



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 1248/2001
(22) Anmeldetag: 09.08.2001
(42) Beginn der Patentdauer: 15.07.2002
(45) Ausgabetag: 25.03.2003

(51) Int. Cl.⁷: **C23C 26/00**
G01N 27/26

(56) Entgegenhaltungen:
DE 4427921A1 DE 4212912A1 WO 99/24824A1
US 5567301A

(73) Patentinhaber:
ADLASSNIG ALEXANDER MAG.DR.
A-1030 WIEN (AT).
SCHUSTER JULIUS DR.
A-1140 WIEN (AT).

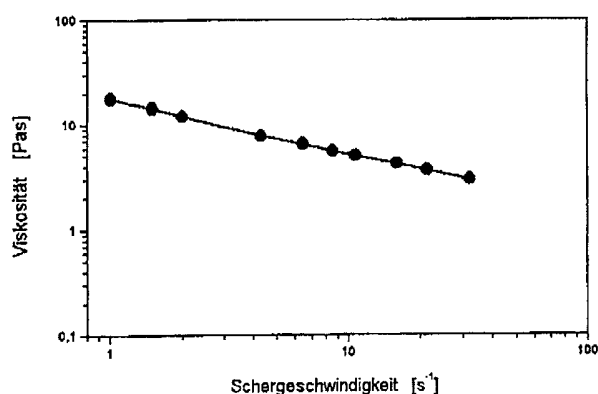
(72) Erfinder:
ADLASSNIG ALEXANDER DR.
WIEN (AT).
SCHUSTER JULIUS DR.
WIEN (AT).

(54) BIOSENSOREN IN DICKSCHICHT-TECHNOLOGIE

(57) Die Erfindung bezieht sich auf Biosensoren in Dickschichttechnologie zur selektiven Detektierung und/oder Bestimmung enzymatisch umsetzbarer Substanzen, auf Verfahren zur Herstellung solcher Biosensoren, auf Druckpasten, die für diese Verfahren geeignet sind, sowie auf die Herstellung solcher Druckpasten.

Die Verwendung (mindestens) eines biokompatiblen Polymers und/oder anorganischen Gels zur Fixierung der bioaktiven Substanzen (z.B. Enzyme) in der Dickschichtpaste erlaubt die Vermeidung von Komponenten, die zur Verdrückbarkeit benötigt werden, aber der Ausbildung einer effektiven Diffusionsbarriere für interferierende Störspezies zwischen dem Analyten und den Transduktoren abträglich sind.

Figur 1



(1) Das technische Gebiet, auf das sich die Erfindung bezieht:

Die Erfindung bezieht sich auf Biosensoren in Dickschichttechnologie zur selektiven Detektierung und/oder Bestimmung enzymatisch umsetzbarer Substanzen oder Substanzkombinationen (wie z.B. Glukose, Laktose, Glukose und Laktose, etc.), auf Verfahren zur Herstellung solcher Biosensoren, auf Druckpasten, die für diese Verfahren geeignet sind, sowie auf die Herstellung solcher Druckpasten.

(2) Der bisherige Stand der Technik:

Biosensoren beruhen auf der Kopplung einer oder mehrerer biochemisch mit hoher Selektivität aktiven Substanzen (z.B. Enzyme, Antikörper etc.) mit einem physikalisch chemischen Transduktor und anschließender elektronischer Signalverarbeitung/Anzeige. Für Anwendungen mit niedriger Nachweisgrenze ($\geq 10^{-8}$ mol/l) und linearem Meßbereich über bis zu 6 Konzentrationsdekaden bedient man sich amperometrischer Sensoren, die auf heterogenen Elektronentransferreaktionen zwischen dem bioaktiven Stoff und dem Transduktor basieren. Die elektrische Kommunikation zwischen diesen erfolgt über sogenannte Mediatoren. Ein natürlich verfügbarer Kandidat für die Funktion des Mediators ist das Produkt der Reaktion des Analyten mit der bioaktiven Substanz. In komplexen Analyten tritt dabei in bisher bekannt gewordenen Sensoren das Problem von Signalinterferenzen durch andere elektrodenaktive Spezies auf. Ein Lösungskonzept für dieses Problem besteht im Zumischen von alternativen Mediatoren, die eine geringere Überspannung an der Elektrode aufweisen, und daher bei kleineren Potentialen umgesetzt werden als die Störspezies. Die Verwendung solcher alternativer Mediatoren ermöglichte die Entwicklung von Graphit als Transduktor. Es ist üblich Graphit mit der bioaktiven Substanz, einem Lösungsmittel sowie weiteren Zusatzstoffen zu einer siebdruckfähigen Paste zu mischen. Das erlaubt die Vorteile der Siebdrucktechnik (z.B. bezüglich Strukturierung, Automatisierung etc.) bei der Herstellung der bioaktiven Schicht von Sensoren zu nützen. Ein Problem bei der Verwendung von kleinen, beweglichen Molekülen als alternativen Mediatoren besteht jedoch darin, daß diese entweder wasserlöslich sind und daher während der Messung aus der bioaktiven Membran herausgelöst werden (z.B. Hexacyanoferrat, Hydroquinon), oder giftig und deshalb für in vivo Anwendungen bedenklich sind (z.B. Vinylferrocene). Es wurde daher vorgeschlagen, das Problem des Herauslösens aus der Membran durch kovalente Anbindung der Mediatoren an die bioaktive Substanz zu vermeiden (US Pat. 5 804 047). Soweit bisher bekannt, haben jedoch auf diese Art hergestellte Sensoren einen für praktische Anwendungen ungenügend kleinen linearen Meßbereich. Weiters wurde vorgeschlagen alternative Mediatoren kovalent an den Transduktor zu binden (AT Pat. 397 512), wobei jedoch die bioaktive Schicht nicht mittels Siebdruckverfahren hergestellt wird.

