

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Dezember 2010 (16.12.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/142590 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01)

(74) Anwalt: BABELUK, Michael; Mariahilfer Gürtel 39/17,
A-1150 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/057732

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2010 (02.06.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 891/2009 9. Juni 2009 (09.06.2009) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): JOANNEUM RESEARCH FORSCHUNGS-
GESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; Steyrergasse 17,
A-8010 Graz (AT). TECHNISCHE UNIVERSITÄT
GRAZ [AT/AT]; Rechbauerstrasse 12, A-8010 Graz
(AT).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÖHLER, Hans [AT/
AT]; Hoffeldstrasse 23, A-8046 Graz (AT). KLIMANT,
Ingo [DE/AT]; Labuch 111, A-8200 Labuch (AT).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR THE TRANSCUTANEOUS, IN VIVO MEASUREMENT OF THE CONCENTRATION OF AT
LEAST ONE ANALYTE IN A LIVING ORGANISM

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR TRANSKUTANEN, IN-VIVO MESSUNG DER KONZENTRATION ZUMINDEST
EINES ANALYTEN IN EINEM LEBENDEN ORGANISMUS

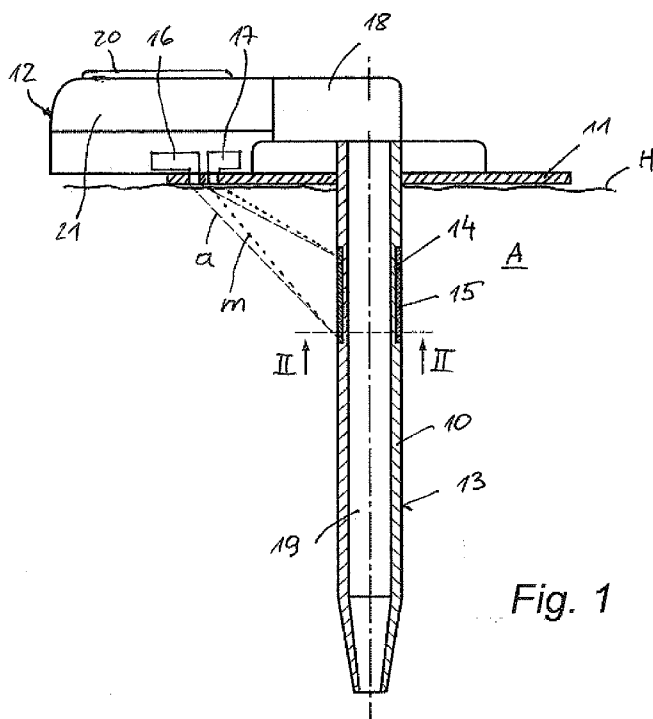


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a device for the
transcutaneous, in vivo measurement of the concentration
of at least one analyte in a living organism (A), comprising a carrier which can be introduced into the organism,
and a luminescence indicator (15), which is immobilized
on the carrier and which reacts to a change in the concentration of the analyte to be measured with a change in at
least one optical property, wherein the luminescence indicator (15) is transcutaneously connected to a source (16)
for providing the excitation radiation (a) and a detector (17) for detecting the measuring radiation (m). According
to the invention, the luminescence indicator (15) is immobilized on the outer circumference of a catheter (10),
which is used to dispense a fluid medium, for example a medication, into the organism (A) or to drain a body fluid.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vor-
richtung zur transkutanen, in-vivo Messung

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

der Konzentration zumindest eines Analyten in einem lebenden Organismus (A) mit einem in den Organismus einbringbaren Träger und einem auf dem Träger immobilisierten Lumineszenzindikator (15), der auf eine Änderung der Konzentration des zu messenden Analyten mit einer Änderung zumindest einer optischen Eigenschaft reagiert, wobei der Lumineszenzindikator (15) mit einer Quelle (16) zur Bereitstellung der Anregungsstrahlung (a) und einem Detektor (17) zur Erfassung der Messstrahlung (m) transkutan in Verbindung steht. Erfindungsgemäß ist der Lumineszenzindikator (15) am äußeren Umfang eines Katheters (10) immobilisiert, der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikamentes, in den Organismus (A) oder zum Absaugen einer Körperflüssigkeit dient.

