



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302846**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ G 01 N 27/40

Patentstyret

(21) Søknadsnr	883441	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	03.08.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	03.08.88	(30) Prioritet	04.08.87, GB, 8718430
(41) Alm. tilgj.	06.02.89		
(45) Meddelt dato	27.04.98		

(73) Patenthaver Imperial Chemical Industries plc,
Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, England, GB
Lian Xiang Tang, Univ. of Newcastle-upon-Tyne,
Newcastle-upon-Tyne NE2 4HH, GB

(72) Oppfinner Pankaj Maganlal Vadgama, Salford, England, GB
Lian Xiang Tang, Newcastle-upon-Tyne, England, GB

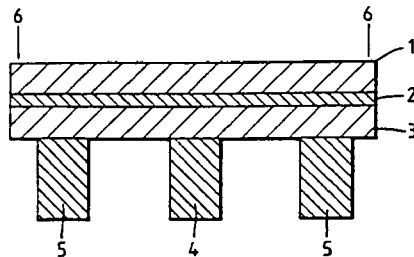
(74) Fullmektig Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Sensor av enzym-elektrodetypen**

(56) Anførte publikasjoner EP A3 216577
ANALYTICA CHIMICA ACTA, vol.117,1980, Elsevier Scientific
Publ.Co,Amsterdam, M. Thompson,U.J.Krull,P.J.Worsfold,"s. 133-145

(57) Sammendrag

Sensor av enzym-elektrode-typen som omfatter en elektrode og en membran som er gjennomtrengelig for væsker og oppløste stoffer, og som er plassert mellom elektroden og en prøve som inneholder analytten som skal bestemmes. Et sjikt av et porøst materiale, plassert i membranen mellom det enzym-holdige sjiktet og prøven, er blitt behandlet slik at det i det minste delvis fyller porene med en væske av begrenset flyktighet som ikke er signifikant løselig i vann og i en viss grad er et løsningsmiddel for analytten.

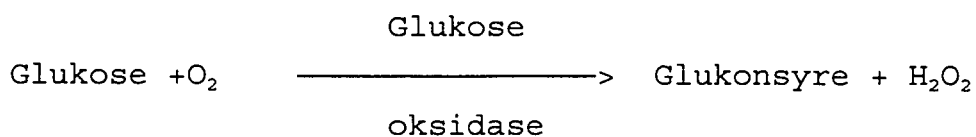


Denne oppfinnelsen vedrører en sensor av enzyelektrode-typen som omfatter en forbedret membran og en analytisk fremgangsmåte for bruk av sensoren.

Enzyelektroder blir mer og mer brukt i medisinske og andre laboratorier, spesielt for bestemmelse av stoffer så som glukose og urea i prøver av blod og andre fysiologiske væsker. Slike elektroder beskrives i mange publikasjoner, og spesielt en artikkel av Clark og Lyons (Anals of the New York Academy of Science, 102, 29-45, 1962) og U.S. patentene 3.539.455 og 3.979.274 til hhv. Clark og Newman. Enzyelektroder brukes vanligvis til å bestemme stoffer som selv ikke er elektrokjemisk aktive, men som i nærvær av egnede enzymer tar del i reaksjoner som frembringer stoffer som lett kan påvises med elektrodene. I enzyelektrodene blir enzymerne ofte plassert i polymere materialer nært inntil den underliggende elektroden.

En betydelig mengde forskning er blitt utført for å forbedre egenskapene til membranene som anvendes i enzyelektroder, og mange membraner for dette formålet er blitt åpenbart. Et eksempel på en type membran som ofte anvendes er den laminerte membranen åpenbart av Newman i U.S. patent 3.979.274. Denne membranen omfatter et første eller indre sjikt av et i det vesentlige homogent materiale, f.eks. celluloseacetat, som kan hindre passasje av materiale av lav molekylvekt som sansynligvis vil påvirke enzymsignalet, et tett vedheftende sjikt av selve enzymeret (med eller uten slik andre stoffer som kan være blandet med det), og et andre sjikt (i dette tilfelle et ytre sjikt) av en porøs understøttet film som kan forhindre gjennomgang av cellulære og kolloidale elementer.

Bestemmelsen av glukose kan tas som et eksempel på bestemmelsen av et stoff ved hjelp av en enzyelektrode. I nærvær av enzymeret glykoseoksidase foregår følgende reaksjon:



Det hydrogenperoksydet som produseres i denne reaksjonen, passerer gjennom det første sjiktet av en membran så som den i U.S. patent 3.979.274, og kan bestemmes ved bruk av elektrodene. Da det hydrogenperoksydet som produseres, er avhengig av den glukosen som er tilstede i prøven, kan glukosekonsentrasjonen bestemmes ved å bruke en passende kallibrert sensor.

Opptil i dag har flere forskjellige vanskeligheter begrenset brukbarheten av enzyelektroder, og innskrenket deres anvendelse til rutineanalyser av f.eks. blodprøver. Av betydning blandt disse vanskelighetene er den begrensede lineæritet av elektrodernes respons på stoffer så som glukose eller laktat, som er substrater for de enzymkatalyserte reaksjonene. Responsen er lineær bare over et begrenset område av lave konsentrasjoner av stoffene som skal bestemmes, og konsentrasjonene av disse stoffen må derfor være lav, og vanligvis må man bruke fortynnede prøver for analyse ved bruk av enzyelektroder. Det er ikke alltid praktisk å lage fortynnede prøver for rutineanalyse utenfor laboratoriet, og det ville være umulig ved invasiv kontroll.

I vår publiserte europeiske patentansøking nr. 216.577 beskriver vi og krever en sensor for bestemmelse av en analytt, som har en membran mellom elektroden og en prøve av analytten som skal undersøkes. Membranen er fortrinnsvis en membran så som den i U.S. patent 3.979.274. I membranen i sensoren i europeisk søknad nr. 216.577 er det imidlertid et sjikt av materiale med begrenset permeabilitet mellom det enzymholdige sjiktet og prøven, hvilket sjikt med begrenset permeabilitet inneholder et område gjennom hvilket analytten kan passere, og som er dannet av et porøst materiale med begrenset permeabilitet og med en porøsitet som ikke er høyere enn 5 %.

