

19



Octrooiraad
Nederland

11 Publikatienummer: 9200207

12 A TERINZAGELEGGING

21 Aanvraagnummer: 9200207

22 Indieningsdatum: 05.02.92

51 Int.Cl.5:
A61B 5/00, A61M 25/00,
G08C 17/00, G08B 13/24,
G06K 7/12//G06K 19/02

43 Ter inzage gelegd:
01.09.93 I.E. 93/17

71 Aanvrager(s):
N.V. Nederlandsche Apparatenfabriek 'Nedap',
Postbus 6 te 7140 AA Groenlo

72 Uitvinder(s):
Johannes Harm Lukas Hogen Esch te Aalten

74 Gemachtigde:
Geen

54 **Implanteerbare biomedische sensorinrichting, in het bijzonder voor meting van de glucoseconcentratie**

57 **Implanteerbare biomedische sensorinrichting voor het in vivo meten van de aanwezigheid en/of concentratie van fysiologische stoffen, zoals de glucoseconcentratie in het menselijk of dierlijk lichaam. Een in een gesloten huis van biocompatibel materiaal geplaatste geminiaturiseerde elektronische responder, die in een elektromagnetisch ondervragingsveld contactloos binair gecodeerde informatie kan uitwisselen met een zend/ontvanger, is voorzien van door de wand van het huis gevoerde elektrische verbindingen, die buiten het huis ten minste een werkelektrode en een tegenelektrode en bij voorkeur eveneens een referentie-elektrode vormen. De werkelektrode omvat een membraan met zich dwars op het oppervlak daarvan uitstrekkende holle vezels, waarvan de binnenwanden bekleed zijn met een geleidende polymeer en waarin zich een redoxenzym bevindt. Eén uiteinde van de holle vezels is in elektrisch contact met een verwerkingsinrichting, die de door de werkelektrode in bedrijf verschaften signalen omzet in binaire signalen.**

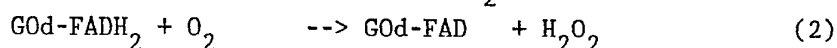
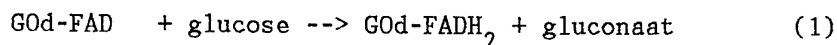
NL A 9200207

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Implanteerbare biomedische sensorinrichting, in het bijzonder voor meting van de glucoseconcentratie.

De uitvinding heeft betrekking op een implanteerbare biomedische sensorinrichting voor het in vivo meten van de aanwezigheid en/of concentratie van fysiologische stoffen, in het bijzonder de glucoseconcentratie, in het menselijk of dierlijk lichaam.

- 5 De traditionele glucose sensoren zijn gebaseerd op oxidatie van glucose door zuurstof in aanwezigheid van het redoxenzym glucose oxidase (GOD). Het flavine adenine dinucleotide (FAD) centrum van glucose oxidase wordt door glucose gereduceerd tot FADH (reactie 1). De regeneratie van het enzym vindt plaats door reductie van zuurstof
10 tot waterstofperoxide (reactie 2).

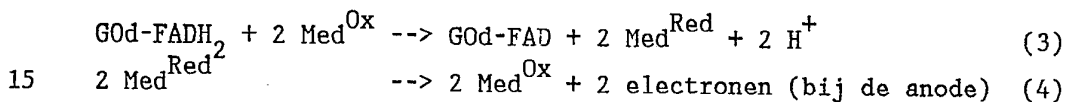


- Het enzym glucose oxidase is hierbij geïmmobiliseerd in gels of membranen, die een electrode bedekken. Het glucosegehalte wordt indirect bepaald op één van de volgende manieren:
15

1. Detectie van de zuurstofafname met een Clark zuurstofelectrode.
Een groot nadeel hierbij is de gevoeligheid voor de zuurstofspanning van de omgeving.
2. Detectie van de waterstofperoxide-productie met een waterstofperoxide electrode.
20 Een bezwaar van deze techniek is, dat waterstofperoxide het redoxenzym degradeert. Een ander bezwaar is het hoge voltage dat

moet worden toegepast, waardoor de sensor gevoelig wordt voor andere electro-actieve componenten (bijvoorbeeld ascorbinezuur), die aanwezig zijn in biologische vloeistoffen. Hierin is ook vaak het waterstofperoxide afbrekende enzym catalase aanwezig.