Vorrichtung zur transkutanen, in-vivo Messung der Konzentration zumindest eines Analyten in einem lebenden Organismus

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur transkutanen, in-vivo Messung der Konzentration zumindest eines Analyten in einem lebenden Organismus mit einem in den Organismus einbringbaren Träger und einem auf dem Träger immobilisierten Lumineszenzindikator, der auf eine Änderung der Konzentration des zu messenden Analyten mit einer Änderung zumindest einer optischen Eigenschaft reagiert, wobei der Lumineszenzindikator mit einer Quelle zur Bereitstellung der Anregungsstrahlung und einem Detektor zur Erfassung der Messstrahlung transkutan in Verbindung steht.

Im Folgenden wird unter dem Begriff Lumineszenzindikator nicht nur ein nach Anregung fluoreszierender oder phosphoreszierender Farbstoff verstanden, sondern auch eine Beschichtung, welche den Farbstoff in einem funktionellen Matrixmaterial aufnimmt.

Für Patienten, die die Konzentration eines bestimmten Analyten im Körper ständig überwachen müssen und dem Körper Medikamente zur Anpassung dieses Analyten an physiologische Werte zuführen müssen, ergibt sich ein beträchtlicher Aufwand.

So müssen beispielsweise Patienten mit Diabetes mehrmals täglich die Blutglukose messen, welche als Basis für eine Therapieentscheidung herangezogen wird. Dabei wird beispielsweise mit Hilfe einer Lanzette die Haut perforiert und das dabei austretende Blut auf einen Messstreifen als Teil eines Messsystems aufgebracht. Nach Vorliegen des Messwertes wird die Insulindosis errechnet, wobei das Insulin mit Hilfe einer Nadel in das Fettgewebe gespritzt wird. Dieser Mess/Injektions-Zyklus ist mit zwei Hautpenetrationen verbunden, die Schmerzen verursachen. Weiters wird das Insulin in einer "nicht physiologischen" Dosierung verabreicht. Um die gleichmäßige Dosierung zu optimieren, wurden Insulinpumpen entwickelt, welche das Insulin durch einen implantierbaren Katheter kontinuierlich abgeben. Neben dem Vorteil der kontinuierlichen Abgabe des Insulins, kann der Pumpenkatheter für längere Zeit im Gewebe verbleiben wodurch ein mehrmaliges Stechen entfällt und damit verbundene Unannehmlichkeiten vermieden werden können.

Aus der AT 408.182 B ist in diesem Zusammenhang ein Glukose-Sensor bekannt, bei welchem mit Hilfe einer Setznadel ein Katheter in das Gewebe eines lebenden Organismus eingebracht wird. Nach der Positionierung des Katheters im Gewebe wird die Setznadel zurückgezogen und durch einen rohrförmigen Träger mit einem elektrochemischen Sensor ersetzt. Der Sensor ist am äußeren Umfang des

rohrförmigen Trägers im Bereich einer Wandöffnung des in das Gewebe eingeführten Katheters angeordnet, so dass ein Messkontakt zum umgebenden Gewebe hergestellt werden kann. Die elektrische Anschlussleitung des Sensors wird im Ringspalt zwischen rohrförmigem Träger und Katheter nach außen zu einer Auswerteeinheit geführt. Das Innenlumen des rohrförmigen Trägers, sowie der ringförmige Kanal zwischen dem rohrförmigen Träger und dem Katheter ist jeweils mit einer Spritzenpumpe verbunden, mit deren Hilfe Flüssigkeiten in das Gewebe eingebracht werden können. Bei einer Insulingabe ist somit mit dieser Vorrichtung für Messung und Applikation nur eine Hautpenetration notwendig.

Aus der WO 96/36275 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zur transkutanen Messung eines Analyten in lebendem Gewebe bekannt, bei welchem ein in einem Trägergewebe immobilisierter Fluoreszenzindikator im Gewebe implantiert wird. Als Träger wird eine planare oder zylindrische Membran, beispielsweise eine Zellosemembran, verwendet, welche für Glukose permeabel ist. Die Membran enthält einen gewebeverträglichen Fluoreszenzindikator, der auf die Änderung der Glukosekonzentration mit einer Änderung seiner Fluoreszenzabklingzeit oder mit einer Frequenzverschiebung reagiert. Die Anregungsstrahlung wird von einer außenliegenden Lichtquelle durch das Gewebe eingestrahlt, die entstehende Messstrahlung gelangt durch das Gewebe und die Haut in den außenliegenden Detektor dessen Signale einer Auswerte- und Anzeigeeinheit zugeführt werden. Die Verabreichung eines Medikamentes ist allerdings durch die implantierte Sensorvorrichtung weder vorgesehen noch möglich, so dass beispielsweise für eine Insulingabe nach wie vor eine zusätzliche Hautpenetration notwendig wäre.