Ifølge foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer vi en sensor av enzym-elektrodetypen for bestemmelse av en analytt i en prøve, hvilken analytt kan omdannes i nærvær av et enzym til et stoff som kan påvises av sensoren, hvilken sensor

omfatter en elektrode og en membran som er gjennomtrengelig for væsker og løste stoffer, og plassert mellom elektroden og prøven som inneholder analytten, hvilken membran omfatter minst et sjikt med ett eller flere enzymer og et sjikt av materialet plassert mellom det enzymholdige sjiktet og prøven, karakterisert ved at nevnte materialsjikt inneholder et område hvorigjennom analytten kan passere, dannet av et porøst materiale som er blitt behandlet slik at porene til nevnte porøse materiale er helt eller delvis fylt med en væske med begrenset flyktighet, og som ikke er signifikant løselig i vann, hvorved en understøttet væske-membran er dannet.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringer vi dessuten en fremgangsmåte for å bestemme en analytt i en prøve, som omfatter å kontakte prøven med det ytre sjiktet av en membran, som er gjennomtrengelig for væsker og løste stoffer, og omfatter ett eller flere enzymer, i nærvær av hvilke analytten omdannes til et stoff som kan påvises med en sensor som inneholder membranen, og ett eller flere materialsjikt, og å måle sensorens reaksjon på prøven, karakterisert ved at et sjikt i membranen mellom enzymet og prøven inneholder et område gjennom hvilket analytten kan passere, dannet av et porøst materiale som er blitt behandlet slik at porene til nevnte porøse materiale er helt eller delvis fylt med en væske med begrenset flyktighet og som ikke er signifikant løselig i vann, hvorved en understøttet væske-membran dannes.

Væsken er av begrenset flyktighet og er ikke signifikant løselig i vann, slik at tap av væske fra membranen ved fordampning og/eller oppløsning blir redusert, og stabiliteten av den flytende membranen derfor blir større. Væsken er i noen grad et løsningsmiddel for analytten, slik at analytten kan passere gjennom væsken i den flytende membranen for å nå frem til enzymet.

Uttrykket "væske med begrenset flyktighet" omfatter systemer hvori en flyktig væske holdes under en annen væske som har begrenset flyktighet, skjønt slike systemer har begrenset brukbarhet i sensorene ifølge oppfinnelsen. Fortrinnsvis er væsken med begrenset flyktighet enten ikke et

løsningsmiddel for interfererende stoffer så som askorbinsyre, som vil forårsake signaler som innvirker på signalene fra analytten, eller er et løsningsmiddel for slike interfererende stoffer bare i begrenset utstrekning.

Væsken kan være i form av en løsning. Væsken kan omfatte et lipid eller en fettsyreester. Det væskebehandlede sjiktet kan lages ved å dyppe en membran i en egnet væske, fortrinnsvis lipidløsninger, f.eks. i n-butanol eller n-dekan eller blandinger som løsningsmiddel. Foretrukne lipider for væskebehandling er isopropylmyristat (IPM) og lecitin. Når de anvendes i konsentrasjoner på omlag 0,5 mM vil disse lipidene tillate katekol og glukose å passere gjennom dem, men er i det vesentlig ugjennom-trengelige for interfererende stoffer så som askorbinsyre, urinsyre, hydrogenperoksyd og paracetamol.

En egnet teknikk for å lage det behandlede sjiktet er å dyppe membranen i væsken, f.eks. en lipid løsning i en kort tid, f.eks. 2 til 4 minutter. Etter denne tiden fjernes membranen ved bruk av et mykt papir før membranen plasseres i elektroden. Man har funnet at den væskebehandlede membranen er ganske stabil over tid.

Sensoren ifølge oppfinnelsen er selektiv med hensyn på analytter, og gir en respons som er lineær over et område i likehet med den i vår publiserte europeiske patentansøking nr. 216.577. Den gjør det mulig å oppnå denne lignende grad av lineæritet ved å bruke membraner med sjikt av begrenset permeabilitet som har større porer og/eller større porøsitet enn i membranene i europeisk ansøking nr. 216.577.

Det behandlede området gjør at det sjiktet som inneholder det, vil ha begrenset permeabilitet. Fortrinnsvis hele eller en større del av det effektive området av dette sjiktet er blitt behandlet.

I sin enkleste form består membranen i sensoren ifølge oppfinnelsen av det enzym-holdige sjiktet og det behandlede sjiktet. Det behandlede sjiktet er det ytre sjiktet i denne enkle formen av membranen, og blir direkte kontaktet av prøven i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for å bestemme en analytt.

Det er allikevel mulig at membranen kan være en laminert membran av den typen hvorav den som er åpenbart i U.S. patent 3.979.274 er et eksempel. En slik membranomfatter et første eller indre materialsjikt plassert mellom det enzym-holdige sjiktet og elektroden, det enzym-holdige sjiktet og et andre materialsjikt på den andre siden av det enzymholdige sjiktet, hvilket andre sjikt er det behandlede sjikt.

Heretter i denne spesifikasjonen vil sensoren ifølge oppfinnelsen som er beskrevet, inneholde en laminert membran av den typen hvorav membranen beskrevet i U.S. patent 3.979.274 er et eksempel som har et første og et andre sjikt, hvorav det behandlede sjiktet er det andre sjiktet.

Det skal forstås at membranene i sensoren ifølge oppfinnelsen kan inneholde mere enn to materialsjikt i tillegg til det enzym-holdige sjiktet. For eksempel er det andre sjiktet, dvs. det behandlede sjiktet, ikke nødvendigvis det ytterste sjiktet i membranen. Det kan være ytterligere ett eller flere material-sjikt, dvs. et tredje, fjerde osv. sjikt, mellom det andre sjiktet eller behandlede sjiktet og prøven. Imidlertid vil det andre sjiktet ofte være det ytre sjiktet, og dets ytterflate vil bli kontaktet av prøven.