5 In een tweede generatie glucose sensoren worden mediators (ferroceen en derivaten) toegepast, die de electronenoverdracht tussen het redoxenzym en de electrode verzorgen. Het voordeel van het gebruik van mediators is, dat er bij een relatief lage spanning van bijvoorbeeld 350 mV in plaats van 800 mV kan worden gemeten. Hierdoor
10 dragen nevenreacties verminderd bij tot de totale gemeten stroom. De regeneratie van het gereduceerde flavine in glucose oxidase vindt plaats door reductie van de mediator (reactie 3). De gereduceerde mediator wordt vervolgens electrochemisch geoxideerd (reactie 4).



Sensoren, die gebaseerd zijn op dit principe, hebben als nadeel, dat de mediator uit het systeem verdwijnt. Bovendien zijn toepasbare mediators vaak toxisch, waardoor in vivo meten onmogelijk wordt. Recent is door TNO en de Katholieke Universiteit Nijmegen een derde
20 generatie glucose sensor ontwikkeld, waarbij een directe electronenoverdracht plaatsvindt tussen het redoxenzym en een electrode via een geleidend polymeer. De basis van de sensor is een filtratiemembraan met cilindrische poriën (Cyclopore, poriediameter 600 nm). Door een speciaal ontwikkeld polymerisatieproces worden de poriën
25 van het membraan bekleed met poly-pyrrool, zodat holle vezels van geleidend polymeer loodrecht door het membraan lopen en in contact staan met de meetvloeistof. Het glucose oxidase is geïmmobiliseerd in de vezels, waarbij er directe electronenoverdracht tussen redoxenzym en polymeer mogelijk is. De positie van het enzym in de poriën
30 zorgt er tevens voor, dat het enzym wordt beschermd tegen omgevings-

invloeden, zodat het zijn actieve structuur kan behouden.

Nadat het enzym een molecuul glucose heeft geoxideerd (reactie 1), kan het gereduceerde enzym gere-oxideerd worden door electronen aan het geleidende polymeer over te dragen.

5 Bij proefnemingen in vitro is gebleken, dat met een sensor op basis van een membraan met holle vezels, waarin zich het redoxenzym bevindt en waarvan de wanden bekleed zijn met poly-pyrrool, welk membraan voorts aan één zijde is voorzien van een laagje platina, dat als electrode dient, gedurende lange tijd continu nauwkeurig gluco-
10 seconcentraties gemeten kunnen worden, zonder dat de gevoeligheid afneemt. Een dergelijke glucose sensor is onafhankelijk van de zuurstofconcentratie en is ongevoelig voor stoffen als fructose, citraet, lactaat, pyruvaat, ureum en ureumzuur.

De uitvinding beoogt een implanteerbare, contactloos, uitleesbare
15 glucose sensorinrichting ter beschikking te stellen, die gebruik maakt van een sensor van de derde generatie als hierboven omschreven. Hiertoe wordt volgens de uitvinding een implanteerbare biomedische sensorinrichting van de boven beschreven soort gekenmerkt door een geminiaturiseerde elektronische responder, die in een elec-
20 tromagnetisch ondervragingsveld contactloos binair gecodeerde informatie kan uitwisselen met een zend/ontvanger, welke responder in een gesloten huis van biocompatibel materiaal is geplaatst; en door tenminste twee, maar bij voorkeur drie, door de wand van het huis gevoerde elektrische verbindingen, die buiten het huis elektroden vormen, die tenminste een werkelectrode en een tegen electrode omvat-
25 ten, waarbij de werkelectrode een membraan omvat, met zich dwars op het oppervlak daarvan uitstreckende holle vezels, waarvan de binnenwanden bekleed zijn met een geleidende polymeer en waarin zich een redoxenzym bevindt, waarbij de holle vezels aan één uiteinde in
30 contact zijn met de bijbehorende elektrische verbinding en waarbij die elektrische verbinding is gekoppeld met een verwerkingsinrichting die de door de werkelectrode in bedrijf verschaftte signalen ontvangt en omzet in binaire signalen. Teneinde een constante span-

9200207

ning mogelijk te maken tussen de vloeistof en de werkelectrode wordt bij voorkeur een derde, bijvoorbeeld Ag/AgCl referentie-electrode aangebracht.