Weiters sind auch eine Reihe von Anwendungen bekannt (siehe z.B. US 2009/0088615 A1), bei welchen in-vivo Glukosemessungen mit einem in das Gewebe einföhrbaren optischen Lichtleiter durchgeföhrt werden, wobei unterschiedliche Anwendungen beschrieben werden, mit welchen die Messstrahlung von der Anregungsstrahlung getrennt werden kann.

Weiters ist aus der WO 2006/102412 A2 eine Vorrichtung bekannt, welche eine Insulinpumpe und eine Einrichtung zur Glukosemessung aufweist. Es werden Ausführungsvarianten beschrieben, bei welchen auf einer Infusionskanüle für ein Medikament elektrochemische Messeinrichtungen, bestehend aus Arbeits-, Referenz- und Gegenelektroden befestigt sind, um nach dem Einbringen der Kanüle ins Gewebe eine Analytkonzentration zu messen. Gemäß einer weiteren Ausführungsvariante wird ein elektrochemischer Sensor mit mehreren Elektroden möglichst klein ausgeföhrt und um den äußeren Umfang des in das Gewebe einföhrbaren Katheters gewickelt. Alle diese Ausführungsvarianten sind technisch sehr aufwändig, vergrößern den Umfang der Gewebekanüle und beeinträchtigen die Güte der Oberfläche der Kanüle, wodurch das Einföhren in das Gewebe erschwert wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, ausgehend von den bekannten Lösungen für die Messung eines Analyten und die Abgabe eines Medikamentes in den Organismus, Verbesserungen vorzuschlagen, die eine atraumatische Behandlung bei geringen Kosten der Vorrichtung zulassen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Lumineszenzindikator am äußeren Umfang eines Katheters immobilisiert ist, der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikamentes, in den Organismus oder zum Absaugen einer Körperflüssigkeit dient. Als Katheter wird eine dünne Einmal-Nadel, beispielsweise aus Stahl oder Kunststoff, eingesetzt, wie sie z.B. in der Insulintherapie verwendet wird.

Die Erfindung kombiniert z.B. die Applikation eines Medikamentes mit der Messung einer Analytkonzentration derart, dass die Außenseite beispielsweise eines Gewebekatheters mit einem lumineszenzoptischen Indikator beschichtet ist. Die analytspezifische Antwort des Lumineszenzindikators wird mit Hilfe eines Detektors an der Hautoberfläche erfasst und die Analytkonzentration berechnet. In vorteilhafter Weise erfolgt die Anregung des Luminophors und die Messung der Lumineszenzstrahlung nicht-invasiv als elektromagnetische Strahlung durch das Gewebe, wobei keinerlei Anschlüsse wie bei elektrochemischen Sensoren oder Lichtleiter, wie bei optischen Sensoren, in das Gewebe eingebracht werden müssen. Vorteile bestehen auch gegenüber der zum Stand der Technik zitierten WO 96/36275, bei welcher der Fluoreszenzindikator samt Trägermatrix implantiert wird. Ein zusätzlicher Aufwand ist hier beispielsweise am Ende der Nutzungsdauer mit der Entfernung des implantierten Sensors verknüpft.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann auch zum Absaugen einer Körperflüssigkeit verwendet werden. Beispielsweise kann Wundsekret aus einer Operationswunde abgesaugt werden und gleichzeitig an der Außenseite des Katheters die Sauerstoffkonzentration als Indikator der lokalen Versorgung des Gewebes gemessen werden. Dadurch kann ein indirekter Rückschluss auf den Wundheilungsprozess gewonnen werden.

Durch das Immobilisieren des Lumineszenzindikators direkt auf den Infusionskatheter wird dieser automatisch mit dem Entfernen des Katheters aus dem Körper entfernt. Neben dem gemeinsamen, transkutanen Zugang für Messung und Medikamentenapplikation oder Gewinnung von Körperflüssigkeit besteht ein weiterer Vorteil darin, dass das System äußerst kostengünstig hergestellt werden kann, weil lediglich der Katheter mit der Beschichtung ausgewechselt werden muss, die übrige Einheit mit Elektronik, Optik, etc. aber mehrfach verwendbar ist.

Erfindungsgemäß kann der Katheter am äußeren Umfang eine beispielsweise ringförmige Vertiefung oder Anätzung bzw. Aufrauung zur Aufnahme des vorzugsweise in einer Trägerschicht vorliegenden Lumineszenzindikators aufweisen.