Es gibt ein weiteres Konzept in der Biosensortechnik in dem solche alternative Mediatoren keine Rolle spielen (und somit auch keine Probleme machen). Dabei verwendet man zusätzliche Membranen entweder zwischen dem Analyten und der bioaktiven Schicht, oder zwischen der bioaktiven Schicht und der Elektrode. Erstere kann für alle Störspezies außer dem interessierenden Analyten eine effektive Diffusionsbarriere bilden, letztere für alle Störspezies außer dem Mediator. Um eine effektive Diffusionsbarriere für Störspezies darzustellen, reichen allerdings die Schichtdicken von ca. 100nm nicht aus, die durch Trocknung (mittels z.B. Dip-Coating etc.) aufgetragener Flüssigkeitsfilme oder Tropfen in einem Schritt realisierbar sind. Sehr wohl erlaubt jedoch Dickschichttechnik in einem Durchgang die Herstellung von Membranen mit Schichtdicken $\geq 5 \mu\text{m}$. Wie bereits erwähnt, ist in den bisher bekannten Dickschichtpasten für bioaktive und/oder biokompatible Membranen von Biosensoren stets Graphit enthalten, der auch als Transduktor fungiert. Solche Pasten sind daher nicht geeignet, eine ausreichend diffusionskontrollierende Membran zwischen der bioaktiven Substanz und der Elektrode auszubilden. Ohne den viskositätsbestimmenden Effekt des Graphitzusatzes jedoch lassen sich bisher bekannte Pasten nicht im Siebdruckverfahren verarbeiten, und somit nicht die für eine ausreichende Diffusionsbarriere erforderliche Schichtdicke in einem Arbeitsgang erzielen.

(3) Die technische Aufgabe, die mit der Erfindung gelöst werden soll:

Die Erfindung vereinigt die Vorteile von Biosensoren (wie z.B. hohe Spezifität in komplexen Medien) mit denen der Dickschichttechnik (wie z.B. hohe Sensor-Design-Flexibilität, einfache Integration in elektrische Schaltungen, automatisierbare Produktion in standardisierbarer Qualität). Dies erlaubt die ökonomische Produktion von Sensoren für Anwendungen in Lebensmittel-, Bio-, Pharmazeutischer- und Medizinischer Analytik. Weiters kann die Erfindung zu Überwachungszwe-

cken eingesetzt werden, in Anwendungen, die von Körperfunktionen, über Bioreaktoren bis zur Umwelt reichen.

Die Herstellung von graphitfreien, bioaktiven Schichten in Dickschichttechnologie eliminiert auch in komplexen Analyten das Auftreten von Signalinterferenzen durch elektrodenaktive (Stör)Spezies, ohne daß alternative Mediatoren eingesetzt werden müssen.

Die Herstellung sämtlicher Sensorschichten, inklusive der bioaktiven Schichten in Dickschichttechnologie, erlaubt äußerst einfach die Strukturierung von miniaturisierten „Multi-Sensor-Arrays“ zur signifikanten Steigerung der Zuverlässigkeit der Schaltungen (durch parallele Anwendung mehrerer identischer Sensoren) wie auch der Selektivität (durch logische Verknüpfung mehrerer nicht identischer Sensoren).