Vanligvis vil det porøse materiale i det behandlede sjiktet være et polymermateriale, men andre egnede materialer kan anvendes. Således kan det behandlede sjikt være utført av porøst glass, metall, f.eks. et sintret metall, med porer utskåret med laser, eller porøse etsete og sintrete keramiske materialer så som alumina.

Det behandlede materialsjiktet kan passende være utført av materialer med en porøsitet i området 0,05 til 20 %.

Porestørrelsen velges slik at væsken med begrenset flyktighet fyller porene fullstendig eller delvis, slik at det dannes en understøttet flytende membran. Middeldiameteren av porene kan være mindre enn 5 μm , og er fortrinnsvis lik eller mindre enn 3 μm . For eksempel kan middeldiameteren av porene være i området 3 μm til 0,05 μm , spesielt i tilfelle hvor væsken omfatter isopropylmyristat og sjiktet er utført av polykarbonat.

Sensoren ifølge oppfinnelsen kan ha en avtagbar membran, eller den kan være en sensor for engangsbruk med en vedhengende membran. Materialer som anvendes til å lage egnede elektroder for sensorene, omfatter inerte metaller og/eller karbon.

Når sensoren omfatter en laminert membran av typen åpenbart i U.S. patent 3.979.274, blir det første sjiktet som skal plasseres mellom enzym-sjiktet og elektroden, passende laget av polymetyl-metakrylat, polyuretan, celluloseacetat eller et annet porøst materiale som vil begrense eller forhindre gjennomgang av elektroaktive interfererende forbindelser, så som askorbinsyre og tyrosin. Det første sjiktet har passende tykkelse i området 0,1 mikron til 1,0 mikron. Fortrinnsvis inneholder membranen et sjikt laget av et polyarylsulfon eller et polyarylketon som beskrevet i vår publiserte europeiske patentsøknad nr. 225.094.

Egnede porøse materialer for det andre sjiktet omfatter porøse polykarbonater, polyuretaner, og modifisert cellulose, spesielt cellulosenitrat, celluloseacetat og regenerert cellulose.

Enzymet som er tilstede i sensoren ifølge oppfinnelsen, kan være plassert i membranen på hvilken som helst egnet måte. I en laminert membran er det fortrinnsvis tilstede mellom det første og det andre materialsjiktet, og danner bindingen mellom dem. I denne situasjonen og også vanligvis, er enzymet fortrinnsvis immobilisert i en gel. Et svært godt egnet materiale for dette formålet er glutaraldehyd; proteiner så som albumin og andre materialer kan også innbefattes. For å gjøre det lettere raskt å oppnå stabile avlesninger fra sensoren, foretrekkes det at det enzymholdige sjiktet er tynt, dvs. ikke tykkere enn 5 mikron.

Det enzymet som skal anvendes i sensoren ifølge oppfinnelsen vil avhenge av analytten hvis konsentrasjon skal bestemmes. Dersom analytten er glukose, vil enzymet f.eks. være glukose-oksydase. Andre enzymer som kan være tilstede omfatter urikase, og laktatoksidase for bestemmelse av hhv. urinsyre og melkesyre. Enzym-systemer som omfatter to eller

flere enzymer, kan også være tilstede.

En laminert membran for anvendelse i sensoren ifølge oppfinnelsen for bestemmelse av glukose, kan fremstilles ved den fremgangsmåte som omfatter følgende trinn:

1. En porøs polykarbonatfilm med en porøsitet på mindre enn 20 % og porediameter mindre enn $10\ \mu\text{m}$ og fortrinnsvis mindre enn $5\ \mu\text{m}$, dyppes i isopropylmyristat i n-butanol i 3 minutter for å behandle den. Når den er tatt ut av løsningen, blir overskudd av væske fjernet fra filmen ved bruke et mykt papir.
2. 1 mg glukoseoksydase løses i $50\ \mu\text{l}$ av (100 mg/ml) albumin:
3. $3\ \mu\text{l}$ av 12,5 % glutaraldehydløsning blandes med $3\ \mu\text{l}$ av enzym/albumin-blanding på et objekt-glass.
4. $1\ \mu\text{l}$ av blandingen fremstilt i foregående trinn, påføres på en flate av det $1\ \text{cm}^2$ polykarbonatet fremstilt i trinn 1:
5. Den andre overflaten av enzymsjiktet belegges øyeblikkelig med en tynn celluloseacetatfilm, og den resulterende laminerte membranen klemmes i tre minutter mellom objekt-glasset:
6. Membranen påføres på en platina-elektrode for å danne sensoren ifølge oppfinnelsen, slik at celluloseacetatfilmen er nærmest til elektroden og utgjør det første sjiktet.

Anvendelsen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gir fordelene av en økning av det konsentrasjonsområdet over hvilket en kurve av konsentrasjonen mot sensor-responsen er lineær. Med vanlige metoder oppnådde man linearitet vanligvis bare opptil om lag en konsentrasjon på 3 m mol pr. liter for

glukose. Ved bruk av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen økes lineariteten, og området økes til glukosekonsentrasjoner på 50 m mol pr. liter og endog høyere. Dette oppnås ved å begrense adgangen for substratet til enzymsjiktet, og derfor med noe tap av sensitivitet. Således dekker området de konsentrasjonene av glukose som kan forutsees i blodprøver, og gjør det derved lettere å bestemme glukoseinnholdet i blod. Dette er en betydelig fordel i situasjoner hvor svært mange bestemmelser må utføres rutinemessig og med minimal tilberedning av prøvene. Lineariteten utvides også ved å påføre på det andre sjiktet i membranen et medium som omfatter et organo-silan som har reaktive grupper som beskrevet i vår publiserte europeiske patentansøking nr. 204.468. Denne behandlingen kan anvendes på det andre sjiktet av membranen i sensoren ifølge den foreliggende oppfinnelse for å frembringe en samlet effekt og ytterligere forbedret linearitet.

Oppfinnelsen illustreres i figur 1 av de vedlagte tegningene.