Es ist auch möglich, den Lumineszenzindikator in zumindest einem Segment des Katheters durch physikalische Fixierung oder chemische Bindung zu immobilisieren. Das mit dem Lumineszenzindikator beschichtete Segment steht in direktem Kontakt mit der Körperflüssigkeit, wobei die Beschichtung des Katheters auch partiell (z.B. einseitig) erfolgen kann. Das Segment umfasst eine größere Fläche, um punktuelle Inhomogenitäten der zu messenden Analytkonzentration im Organismus auszugleichen.

Eine besonders einfache Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist durch eine Ausführungsvariante gewährleistet, bei welcher der Katheter nach außen vorstehend in einem Basiselement eines Gehäuses angeordnet ist, wobei das Basiselement unter Einführung des Katheters auf die Oberfläche des Organismus aufsetzbar ist.

Weiters ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass im Gehäuse eine Elektronikeinheit vorliegt, welche die Bereitstellung der Anregungsstrahlung und die Erfassung der Messstrahlung steuert, die Analytkonzentration berechnet und/oder in Abhängigkeit der Analytkonzentration eine Medikamentendosis festlegt. Weiters kann die Elektronikeinheit die Dosiereinheit für das Medikament steuern und die zuvor festgelegte Medikamentendosis bevorzugt automatisch in den Organismus applizieren.

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

- Fig. 1 eine erste Ausführungsvariante der Erfindung in einer teilweisen Schnittdarstellung,
- Fig. 2 eine Schnittdarstellung gemäß Linie II-II in Fig. 1,
- Fig. 3 eine vereinfachte Ausführungsvariante der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer Schnittdarstellung, sowie
- Fig. 4 eine schematische Darstellung der einzelnen funktionellen Komponenten der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Die in den Fig. 1 und 2 dargestellte erfindungsgemäße Vorrichtung zur transkutanen, in-vivo Messung der Konzentration eines Analyten (z.B. Glukose) im Gewebe eines Organismus A mit einer Hautoberfläche H weist einen in das Gewebe einstechbaren Katheter 10 auf, der nach außen vorstehend in einem Basiselement 11 eines Gehäuses 12 der Vorrichtung angeordnet ist. Der Katheter 10 weist am äußeren Umfang 13 eine ringförmige Vertiefung oder Anätzung 14 zur

Aufnahme des vorzugsweise in einer Trägerschicht vorliegenden Lumineszenzindikators 15 auf.

Das Gehäuse 12 der Vorrichtung nimmt eine Quelle 16 zur Bereitstellung der Anregungsstrahlung a und einen Detektor 17 zur Erfassung der Messstrahlung m auf. Um störende Absorptionen im Gewebe zu vermeiden, sollte die Anregungs- und Messstrahlung in einem Bereich von ca. 600 bis 1100 nm liegen.

Im dargestellten Beispiel ist im Gehäuse eine Dosiereinheit 18 zur Abgabe eines Medikamentes (z.B. Insulin) vorgesehen, die mit dem Lumen 19 der Kanüle 10 in Verbindung steht.

Durch die Immobilisierung des Lumineszenzindikators 15 in einer ringförmigen Vertiefung 14 der Kanüle 10 kann eine glatte, ebene Oberfläche der Kanüle 10 beibehalten werden, ohne den äußeren Umfang 13 vergrößern zu müssen.

Im Gehäuse 12 der Vorrichtung ist weiters eine Elektroneinheit 21 angeordnet, welche in Abhängigkeit der vom Lumineszenzindikator 15 gemessenen Analytkonzentration eine Medikamentendosis festlegt, die vorzugsweise automatisch in den Organismus A appliziert werden kann. Die Elektroneinheit 21 dient auch zur Steuerung des Messvorgangs und zur Berechnung der Analytkonzentration.

Die Ausführungsvariante gemäß Fig. 3 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, bei welcher der Katheter 10 zur Abgabe eines Medikamentes in den Organismus A und das Gehäuse 12, welches die Anregungsquelle 16 und den Detektor 17 aufnimmt, separate Einheiten darstellen. Bei dieser Ausführungsvariante muss das Gehäuse 12 in der Nähe des eingeführten Katheters 10 auf die Hautoberfläche H des Organismus A aufgesetzt werden, um den Lumineszenzindikator 15 durch das Gewebe hindurch anzuregen und die Messstrahlung m zu erfassen. Es kann beispielsweise eine herkömmliche Insulinpumpe zum Einsatz kommen, wobei die Messwerte von Hand oder automatisch (per Kabel oder Funksignal) von der Messeinheit zur Insulinpumpe übertragen werden.