Opgemerkt wordt, dat implanteerbare elektronische responders op
5 zichzelf reeds bekend zijn. Zo is bijvoorbeeld in de Nederlandse octrooiaanvraag 8701541 de toepassing van een implanteerbare res-
ponder voor de identificatie van vee beschreven. Ook worden implan-
teerbare responders in de praktijk reeds toegepast voor de identi-
ficatie van runderen en varkens. De bekende implanteerbare respon-
10 ders zijn in een aan de uiteinden dicht gesmolten glazen buisje
geplaatst en omvatten een resonantiekering, waarvan de spoel althans
deels tevens een antenne vormt voor het opvangen van een door een
zender of een zend/ontvanger opgewekt electromagnetisch ondervra-
gingsveld. Het ondervragingsveld kan de resonantiekering in resonan-
15 tie brengen en de over de resonantiekering gevormde wisselspanning
wordt na gelijkrichting gebruikt als voedingsspanning voor de digi-
tale circuits van de responder. De digitale circuits omvatten een
codesignaalgenerator en kunnen voorts een klokpulsvormer omvatten.
De klokpulsen kunnen echter ook direct van de toppen van de wissel-
20 spanning over de resonantiekering worden afgeleid. De codesignaal-
generator genereert na ontvangst van voedingsspanning en klokpulsen
een binair codesignaal, dat wordt gebruikt om een schakelorgaan,
bijvoorbeeld een transistor te besturen. Het schakelorgaan is ver-
bonden met de resonantiekering en kan in het ritme van het binaire
25 codesignaal de resonantiefrequentie en/of de demping van de resonan-
tiekering moduleren. Deze modulatie kan door een zend/ontvanger, of
door een afzonderlijke ontvanger worden gedetecteerd. Deze technie-
ken zijn op zichzelf bekend. Een voorbeeld van een geschikte respon-
der is beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4196418, dat
30 wordt geacht hier als referentie te zijn geïncorporeerd.

In het volgende zal de uitvinding nader worden beschreven met ver-
wijzing naar de bijgevoegde tekening van een uitvoeringsvoorbeeld.

Figuur 1 toont schematisch en vergroot een voorbeeld van een implan-
teerbare sensorinrichting volgens de uitvinding;

Figuur 2 toont schematisch nog sterker vergroot een deel van de
sensorinrichting van figuur 1;

5 Figuur 3 toont een voorbeeld van een electricch blokschema van een
sensorinrichting volgens de uitvinding.

Figuur 1 toont schematisch een voorbeeld van een implan-
teerbare sensorinrichting 1 volgens de uitvinding. De sensorinrichting omvat
een capsule 2, die in het getoonde voorbeeld bestaat uit een glazen
10 buisje, dat aan beide uiteinden is dichtgesmolten. Elk ander biocom-
patibel en blijvend vloeistofdicht materiaal is echter bruikbaar.
Ook kan een andere vorm dan een buisvorm worden toegepast. Bij toe-
passing van een buisvorm kan echter het implanteren tamelijk eenvoud-
dig geschieden middels een holle naald.

15 In de capsule bevindt zich het electronische circuit 3 van de res-
ponder. Het electronische circuit is via een aantal electriche ver-
bindingen verbonden met zich buiten de capsule bevindende electro-
den. In het getoonde voorbeeld zijn drie verbindingen 4,5 en 6 toe-
gepast met bijbehorende electroden 7, 8 en 9. In het getoonde voor-
20 beeld steken de electroden 7, 8 en 9 uit het uiteinde van de capsu-
le.