I figur 1 er referanse nr. 1 det andre sjiktet av membranen som er dannet av en polykarbonatfilm behandlet med en 30 % løsning av isopropylmyristat (IPM), 2 er et sjikt av glukose-oksidas-enzym løst i albumin og blandet med glutaraldehyd, 3 er det første sjiktet bestående av celluloseacetat, 4 er platina-arbeidselektroden, og 5 er referanseelektroden av sølv. 1, 2 og 3 danner tilsammen en laminert membran. Platina-arbeidselektroden 4 virker som anode, mens referanseelektroden av sølv 5 virker som katode. Membranen holdes på plass på elektroden ved hjelp av en perspeks ring som presser nedover på det ytre sjiktet 1 mot dets ytterkanter i 6.

Anvendelsen av sensoren vist i figur 1 illustreres ved følgende eksempel:

EKSEMPEL

Eksperimenter ble utført ved bruk av sensorer som har membraner fremstilt som beskrevet ovenfor. Det andre eller ytre sjiktet av de anvendte membranene ble laget av

polykarbonat-film behandlet ved å dyppe den i lipidløsninger i n-butanol, n-dekan og blandinger av disse løsningsmidlene. Anvendte lipider var lecitin og isopropylmyristat. Disse behandlede membranene ble funnet å være lett permeable for katekol, men bare med vanskelighet permeable for stoffer så som hydrogenperoksyd, askorbinsyre, paracetamol og phiroglucinol (konsentrasjoner av de anvendte stoffene var 0,5 mM). Dette illustreres i følgende tabell som viser reduksjonen i signalstørrelse observert for hvert av de interfererende stoffene, når polykarbonatmembraner med porestørrelser på 0,8 μm og 0,2 μm blir behandlet med IPM.

STOFFER	Reduksjon i signalstørrelse (%)	
	0,8 μm porestørrelse	0,2 μm porestørrelse
Hydrogenperoksyd	86,3	98,5
Askorbinsyre	94,65	100
Urinsyre	91,31	
Paracetamol	56	82
Phiroglucinol	66,6	95

De behandlede membranene var gjennomtrengelige for glukose, selvom størrelsen på den responsen som ble registrert av sensoren var redusert. Man fant at området for linearitet av responsen, som ble oppnådd i en serie eksperimenter med forskjellige glukosekonsentrasjoner, ble øket i behandlede membraner.

Dette illustreres ved kurvene som vises i figurene 2 til 10 i bilagene, hvori størrelsen av responsen er avsatt mot glukose-konsentrasjonen (mM). De behandlede membranene som det refereres til er polykarbonatmembraner behandlet med IPM.

Som vist i fig. 2, er den oppnådde responsen (i vilkårlige enheter) med membraner behandlet med IPM (kurve A) lineær opptil minst 50 mM, i motsetning til den responsen (kurve B) som ble oppnådd med den ubehandlede membranen.

Figurene 3 til 10 illustrerer ytterligere det resultatet som er vist i figur 2, og viser også effekten av porestørrelsen på lineariteten av responsen. I figur 3 er kurve B den oppnådde responsen med en ubehandlet membran som har en pore-størrelse på $2 \mu\text{m}$, og kurve A er den oppnådde responsen med en membran behandlet med IPM. Lineariteten økes således for den behandlede membranen.

Figur 4 viser den oppnådde responsen med membraner som har en porestørrelse på $0,2 \mu\text{m}$. Den ubehandlede membranen gir en lineær respons bare opptil en konsentrasjon på litt over 2 mM glukose (se kurve B); mens den behandlede membranen (kurve A) gir en lineær respons i allefall opptil en konsentrasjon på 10 mM.

Som vist i figurene 5 og 6 er den oppnådde responsen med den ubehandlede membran som har en porestørrelse på $0,05 \mu\text{m}$ lineær opptil omlag en konsentrasjon på 4 mM glukose (figur 5); mens den behandlede membranen gir en lineær respons opptil i alle fall 60 mM glukose (figur 6).

Den oppnådde responsen med membraner som har en porestørrelse på $0,8 \mu\text{m}$ er vist i figurene 7 og 8. Som vist i figur 7, gir den ubehandlede membranen en lineær respons bare opptil en konsentrasjon på $2 \mu\text{m}$ glukose (kurve B). En membran behandlet med IPM gir allikevel en lineær respons opptil en konsentrasjon på omlag 20 mM glukose (se kurve A, figur 7, og figur 8).

På lignende måte ble en økning i lineariteten av responsen observert med en porestørrelse på $0,015 \mu\text{m}$ når den var behandlet med IPM - se figur 9 (ubehandlet membran) og figur 10 (behandlet membran).

De eksperimentene som det refereres til ovenfor, viser at linearitetsområdet blir utvidet med behandlede membraner. Det ble også observert at den øvre konsentrasjonsgrensen for området kan variere med konsentrasjonen av væsken. For eksempel ga en ubehandlet polykarbonatmembran (porestørrelse $0,2 \mu\text{m}$) en lineær respons opptil litt over 2 mM glukose; mens en membran behandlet med 100 % IPM var lineær opptil 30 mM glukose, og en membran behandlet med 90 % IPM/10 % n-dekanol

var lineær opptil i allefall 60 mM glukose.

Eksperimenter viste også at membraner behandlet med fettsyre-esterne metyloleat og metyllinoleat økte lineariteten av responsen på lignende måte som IPM. Membraner behandlet med lecitin oppførte seg også på lignende måte som dem som var behandlet med IPM.

P A T E N T K R A V

1. Sensor av enzym-elektrodetypen for bestemmelse av en analytt i en prøve, hvilken analytt kan omdannes i nærvær av et enzym til et stoff som kan påvises med sensoren, hvilken sensor omfatter en elektrode (4) og en membran (1) som er gjennomtrengelig for væsker og løste stoffer, og plassert mellom elektroden (4) og prøven som inneholder analytten, hvilken membran omfatter minst et sjikt med ett eller flere enzymer (2) og et sjikt av materialet (1) plassert mellom det enzymholdige sjikt (2) og prøven,

k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte materialsjikt (1) inneholder et område hvor igjennom analytten kan passere, dannet av et porøst materiale som er blitt behandlet slik at porene til nevnte porøse materiale er helt eller delvis fylt med en væske med begrenset flyktighet og som ikke er signifikant løselig i vann, hvorved en understøttet væske-membran er dannet.