Fig. 4 zeigt in schematischer Darstellung die einzelnen funktionellen Komponenten der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Der in den Organismus A eingeführte Katheter 10 mit dem Lumineszenzindikator 15 steht lediglich über die Anregungs- und Messstrahlung a, m mit der außen angeordneten Einheit mit Quelle 16 und Detektor 17 in Verbindung. Eine von der Elektroneinheit 21 gesteuerte Dosiereinrichtung 18 appliziert die errechnete Medikamentendosis über den Katheter 10 in das Gewebe. Alle Messwerte und Dosisangaben können an einer Anzeigeeinheit 20 dargelegt werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich bestens zur Bestimmung der Gewebsglukose und Verabreichung der benötigten Insulinmengen, kann aber auch

für Messungen in anderen Körperflüssigkeiten wie Blut, Lymphe, Hirnflüssigkeit o.a. herangezogen werden.

Neben Glukose kann aber auch Laktat, Sauerstoff, pH, Elektrolyte oder eine andere endogene oder eine exogen zugeführte Substanz gemessen werden.

Als Medikamente können Insulin oder Insulinanaloga, aber auch Glucagon, GLP (Glucagon like Peptide), Wachstumshormone etc. zugeführt werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zur transkutanen, in-vivo Messung der Konzentration zumindest eines Analyten in einem lebenden Organismus (A) mit einem in den Organismus einbringbaren Träger und einem auf dem Träger immobilisierten Lumineszenzindikator (15), der auf eine Änderung der Konzentration des zu messenden Analyten mit einer Änderung zumindest einer optischen Eigenschaft reagiert, wobei der Lumineszenzindikator (15) mit einer Quelle (16) zur Bereitstellung der Anregungsstrahlung (a) und einem Detektor (17) zur Erfassung der Messstrahlung (m) transkutan in Verbindung steht, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lumineszenzindikator (15) am äußeren Umfang eines Katheters (10) immobilisiert ist, der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikamentes, in den Organismus (A) oder zum Absaugen einer Körperflüssigkeit dient.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lumineszenzindikator (15) in zumindest einem Segment des Katheters (10) durch physikalische Fixierung oder chemische Bindung immobilisiert ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Katheter (10) am äußeren Umfang (13) eine Vertiefung (14) oder Anätzung zur Aufnahme des vorzugsweise in einer Trägerschicht vorliegenden Lumineszenzindikators (15) aufweist.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vorrichtung eine Dosiereinheit (18) für ein Medikament aufweist, die mit dem Katheter (10) in Verbindung steht, wobei die Medikamentendosis vorzugsweise in Abhängigkeit der vom Lumineszenzindikator (15) gemessenen Analytkonzentration einstellbar ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Katheter (10) nach außen vorstehend in einem Basiselement (11) eines Gehäuses (12) angeordnet ist, wobei das Basiselement (11) unter Einführung des Katheters (10) auf die Oberfläche (H) des Organismus (A) aufsetzbar ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gehäuse (12) die Quelle (16) zur Bereitstellung der Anregungsstrahlung (a), den Detektor (17) zur Erfassung der Messstrahlung (m) und die Dosiereinheit (18) zur Abgabe eines Medikamentes aufnimmt.
7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Gehäuse (12) eine Elektronikereinheit (21) vorliegt, welche die Bereitstellung der Anregungsstrahlung (a) und die Erfassung der Messstrahlung (m) steuert.

ert, die Analytkonzentration berechnet und in Abhängigkeit der Analytkonzentration eine Medikamentendosis festlegt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Elektroeinheit (21) die Dosiereinheit (18) für das Medikament steuert und die festgelegte Medikamentendosis bevorzugt automatisch in den Organismus (A) appliziert.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der zu messende Analyt ein endogener Metabolit, beispielsweise Glukose oder Laktat, oder eine exogen zugeführte Substanz ist.

