polytetrafluoräthylen, Polyäthylen, Polypropylen und Poly(Vinylidenfluorid) mit Mikroporen von weniger als 0,5 Mikrometer und einer Porosität von 25 bis 60 % verwendet.

Die Größe der Poren kann entsprechend dem verwendeten Material und der Dicke der Membran und/oder dem Konzentrationsbereich der Glukose in der Probe mit einem mittleren Durchmesser im Bereich zwischen 10 und 100 Mikrometer gewählt werden. Die Glukosemoleküle permeieren fast nicht durch eine Membran mit Poren, deren mittlerer Durchmesser weniger als 10 Mikrometer beträgt, während eine Membran, deren Poren einen Durchmesser von mehr als 100 Mikrometer aufweisen, die Permeation der Glukose nicht regulieren kann. Die Form des Porenquerschnitts ist vorzugsweise kreisförmig, obwohl sie die Regulierung der Permeation nicht merklich beeinflusst. Die Anzahl der Poren auf der Oberfläche der erfindungsgemäßen Membran beträgt 10 bis 10'000 Poren/cm² und kann, entsprechend der Konzentration der Glukose in der Probe gewählt werden, wobei die Porenanzahl bei einer geringen Glukosekonzentration in der Probe vorzugsweise größer und bei hoher Glukosekonzentration vorzugsweise kleiner ist.

Vom Gesichtspunkt der Meßgenauigkeit und der Ansprechzeit ist ein gleichmäßiger Abstand zwischen den Poren anzustreben.

Die erfindungsgemäße Membran ist von Natur aus für Sauerstoff

permeabel und wird bis zu einem gewissen Ausmaß durch die in der Oberfläche vorhandenen Poren auch für die Glukose permeabel.

Wenn die erfindungsgemäße Membran von einer Membran, in die GOD eingebaut ist (und die im folgenden als GOD-enthaltende Membran bezeichnet wird) eines der gebräuchlichen Glukose-Sensoren des Enzym-Elektrode-Typs (der eine Sauerstoffelektrode des Clark-Typs oder modifizierten Clark-Typs enthält) angeordnet wird, vermag der solcherart modifizierte Sensor hohe Glukosekonzentrationen in einer Probe zu messen, ohne daß die Probe verdünnt oder zusätzlicher Sauerstoff einge-
leitet wird.

Es ist auch möglich, zwei oder mehr der erfindungsgemäßen Membranen, nachdem diese laminiert oder zusammengeklebt wurden, in den Glukose-Sensor einzubauen.

Ausführungsbeispiel

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung mit Hilfe der Figur an einem Beispiel näher erläutert.

Die Figur zeigt auf der Abszisse die bekannte Glukosekonzentration einer physiologischen Salzlösung und längs der Ordinate das Ausgangssignal des Glukose-Sensors. Die Kurven I und II entsprechen Messungen mit erfindungsgemäßen Membranen, die Kurve III entspricht einer Messung ohne die erfindungsgemäße Membran.

Zwei erfindungsgemäße Membranen A und B wurden hergestellt durch Durchlöchern je eines Polypropylenfilms mit Poren von

50 bis 100 Mikrometer Durchmesser und einem Mittelpunktabstand von 0,5 mm (Membran A) bzw. 1,0 mm (Membran B). Die beiden Membranen wurden in einem gebräuchlichen Glukose-Sensor, der eine Sauerstoffelektrode des Clark-Typs enthielt, eingebaut. Bei der nachfolgenden Verwendung des solcherart modifizierten Sensors wurde dessen Ausgangssignal für eine Serie wässriger, physiologischer Salzlösungen, in denen eine bekannte Menge Glukose gelöst war, bestimmt.

Die Ergebnisse sind als Kurven I bzw. II in der Figur gezeigt.

Vergleichsbeispiel

Es wurde das Ausgangssignal des gleichen Sensors wie im vorstehenden Beispiel, aber ohne die Verwendung einer der erfindungsgemäßen Membranen A oder B bestimmt. Dazu wurden die gleichen wässrigen, physiologischen Salzlösungen, in denen bekannte Mengen Glukose gelöst waren, verwendet. Die Ergebnisse sind als Kurve III in der Figur gezeigt.

Wie aus der Figur zu erkennen ist, zeigen die Ausgangssignale des Sensors bei der zusätzlichen Verwendung der erfindungsgemäßen Membranen A und B eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit der Glukosekonzentration in den wässrigen, physiologischen Salzlösungen, und zwar in einem Konzentrationsbereich zwischen 0 bis 700 mg/dl, während die Ausgangssignale des gebräuchlichen Glukose-Sensors ohne die erfindungsgemäßen Membranen im Bereich über 300 mg/dl der Glukosekonzentration nicht mehr entsprechen.

Wie oben aufgezeigt werden konnte, ermöglicht die Verwendung

- 6 -

der erfindungsgemäßen Membran in einem gebräuchlichen Glukose-Sensor, der eine Sauerstoffelektrode des Clark-Typs enthält, hohe Konzentrationen der Glukose in wässrigen, physiologischen Salzlösungen zu bestimmen.

Erfindungsanspruch

1. Membran zum Regulieren der Permeation von Glukose, gekennzeichnet durch ein poröses hydrophobes Material, dessen Poren einen Durchmesser im Bereich zwischen 10 bis 100 Mikrometer aufweisen, und deren Dichte in der Oberfläche der Membran 10 bis 10'000 Poren/cm² beträgt.
2. Membran nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das hydrophobe Material ein Film aus Polytetrafluoräthylen oder Polyäthylen oder Polypropylen oder Poly(vinylidenfluorid) mit einer Porosität von 25 bis 60 % ist.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