2. Sensor ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en laminert membran omfattende et enzymholdig sjikt plassert mellom et første materialsjikt og et andre materialsjikt, slik at det første materialsjiktet er mellom det enzymholdige sjiktet og en elektrode i sensoren, og det andre sjiktet er det behandlede sjiktet.

3. Sensor ifølge krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det første materialsjiktet er laget av polymetylakrylat, polyuretan eller celluloseacetat.

4. Sensor ifølge krav 1, 2 eller 3, karakterisert ved at det behandlede sjiktet er laget av et polykarbonat, et polyuretan, eller en modifisert cellulose.
5. Sensor ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at det behandlede sjiktet er laget av et materiale som har en porøsitet i området mellom 0,05 og 20 %.
6. Sensor ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, karakterisert ved at den midlere porediameteren er mindre enn 5 μm .
7. Sensor ifølge krav 6, karakterisert ved at den midlere porediameteren er i området 3 μm til 0,05 μm .
8. Sensor ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, karakterisert ved at væsken omfatter et lipid.
9. Sensor ifølge krav 8, karakterisert ved at væsker omfatter isopropyl-myristat.
10. Sensor ifølge krav 8, karakterisert ved at væsker omfatter lecitin.
11. Sensor ifølge krav 8, karakterisert ved at væsken omfatter en ester av en fettsyre.
12. Sensor ifølge krav 11, karakterisert ved at væsken omfatter metyloleat eller metyllinoleat.

13. Sensor ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen inneholder et sjikt laget av et polyarylsulfon eller et polyarylketon.

14. Fremgangsmåte for å bestemme en analytt i en prøve som omfatter å kontakte prøven med det ytre sjiktet av en membran, som er gjennomtrengelig for væsker og løste stoffer og omfatter et eller flere enzymer, i nærvær av hvilke analytten omdannes til et stoff som kan påvises med en sensor som innbefatter membranen og ett eller flere materialsjikt, og å måle sensorens reaksjon på prøven,

k a r a k t e r i s e r t v e d at et sjikt i membranen mellom enzymet (2) og prøven inneholder et område (1) gjennom hvilket analytten kan passere, dannet av et porøst materiale som er blitt behandlet slik at porene til nevnte porøse materiale er helt eller delvis fylt med en væske med begrenset flyktighet og som ikke er signifikant løselig i vann, hvorved en understøttet væske-membran dannes.

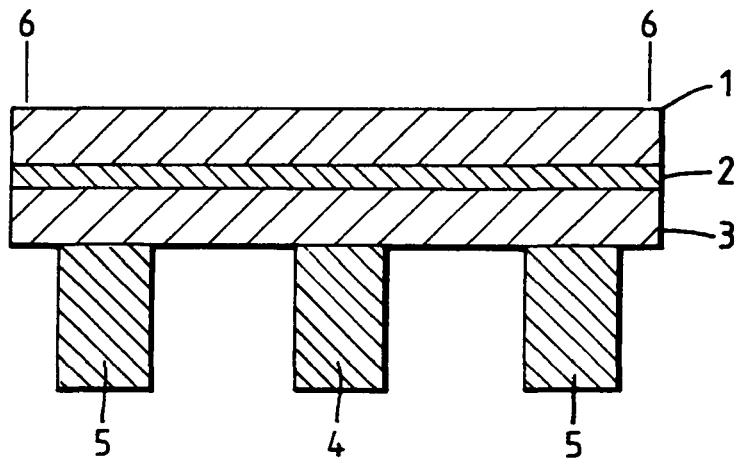
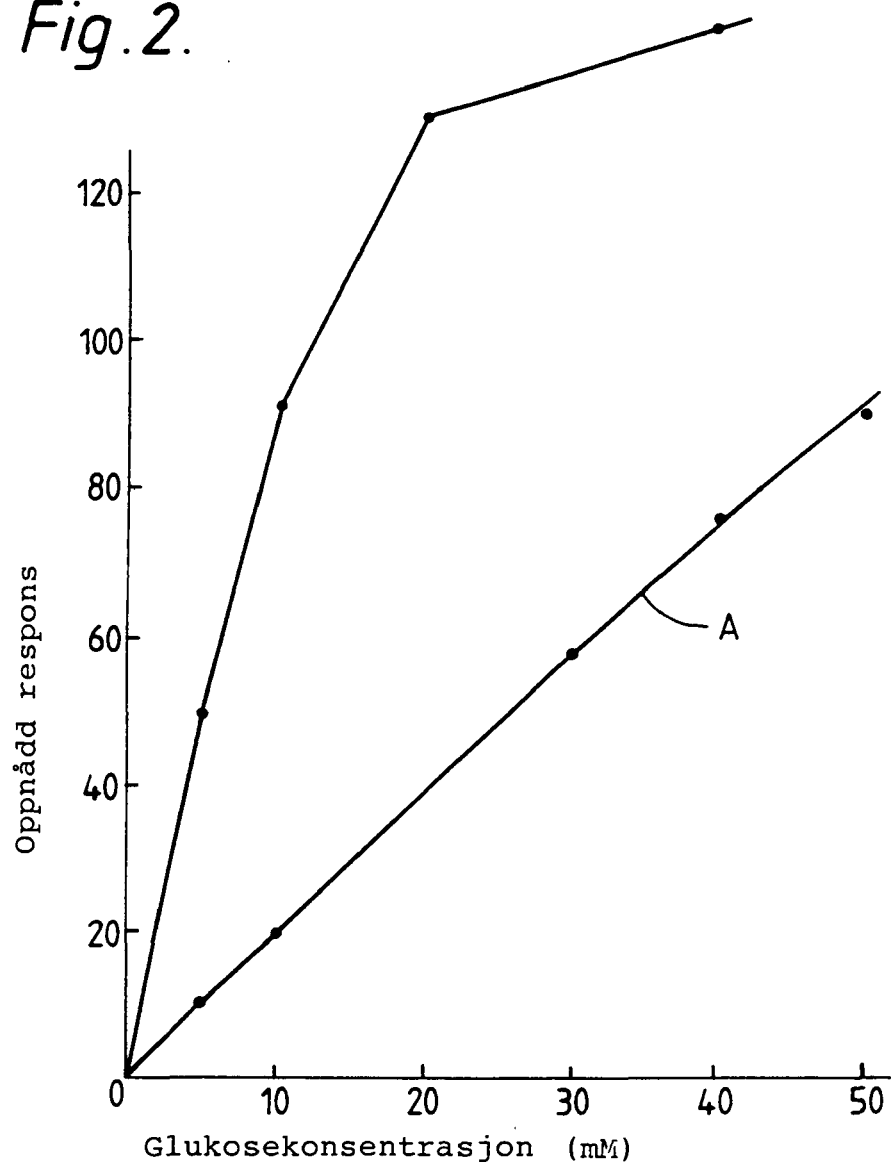
Fig. 1.*Fig. 2.*