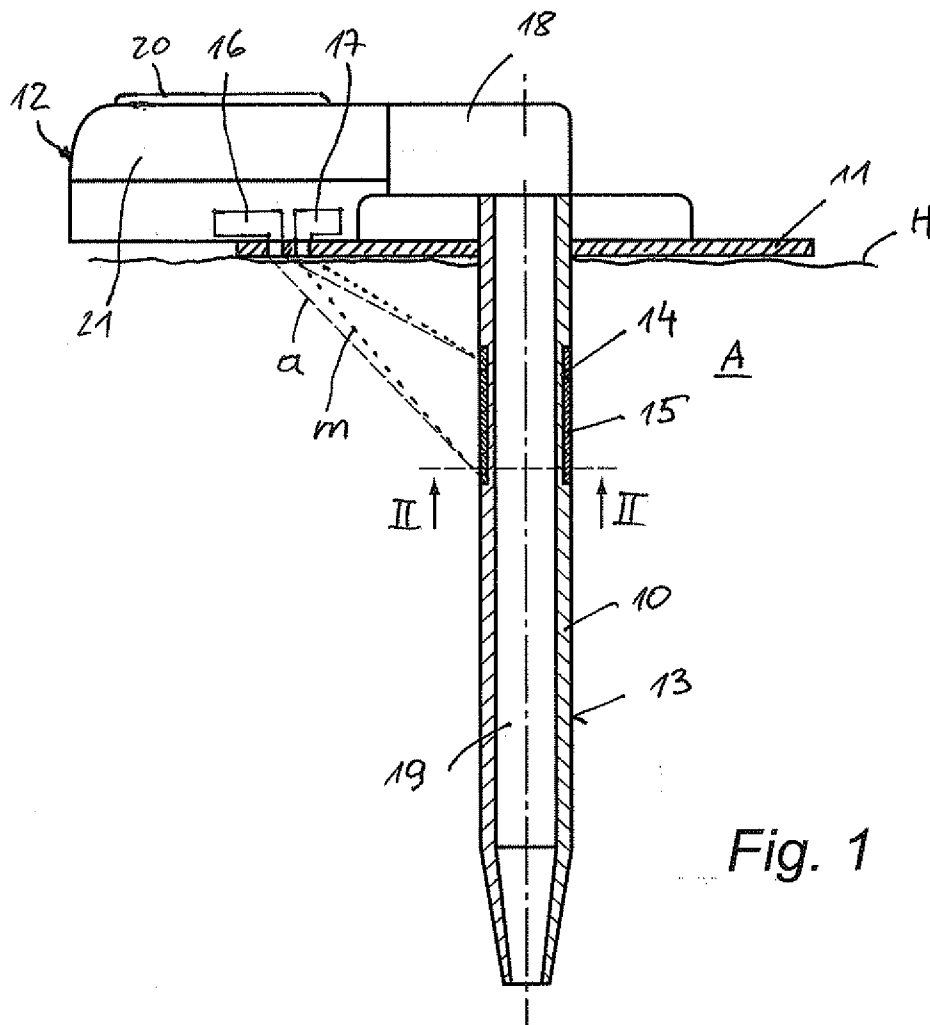


Fig. 1

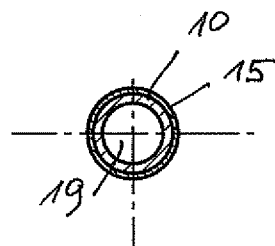


Fig. 2

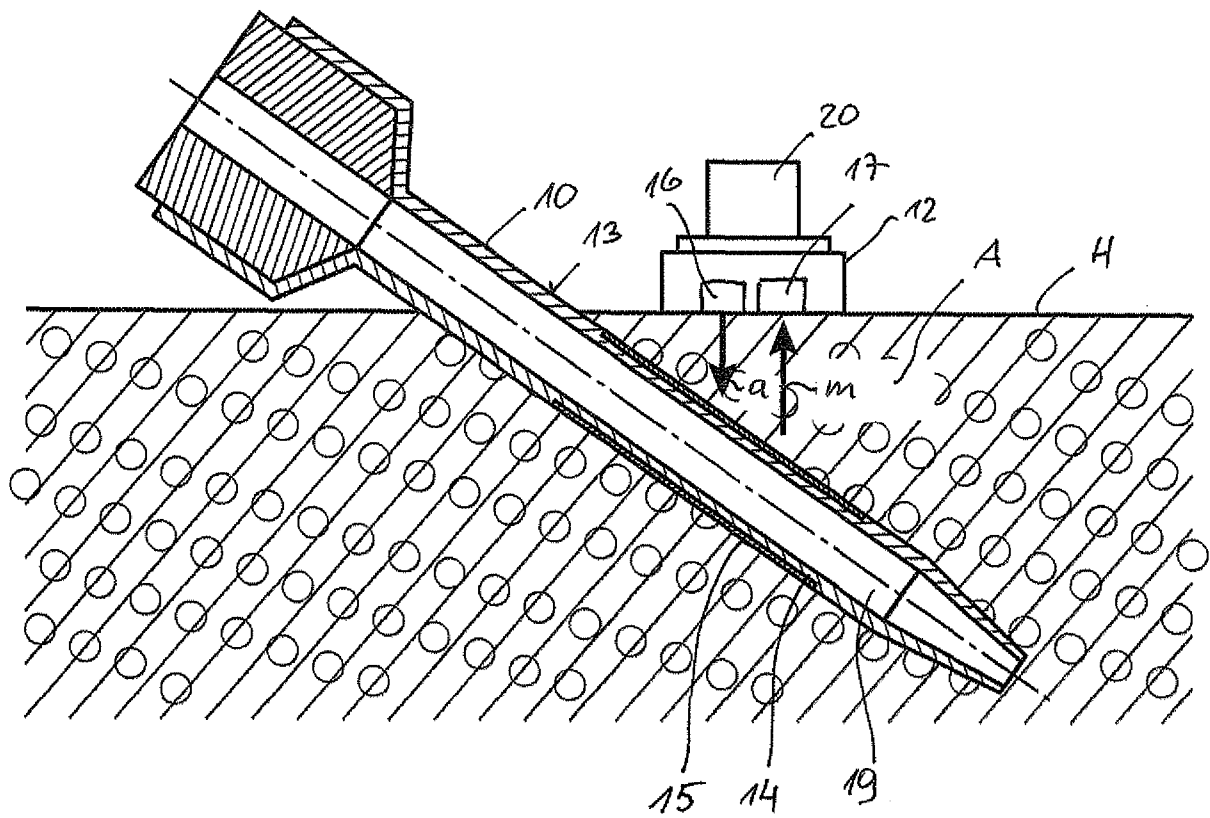


Fig. 3

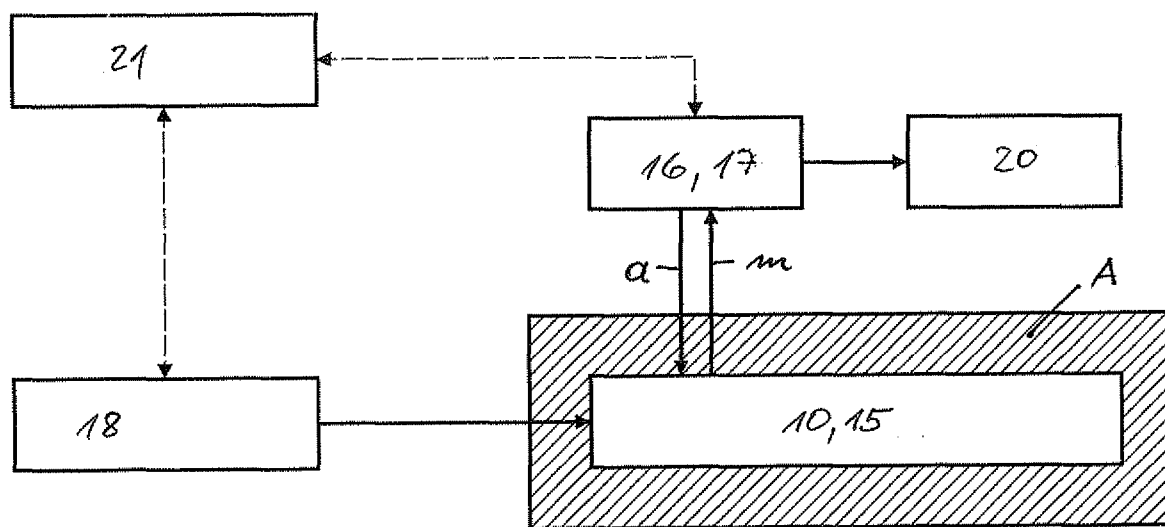


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/269723 A1 (MASTROTOTARO JOHN J [US] ET AL) 30 October 2008 (2008-10-30) the whole document	1-9
A	WO 96/36275 A1 (LAKOWICZ JOSEPH L [US]) 21 November 1996 (1996-11-21) cited in the application page 6, line 11 - page 12, line 27 figures 1-12	1-9
A	US 5 246 867 A (LAKOWICZ JOSEPH R [US] ET AL) 21 September 1993 (1993-09-21) column 1, line 35 - column 2, line 11 figures 1-21	1-9
A	WO 96/25089 A1 (MINIMED INC [US]) 22 August 1996 (1996-08-22) * abstract; figures 1-12	1-9
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2010