De electrode 8 is de tegenelectrode, die van een geschikt edelmetaal
zoals bijvoorbeeld platina vervaardigd kan zijn, of met een derge-
lijk metaal kan zijn bedekt. Electrode 9 is een Ag/AgCl referentie
25 electrode die zorgt voor een constante spanning tussen de werkelec-
trode en de vloeistof.

De werkelectrode 10 is een samengestelde electrode, die een membraan
omvat dat cilindrische poriën heeft. Een geschikt membraan is bij-
voorbeeld het onder de naam Cyclopore verkrijgbare membraan. De po-
30 riediameter kan bijvoorbeeld 600 nm zijn. De poriën vormen holle
vezels die zich dwars op de membraanoppervlakken uitstrekken.

Ter bescherming van de punt van de werkelectrode kan een hoesje 12
worden aangebracht van een daartoe geschikt biocompatibel kunststof-
materiaal.

Het oppervlak van de werkelectrode is meer in detail getoond in figuur 2. De wanden van de holle vezels 14 zijn met een electrisch geleidende polymeerlaag 15 van bijvoorbeeld poly-pyrrool bekleed. In de poriën is het redoxenzym glucose oxidase geïmmobiliseerd, zoals
5 bij 16 aangegeven, zodat directe electronenoverdracht tussen het redoxenzym en de polymeerlaag mogelijk is. Het enzym is in de poriën beschermd tegen omgevingsinvloeden, doch staat wel in verbinding met de lichaamsvloei-
stoffen 17, die zich rondom de sensorinrichting bevinden.

10 Opgemerkt wordt, dat uit de literatuur reeds bekend is, dat tussen de glucoseconcentratie in de bloedbaan en de glucoseconcentratie in het weefsel een duidelijk relatie bestaat. Meting van de glucoseconcentratie met behulp van een in het weefsel geïmplanteerde sensorinrichting is derhalve equivalent aan meting direct in de bloedbaan.

15 De holle vezels van het membraan 13 zijn aan één zijde van het membraan verbonden met de kern 7 van de werkelectrode. Hiertoe is op die zijde van het membraan een geleidende laag 18 aangebracht. De geleidende laag 18 kan bijvoorbeeld bestaan uit een dun laagje platina van een geschikte dikte. De dikte van het laagje platina is
20 niet kritisch en kan bijvoorbeeld tussen 50 en 400 nm liggen. Het laagje platina staat direct of indirect electrisch in verbinding met de kern 7 van de werkelectrode, die afgedicht door de wand van de capsule 2 is gevoerd. Het laagje platina kan bijvoorbeeld door sputteren worden aangebracht op het membraan.

25 Teneinde de biocompatibiliteit van de sensorinrichting te verbeteren, kan de zijde van het membraan, die met de lichaamsvloei-
stoffen in aanraking komt, voorzien worden van een laagje 19 van een geschikt metaal of een geschikte kunststof, zoals bijvoorbeeld hoge
30 dichtheid polymelkzuren. Indien een metaallaagje wordt toegepast, kan dit bijvoorbeeld een platinalaagje zijn, dat door sputteren is opgebrachte. Gebleken is, dat bij een gesputterde laag van 100 nm dik het membraan nog voldoende poreus blijft om de gewenste interactie tussen de glucose en het redoxenzym mogelijk te maken. Ook kan

bijvoorbeeld titanium worden toegepast in plaats van platina.

Een voordeel van een metalen afdeklaag is, dat deze tevens met de tegen-electrode 7 verbonden kan worden, teneinde het gewenste potentiaalverschil over het membraan te realiseren.