Fig.3.

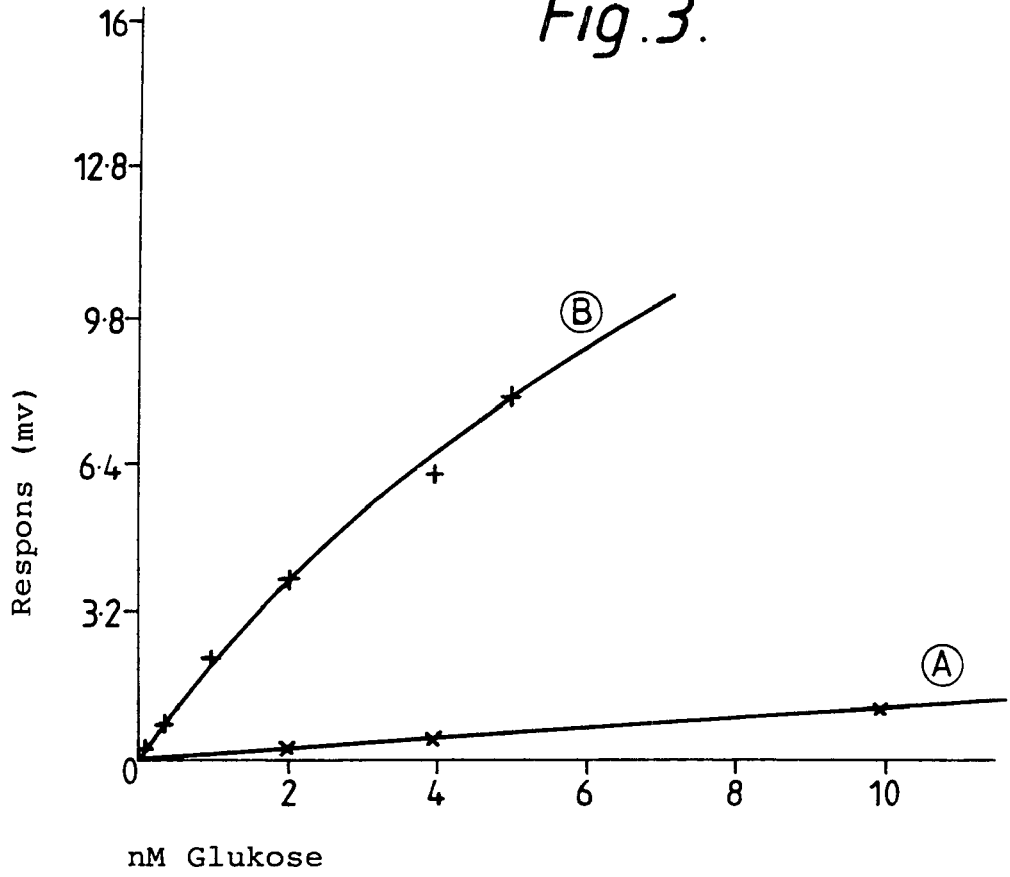


Fig.4.

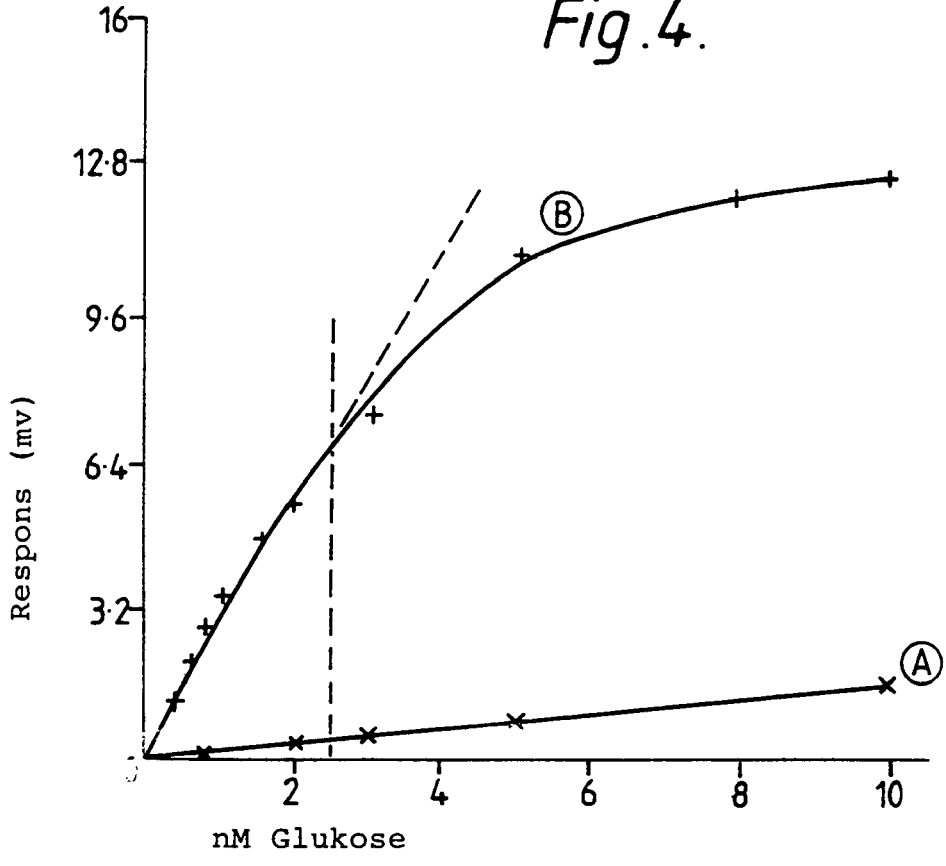


Fig. 5.