Date of mailing of the international search report

23/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Abraham, Volkhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 032 059 A (HENNING TIMOTHY P [US] ET AL) 29 February 2000 (2000-02-29) * abstract; figures 1-7 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/057732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008269723 A1	30-10-2008	CA 2683504 A1 EP 2139382 A1 JP 2010524639 T WO 2008134146 A1	06-11-2008 06-01-2010 22-07-2010 06-11-2008
WO 9636275 A1	21-11-1996	AU 711444 B2 AU 5798896 A CA 2218926 A1 EP 0952783 A1 JP 2001506141 T US 5628310 A	14-10-1999 29-11-1996 21-11-1996 03-11-1999 15-05-2001 13-05-1997
US 5246867 A	21-09-1993	CA 2087411 A1 DE 69309139 D1 DE 69309139 T2 EP 0561653 A1 JP 3318019 B2 JP 6074900 A	18-07-1993 30-04-1997 16-10-1997 22-09-1993 26-08-2002 18-03-1994
WO 9625089 A1	22-08-1996	DE 69627575 D1 DE 69627575 T2 EP 0748184 A1 JP 3657617 B2 JP 9512200 T US 5568806 A	28-05-2003 20-11-2003 18-12-1996 08-06-2005 09-12-1997 29-10-1996
US 6032059 A	29-02-2000	AT 396644 T AT 287660 T CA 2240405 A1 DE 69634265 D1 DE 69634265 T2 EP 0868144 A1 ES 2236759 T3 JP 2000504239 T JP 3993210 B2 JP 2006122689 A WO 9722291 A1 US 6014577 A	15-06-2008 15-02-2005 26-06-1997 03-03-2005 27-04-2006 07-10-1998 16-07-2005 11-04-2000 17-10-2007 18-05-2006 26-06-1997 11-01-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61B5/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2008/269723 A1 (MASTROTOTARO JOHN J [US] ET AL) 30. Oktober 2008 (2008-10-30) das ganze Dokument -----	1-9
A	WO 96/36275 A1 (LAKOWICZ JOSEPH L [US]) 21. November 1996 (1996-11-21) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeile 11 - Seite 12, Zeile 27 Abbildungen 1-12 -----	1-9
A	US 5 246 867 A (LAKOWICZ JOSEPH R [US] ET AL) 21. September 1993 (1993-09-21) Spalte 1, Zeile 35 - Spalte 2, Zeile 11 Abbildungen 1-21 -----	1-9
A	WO 96/25089 A1 (MINIMED INC [US]) 22. August 1996 (1996-08-22) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-12 ----- -/--	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. September 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/09/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Abraham, Volkhart

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 032 059 A (HENNING TIMOTHY P [US] ET AL) 29. Februar 2000 (2000-02-29) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-7 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/057732

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2008269723 A1	30-10-2008	CA 2683504 A1 EP 2139382 A1 JP 2010524639 T WO 2008134146 A1	06-11-2008 06-01-2010 22-07-2010 06-11-2008
WO 9636275 A1	21-11-1996	AU 711444 B2 AU 5798896 A CA 2218926 A1 EP 0952783 A1 JP 2001506141 T US 5628310 A	14-10-1999 29-11-1996 21-11-1996 03-11-1999 15-05-2001 13-05-1997
US 5246867 A	21-09-1993	CA 2087411 A1 DE 69309139 D1 DE 69309139 T2 EP 0561653 A1 JP 3318019 B2 JP 6074900 A	18-07-1993 30-04-1997 16-10-1997 22-09-1993 26-08-2002 18-03-1994
WO 9625089 A1	22-08-1996	DE 69627575 D1 DE 69627575 T2 EP 0748184 A1 JP 3657617 B2 JP 9512200 T US 5568806 A	28-05-2003 20-11-2003 18-12-1996 08-06-2005 09-12-1997 29-10-1996
US 6032059 A	29-02-2000	AT 396644 T AT 287660 T CA 2240405 A1 DE 69634265 D1 DE 69634265 T2 EP 0868144 A1 ES 2236759 T3 JP 2000504239 T JP 3993210 B2 JP 2006122689 A WO 9722291 A1 US 6014577 A	15-06-2008 15-02-2005 26-06-1997 03-03-2005 27-04-2006 07-10-1998 16-07-2005 11-04-2000 17-10-2007 18-05-2006 26-06-1997 11-01-2000