- 5 Een potentiaalverschil van 0,35 V verschaft goede resultaten. Bij een contactoppervlak tussen membraan en vloeistof van slechts 15 mm² en een potentiaalverschil van 0,35 V worden stromen in de orde van 100-1000 nA gemeten. Dit betekent, dat het contactoppervlak en/of het potentiaalverschil nog verder verkleind kunnen worden. Gebleken
- 10 is, dat de werking van een sensorinrichting als boven beschreven onafhankelijk is van de zuurstofconcentratie en ook van de aanwezigheid van fructose, citraat, lactaat, pyruvaat, glutathion, ureum en ureumzuur in mM concentraties. Ascorbinezuur kan echter wel het meetresultaat beïnvloeden. Dit probleem kan worden opgelost door te
- 15 meten bij een lager potentiaalverschil van bijvoorbeeld $\pm 0,20$ V en/of door toepassing van een de electrode 10 met het membraan 19 afdekkende permselectief membraan, dat het geladen ascorbinezuur niet, maar het neutrale glucosemolecuul en het oxidatieproduct van glucose (gluconolacton) wel doorlaat.
- 20 Als alternatief is het mogelijk te meten met twee electroden, waarvan er slechts één het redoxenzym bevat. De invloed van andere electro-actieve moleculen kan dan geëlimineerd worden en het verschil-signaal is dan eenduidig toe te schrijven aan de glucose.
- 25 Figuur 3 toont schematisch een respondercircuit 20 voor een sensorinrichting volgens de uitvinding. Het respondercircuit omvat een ingangskring 21 met een al dan niet met behulp van een condensator afgestemde spoel 22. De spoel 22 kan van een ferrietkern 11 zijn voorzien en vormt tevens een antenne. De ingangskring 21 is verbonden met gelijkrichtschakeling 24, die een bij voorkeur gestabiliseerde voedingsspanning vormt, uitgaande van de in de ingangskring
- 30 in bedrijf door een ondervragingsveld geïnduceerde spanning. De voedingsspanning wordt toegevoerd aan de diverse actieve componenten van het respondercircuit 20. Voorts wordt uitgaande van de voedings-

spanning de in bedrijf over het membraan in te stellen meetspanning gevormd, bijvoorbeeld met behulp van een zogenaamde potentiostaat 25.

Het respondercircuit kan voorts een klokpulsgenerator 26 omvatten, die klokpulsen voor de besturing van de digitale circuits kan verschaffen. Het is in beginsel ook mogelijk om de toppen van de in de ontvangkring geïnduceerde wisselspanning als kloksignalen te gebruiken. Indien het respondercircuit van een identificatiecode is voorzien, is deze opgeslagen in een geheugen 27. Het geheugen kan draadloos programmeerbaar zijn. In dat geval is tussen de ontvangkring en het geheugen nog een demulator verbonden, die in figuur 3 niet is getoond. Wel is een A/D-converter 28 getoond, die de door de werkelectrode 10 verschaft stroomsignalen ontvangt en omzet in de binaire signalen, die in het geheugen 27 of een deel daarvan kunnen worden opgeslagen. De uitgangssignalen van het geheugen worden in bedrijf toegevoerd aan een modulatieorgaan 23, dat bijvoorbeeld een schakelorgaan kan zijn, dat de elektrische eigenschappen van de ontvangkring en daardoor de energieabsorptie van de ontvangkring kan moduleren.

In plaats van het geheugen en de A/D-converter zou een microprocessor toegepast kunnen worden. De gemeten signalen worden bij voorkeur als binair signaal van 8 bits of meer weergegeven.

De elektrode 10 kan in beginsel op een gebogen oppervlak aan de uiteinden van de capsule of op een afgeplat gedeelte worden aangebracht, doch wordt bij voorkeur op een uitstekende electrodedeel 7 aangebracht.

Voorts is het beschreven respondercircuit een passief circuit, hetgeen betekent, dat de benodigde voedingsenergie aan het ondervragingsveld wordt onttrokken. Het is echter ook mogelijk in de capsule een batterij aan te brengen.