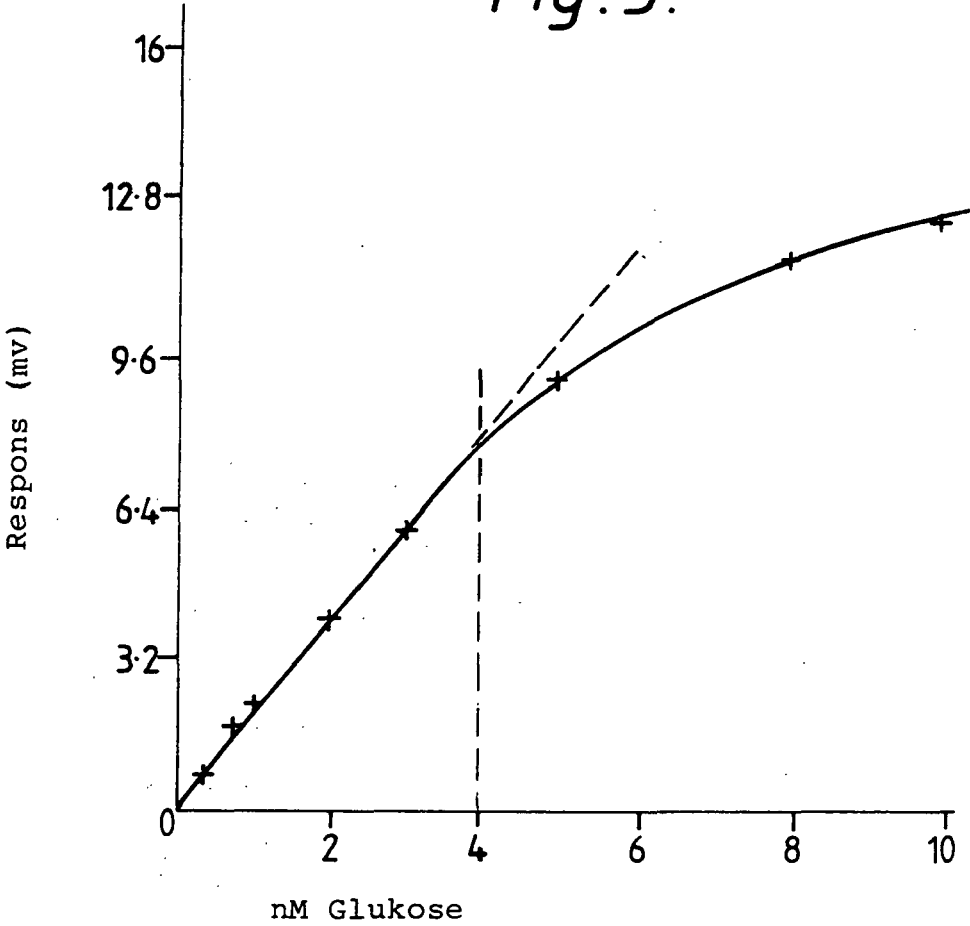


Fig. 6.