Die Herstellung der bioaktiven Schicht in Dickschichttechnologie eliminiert die Probleme von Inhomogenitäten in der Bioaktivität und damit der Sensitivität, die häufig bei Sensoren auftreten, deren bioaktive Membranen nach dem bisherigen Stand der Technik z.B. in Dip-Coat-Technik etc. hergestellt werden. Auf Grund des kostengünstigen (und daher in der Elektronikindustrie bereits bestens etablierten) Dickschichtverfahrens lassen sich bisher (wirtschaftlich) nicht denkbare „Einmal-verwenden-und-wegwerfen“-Anwendungen realisieren.

Die dazu verwendeten Druckpasten entsprechen (a) den verfahrenstechnischen Anforderungen des Siebdruckverfahrens (z.B. bezüglich Rheologie, Haftung am Substrat etc.) und bilden nach dieser Prozedur (b) Membranen, die den Anforderungen der interessierenden Biosensoren entsprechen (z.B. bezüglich Bioaktivität, Selektivität, Sensitivität, Homogenität, Zuverlässigkeit, etc.)

Die Verwendung (mindestens) eines biokompatiblen Polymers und/oder anorganischen Gels zur Fixierung der Rezeptoren (z.B. Enzyme) erlaubt Komponenten in der Paste zu vermeiden, die zur Verdrückbarkeit benötigt werden, aber der Ausbildung einer effektiven Diffusionsbarriere für interferierende Störspezies zwischen dem Analyten und den Transduktoren abträglich sind.

(4) Erfindung, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet ist:

Die gegenständliche Erfindung ist ein amperometrischer Biosensor mit folgendem Aufbau: auf einem inerten Träger (z.B. Al_2O_3) sind Arbeitselektrode, Gegenelektrode, Referenzelektrode sowie die benötigten Leiterbahnen aufgebracht (z.B. mittels Siebdruck), getrocknet und fixiert. Darauf wird die Arbeitselektrode durch eine graphitfreie bioaktive Schicht von $\geq 5 \mu\text{m}$ Schichtdicke bedeckt (bevorzugt mittels Siebdruckverfahren) und getrocknet. Diese bioaktive Schicht enthält als bioaktive Substanz z.B. ein oder mehrere Enzyme, bevorzugt Oxidasen, die durch Geleinschluß in mindestens einem biokompatiblen Polymer oder anorganischen Gel (bevorzugt polyHEMA, SiO_2 , etc.) immobilisiert sind ohne Hitze oder UV-Strahlen anzuwenden.

Bringt man diese bioaktive Schicht in Kontakt mit einem Analyten, der das Substrat für mindestens eines der in der Schicht immobilisierten Enzyme enthält (z.B. Glukose für Glukoseoxidase), so diffundiert dieses Substrat in die Schicht bis es an einem Enzymmolekül umgesetzt wird. Das Reaktionsprodukt (z.B. H_2O_2) fungiert als in situ gebildeter Mediator und diffundiert zur als Transduktor wirkenden Arbeitselektrode. Die Diffusion dieses Mediators ist im zur Herstellung gewählten biokompatiblen Polymer oder anorganischen Gel (bevorzugt polyHEMA, SiO_2 , etc.) höher als jene von anderen elektrodenaktiven Spezies (wie z.B. Ascorbinsäure), wie sie gewöhnlich in komplexen Analyten enthalten sind, und die zu Störsignalen im Sensor führen bei den zur Detektion nötigen Überspannungen des in situ gebildeten Mediators. Eine (Polymer- und/oder Gel)Schicht von $\geq 5 \mu\text{m}$ ergibt daher eine effektive Diffusionsbarriere für solche (Stör)Spezies und hat zur Folge, daß das Sensorsignal spezifisch vom Mediator herrührt. Die Herstellung der bioaktiven Membran als Dickschicht bewirkt, daß der Biosensor die Selektivität der interessierenden Bioreaktion hat (z.B. Oxidation von Glukose durch Glukoseoxidase).

Ist auch das Substrat für die Enzymreaktion von dieser Diffusionsbarrierewirkung betroffen, so kann es vorteilhaft sein, nur die dem Analyten nahegelegene Zone der bioaktiven Schicht mit der bioaktiven Substanz zu dotieren und die Transduktor-nahe Zone enzymfrei herzustellen. Diese technisch etwas aufwendiger durchzuführende Herstellung führt bei teuren bioaktiven Substanzen zu vorteilhaften Materialkosteneinsparungen.