De sensorinrichting kan geactiveerd worden door een, bij voorkeur draagbaar uitgevoerde, zend/ontvanger in de nabijheid van de geïmplanteerde sensorinrichting te brengen een electromagnetisch onder-

vragingsveld op te wekken met een voor de desbetreffende sensorinrichting geschikte frequentie. Na te zijn geactiveerd, kan de sensorinrichting de glucoseconcentratie in het omringende weefsel meten middels de door de membraanelectrode 10 gegenereerde stroom. De

5 stroomsterkte wordt door de A/D-converter omgezet in een digitaal signaal, dat al dan niet samen met een binaire code wordt gebruikt om de energie-absorptie van de ontvangkring te moduleren. Deze modulatie wordt door de zend/ontvanger gedetecteerd en omgezet in een meetwaarde.

10 Indien de sensorinrichting een zogenaamde batterij omvat, zou het meetsignaal als alternatief, eventueel via een aparte antennespoel kunnen worden uitgezonden. Dit vergt echter een sensorinrichting met grotere afmetingen hetgeen bezwaarlijk kan zijn.

De door de zend/ontvanger gedetecteerde waarde van de glucoseconcentratie kan gebruikt worden om, indien nodig, een insulinepompje te

15 besturen. Indien een geïmplanteerd insulinepompje wordt toegepast, kan dit in beginsel weer draadloos met dezelfde zend/ontvanger of een speciale zender worden bekrachtigd.

Bij de meting wordt bij voorkeur gebruikt gemaakt van de chrono-am-

20 pero-metrietechniek. Volgens deze techniek wordt op een vooraf bepaald tijdstip na het optreden van een potentiaalsprong de dan heersende stroomsterkte gemeten. Dit tijdstip kan eerder liggen dan het moment waarop een stabiele eindtoestand is bereikt indien althans het verband tussen de meetwaarde op het gekozen tijdstip en de meet-

25 waarde in de stabiele eindtoestand bekend is.

In het geval van een meting van de glucoseconcentratie in het weefsel wordt na het inschakelen van de spanning de stroom in de werkelectrode gemeten op een tijdstip, dat halverwege het inschakelmoment en het moment waarop de stabiele eindtoestand is bereikt, ligt.

30 Dit is de zogenaamde halfwaardetijd $t_{\frac{1}{2}}$. De halfwaardetijd kan in de responder zelf, middels een geschikte tijdschakeling, bijvoorbeeld een schuifregister of een teller, zijn vastgelegd, of kan in de zend/ontvanger danwel door de gebruiker worden bepaald. Door deze

9200207

techniek is een snellere meetprocedure mogelijk en wordt bovendien het redoxenzym steeds slechts kort in de geactiveerde toestand gebracht. Verwacht wordt, dat deze techniek bijdraagt aan een lange levensduur van de sensorinrichting.

- 5 Opgemerkt wordt, dat na het voorgaande diverse modificaties voor de deskundige voor de hand liggen. Zo zijn diverse uitvoeringsvormen van het respondercircuit mogelijk. Ook kan op de beschreven wijze met een aangepast enzym de aanwezigheid en/of concentratie van andere stoffen bijvoorbeeld lactose in het menselijk of dierlijk lichaam
- 10 worden gemeten. Dergelijke modificaties worden geacht binnen het kader van de uitvinding te vallen.

CONCLUSIES

1. 5 Implanteerbare biomedische sensorinrichting voor het in vivo meten van de aanwezigheid en/of concentratie van fysiologische stoffen, in het bijzonder de glucoseconcentratie, in het menselijk of dierlijk lichaam, **gekenmerkt** door een geminiaturiseerde
10 electronische responder, die in een electromagnetisch ondervragingsveld contactloos binair gecodeerde informatie kan uitwisselen met een zend/ontvanger, welke responder in een gesloten huis van biocompatibel materiaal is geplaatst; en door tenminste twee, doch bij voorkeur drie, door de wand van het huis gevoerde elektrische
15 verbindingen, die buiten het huis elektroden vormen, die tenminste een werkelectrode en een tegenelectrode en eventueel een referentie-electrode omvatten, waarbij de werkelectrode een membraan omvat met zich dwars op het oppervlak daarvan uitstrekende holle vezels, waarvan de binnenwanden bekleed zijn met een geleidende polymeer en waarin zich een redoxenzym bevindt, waar-
20 bij de holle vezels aan een uiteinde in contact zijn met de bijbehorende elektrische verbinding waarbij die elektrische verbinding is gekoppeld met een verwerkingsinrichting, die de door de werkelectrode in bedrijf verschaften signalen ontvangt en omzet in binaire signalen.