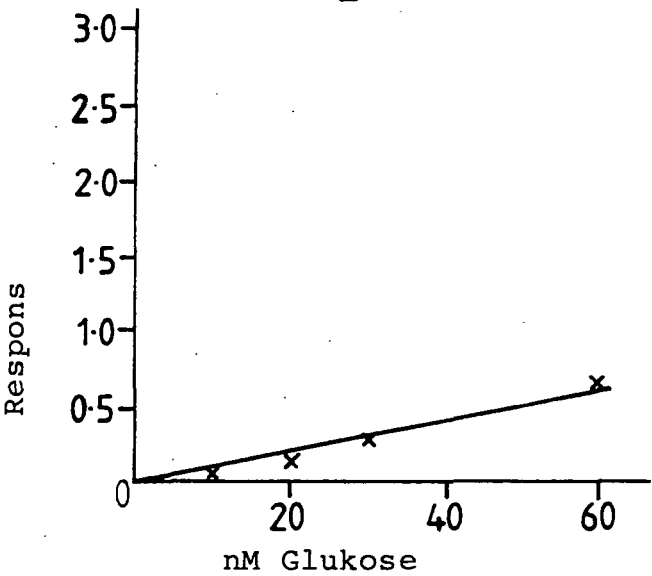


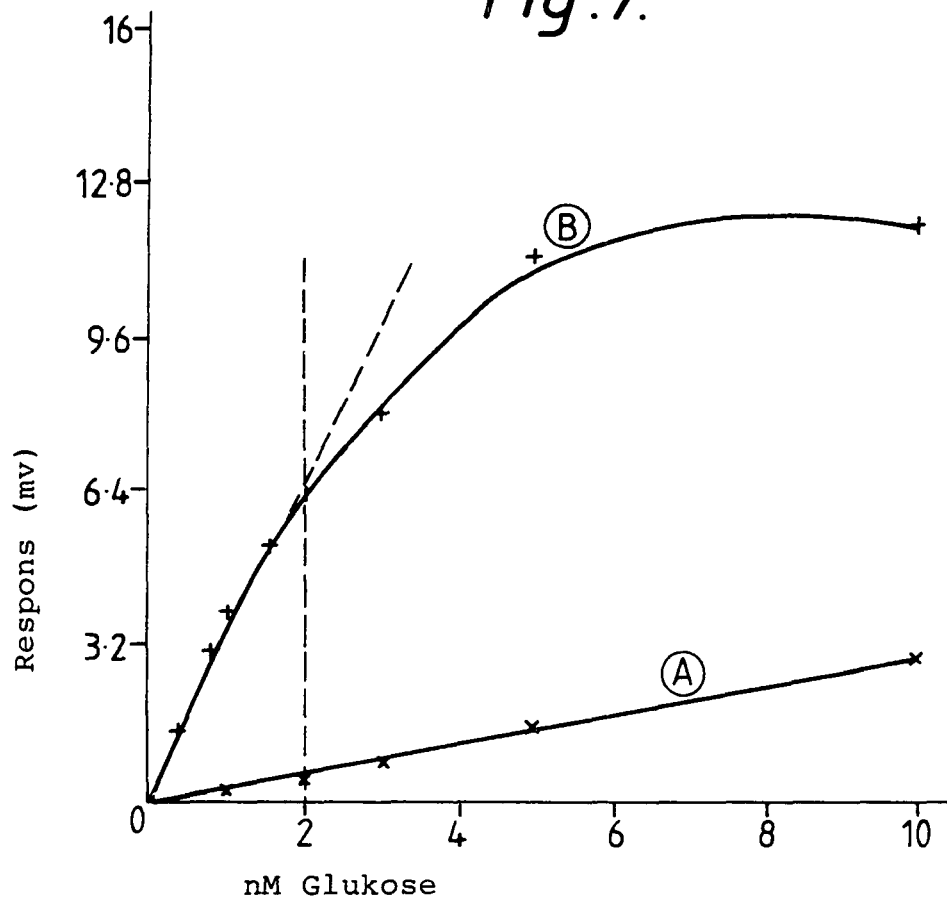
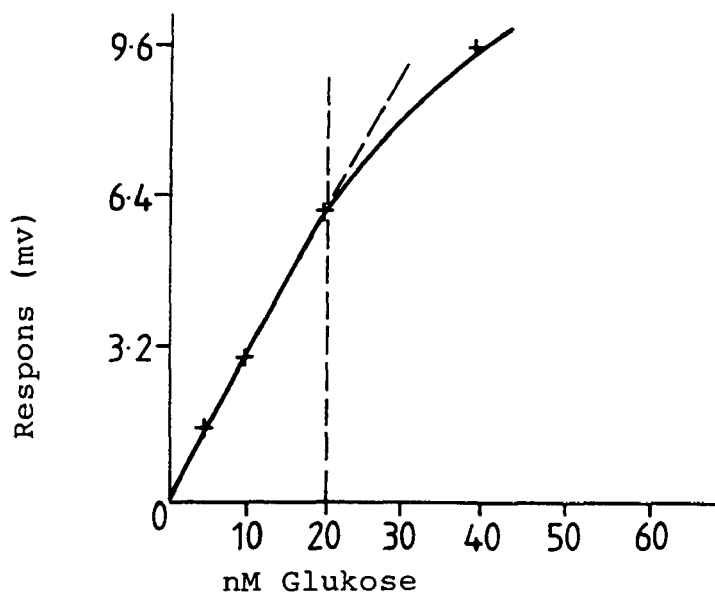
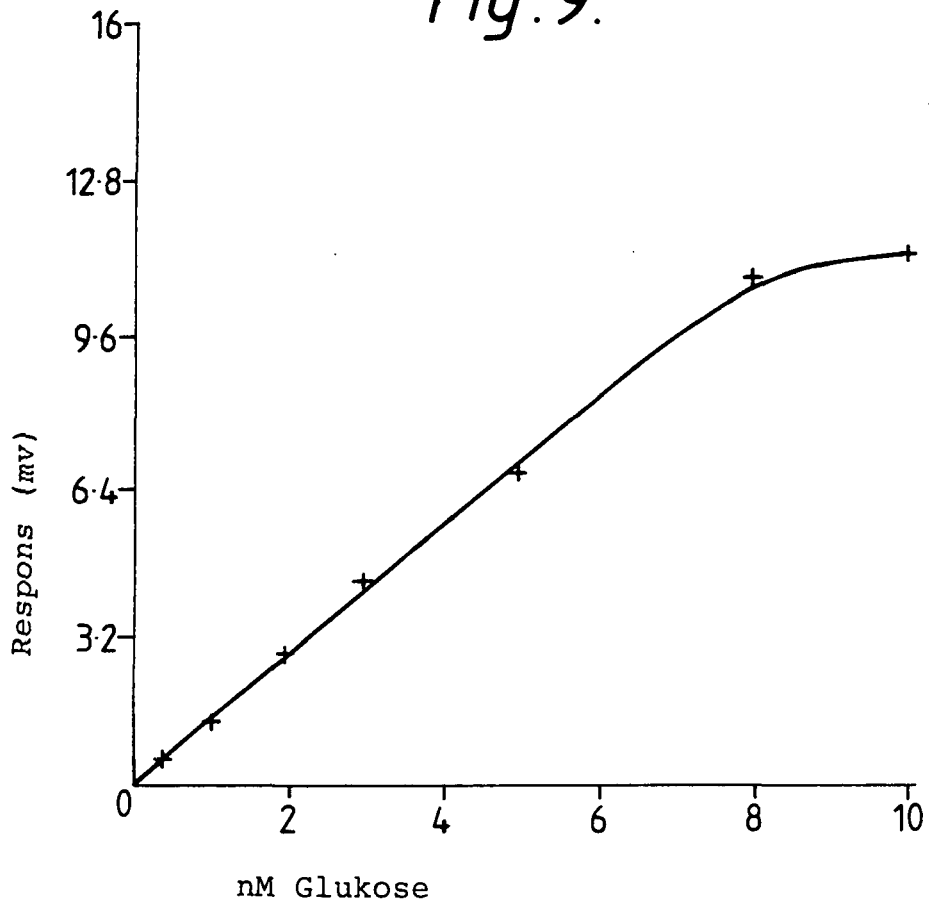
Fig. 7.*Fig. 8.*

Fig. 9.*Fig. 10.*