Wählt man zur Herstellung dieser bioaktiven „Dickschicht“ das Siebdruckverfahren, so ergibt sich als Vorteil, daß die Strukturierung der Sensorbauteile mit deutlich höherer Auflösung ($\leq 10 \mu\text{m}$) ausgeführt werden können als mit Verfahren, die wie Dip-Coating etc. auf Trocknung eines Flüssigkeitsfilms oder -tropfens beruhen. Die mit diesem Verfahren automatisch und kostengünstig

ausführbare Parallelanordnung mehrerer miniaturisierter identischer Einzelsensoren zu einem Sensorarray steigert signifikant die Zuverlässigkeit des Gesamtbauteils, da ein produktionsbedingt nicht funktionstüchtiger Einzelsensor nicht den Ausfall des Gesamtbauteils zur Folge hat. Die ebenfalls automatisch und kostengünstig ausführbare logische Verknüpfung mehrerer miniaturisierter nicht identischer Einzelsensoren zu einem Sensorarray erlaubt die kombinierte Erfassung mehrerer Analyten und dadurch eine Selektivitätssteigerung über die einer einzelnen Bioreaktion hinaus. Dies bedeutet z.B. eine entscheidende Unterstützung bei der Diagnose von komplexen medizinischen und biologischen Phänomenen.

Die Herstellung der bioaktiven Membran in Siebdrucktechnik erlaubt die reproduzierbare Kontrolle der Homogenität der bioaktiven Schicht bezüglich der Verteilung der bioaktiven Substanz darin. Damit lassen sich jene Inhomogenitäten vermeiden, die beim Trocknen von mittels Dip-Coating oder verwandten Verfahren hergestellten Schichten auftreten, und die die Sensitivität bisher bekannter Sensoren nachteiligerweise schwanken lassen.

Die siebdruckfähige Paste, aus der Sensoren gekennzeichnet durch solch vorteilhafte bioaktive Schichten hergestellt werden, bestehen zumindest aus

- (a) mindestens einer in gepufferter Umgebung bioaktiven Substanz (z.B. Enzym; bevorzugt Oxidasen);
- (b) mindestens einer biokompatiblen, anorganischen und/oder organischen Substanz (z.B. biokompatibles Polymer, bevorzugt polyHEMA; anorganischer Gelbildner, bevorzugt ein oder mehrere Silikate, Aluminate, deren Hydrate, Hydroxylate, Alkoholate etc.) zur Einstellung der für Dickschichtverfahren benötigten rheologischen Eigenschaften (z.B. Viskosität, Thixotropie etc.);
- (c) ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch (z.B. Wasser, Alkohol(e), Glykol(e), Polyglykole etc.), das keine physikalische oder chemische Desaktivierung der bioaktiven Substanz bewirken.

Solche Pasten sind frei von Komponenten, die als Transduktor fungieren. Da bisher allen siebgedruckten bioaktiven Schichten Graphit zugesetzt wird, stellen diese keine effektiven Diffusionsbarrieren dar für (Stör)Spezies aus dem Analyten, und damit hergestellte Sensoren benötigen für Signalselektivität zusätzlich alternative Mediatoren. Auf diese kann aufgrund der gegenständlichen Erfindung verzichtet werden.

(5) Pastenherstellung:

Die Herstellung der oben beschriebenen Siebdruckpasten erfolgt vorteilhafterweise durch getrennte Herstellung und nachfolgender, kontrollierter Vereinigung der Lösungen von biokompatiblen Polymer, anorganischem Gelbildner und gepuffertem Enzym. Zur Herstellung der Lösung sowohl des Polymers, als auch des anorganischen Gelbildners kann entweder ein bereits vorher „ex situ“ synthetisiertes Verdickungsmittel (z.B. polyHEMA) eingesetzt werden, oder das Verdickungsmittel aus dessen Komponenten „in situ“ vernetzt werden (z.B. anorganisches Gel aus Oxiden, Hydroxiden, Hydraten oder Alkoholaten von Al, B, Ca, Fe, K, Na, Mg, Si, Ti).

Beispiel 1: Herstellung einer Glukoseoxidasensordickschichtpaste

In einer Polymerlösung bestehend aus 6,625 Massenteilen polyHEMA (polymerisiertes Hydroxyethylen-methacrylat, Molekulargewicht ~ 48'000) mit 59,581 Masseanteilen Diethylenglykol (DEG) und 33,794 Masseanteilen Wasser wird mit 14,959 Masseanteilen SiO₂-Gelbildner vereinigt. Dazu werden 720 U/(g Paste) Glukoseoxidase (GOD, EC 1.1.3.4.), typischerweise gelöst in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7,0, der durch Zusammenmischen von 50 mM KH₂PO₄ und 50 mM K₂HPO₄ mit Wasser hergestellt wird (der pH-Wert des Kaliumphosphatpuffers wird mit 3M NaOH eingestellt) gegeben. Diese Paste ist im Anschluß direkt im Siebdruck verdruckbar oder bei 4°C lagerbar.