2. Implanteerbare sensorinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het membraan aan een zijde is voorzien van een dunne geleidende laag, die elektrisch met de bijbehorende elektrische verbinding is verbonden.

- 25 3. Implanteerbare sensorinrichting volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het membraan op een uitstekende electrode kern is aangebracht.

9200207

4. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het membraan onder tussenkomst van de dunne geleidende laag direct op een deel van de buitewand van het gesloten huis van de responder is aangebracht.
- 5 5. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat de dunne geleidende laag een metaallaag is.
6. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de metaallaag een platinalaag is.
7. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 5 of 6, met het
10 kenmerk, dat de metaallaag door sputteren is aangebracht.
8. Implanterbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het vrije oppervlak van het membraan is bekleed met een dunne laag van biocompatibel materiaal.
9. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 8, met het
15 kenmerk, dat het biocompatibele materiaal een kunststofmateriaal is.
10. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat het biocompatibele materiaal een door sputteren aangebrachte metaallaag is.
- 20 11. Implanterbare sensorinrichting volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de metaallaag als tegenelectrode verbonden is.
12. Implanterbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de referentie-electrode een Ag/AgCl electrode is, eventueel voorzien van een permselectief
25 biocompatibel kunststofmembraan.

9200207

13. Implanteerbare sensorinrichting volgens één de voorafgaande conclusies, met het kenmerk, dat het membraan is afgedekt met een permselectief tweede membraan.

- 5 14. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, gekenmerkt door een tweede werkelectrode die een membraan met holle vezels, waarvan de binnenwand met een geleidende polymeer is bekleed omvat, waarbij zich in de holle vezels van het tweede membraan geen redoxenzym bevindt en waarbij de verwerkingsinrichting een inrichting omvat, die het verschil vormt van
10 de door de beide werkelectroden verschaften signalen.

15. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het geleidende polymeer poly-pyrrool is.

- 15 16. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de responder is ingericht om in bedrijf over elk membraan een stabiele spanning van $\pm 0,35$ V of minder op te wekken.

- 20 17. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de responder een tijdschakeling omvat, die op een voorafbepaald tijdstip na activering van de responder de meting van het door de werkelectrode verschaft signaal bewerkstelligt.

- 25 18. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de responder een passieve responder is.

19. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de responder in bedrijf elektrische energie onttrekt aan een ingebouwde batterij.

9200207

20. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het huis van de responder een afgeplat deel heeft, waarop een membraan van een werkelectrode is aangebracht.
- 5 21. Implanteerbare sensorinrichting volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de responder een potentiostaat omvat die in bedrijf een stabiele spanning tussen de referentie-electrode en de werkelectrode genereert.
- 10 22. Stelsel omvattend één of meer implanteerbare biomedische sensorinrichtingen volgens één der conclusies 1 t/m 21 en tenminste één draagbare zend/ontvanger, die een electromagnetisch ondervragingsveld kan opwekken om een geïmplanteerde sensorinrichting te activeren en uit te lezen.
- 15 23. Stelsel volgens conclusie 21, gekenmerkt door een elektrisch bestuurbare insulinepomp.
24. Stelsel volgens conclusie 22, met het kenmerk, dat de zend/ontvanger is ingericht om de insulinepomp te besturen.
- 20 25. Stelsel omvattend een contactloze sensorinrichting voor het meten van de aanwezigheid en/of concentratie van fysiologische stoffen, in het bijzonder de glucoseconcentratie, volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de sensor niet wordt geïmplanteerd doch in vitro wordt toegepast ter bepaling van bijvoorbeeld de glucoseconcentratie in een proces- of reactievat.