Beispiel 2: Herstellung einer Laktatoxidasensordickschichtpaste

Zu einer Polymer- und anorganischen Gel-Lösung gemäß Beispiel 1, werden 380 U/(g Paste) Laktatoxidase (LOD, EC 1.1.3.2.), typischerweise gelöst in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7,4, der durch Zusammenmischen von 50 mM KH₂PO₄ und 50 mM K₂HPO₄ mit Wasser hergestellt wird (der pH-Wert des Kaliumphosphatpuffers wird mit 3M NaOH eingestellt) zugegeben. Diese Paste ist im Anschluß direkt im Siebdruck verdruckbar oder bei 4°C lagerbar.

Beispiel 3: Herstellung einer Glukoseoxidasensordickschichtpaste

Eine Polymerlösung gemäß Beispiel 1 wird mit 3,506 Masseanteilen SiO₂, 0,800 Masseanteilen

Al₂O₃, 0,040 Masseanteilen Fe₂O₃/FeO, 0,011 Masseanteilen TiO₂, 0,185 Masseanteilen MgO, 0,080 Masseanteilen CaO, 0,014 Masseanteilen Na₂O Gelbildner vereinigt. Danach wird Glukoseoxidase-Lösung gemäß Beispiel 1 zugegeben. Diese Paste ist im Anschluß direkt im Siebdruck verdruckbar oder bei 4°C lagerbar.

5 **Beispiel 4: Herstellung einer Laktatoxidasensordickschichtpaste**

Eine Polymerlösung gemäß Beispiel 1 wird mit Gelbildner gemäß Beispiel 3 vereinigt. Danach wird Laktatoxidasensordickschichtpaste gemäß Beispiel 2 zugegeben. Diese Paste ist im Anschluß direkt im Siebdruck verdruckbar oder bei 4°C lagerbar.

10 **Beispiel 5: Fließverhalten einer siebdruckfähigen Glukoseoxidasensordickschichtpaste**

Eine Siebdruckpaste bestehend aus 66,63 Masseanteilen polyHEMA, 89,326 Masseanteilen Diethylenglykol (DEG) und 4,011 Masseanteilen Wasser, 14,959 Masseanteilen SiO₂-Gelbildner und 720 U/(g Paste) Glukoseoxidase (GOD, EC 1.1.3.4.), typischerweise gelöst in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7,0, der durch Zusammenmischen von 50 mM KH₂PO₄ und 50 mM K₂HPO₄ mit Wasser hergestellt wird (der pH-Wert des Kaliumphosphatpuffers wird mit 3M NaOH eingestellt), zeigt eine Fließkurve gemäß **Figur 1** und entspricht damit den Anforderungen der Siebdrucktechnik.

15 **Beispiel 6: Herstellung einer bioaktiven Dickschichtmembran, mit kontrollierter Schichtdicke**

Die Druckpaste gemäß z.B. Beispiel 1 wird mittels einer Spatel auf das Druckgitter einer Siebdruckmaschine aufgebracht, gleichmäßig über der Maske verteilt, und danach durch eine Gummirackel von der Siebdruckmaschine durch das Druckgitter auf das Substrat aufgedruckt und anschließend getrocknet. Die Schichtdicke der bioaktiven Membran kann z.B. mittels der Trocknungsparameter gesteuert werden (**Tabelle 1**).

Tabelle 1. Zusammenhang zwischen Trocknungstemperatur und Schichtdicke

25		
	<u>Trocknungsbedingungen</u>	<u>Membrandicke</u>
	3d bei 4°C	37 µm
	3d bei RT	23 µm
30	3d bei 37°C	22 µm
	3d bei 80°C	19 µm

Beispiel 7: Bioaktive Glukoseoxidase-Dickschichtmembran

Ein Sensor mit einer Membran hergestellt aus einer Siebdruckpaste gemäß Beispiel 1, nach dem Verfahren gemäß Beispiel 6, enthält GOD mit 80% der eingesetzten Aktivität. Das Sensorsignal ist im µA Bereich, stabil nach 20 Sekunden und linear für Glukosekonzentrationen von 0 bis 20 mM (**Figur 2**), womit der physiologisch interessante Bereich quantitativ abgedeckt wird.

Beispiel 8: Selektivität der bioaktiven Glukoseoxidase-Dickschichtmembran

Das glukosespezifische Signal eines Biosensors mit einer Dickschichtmembran gemäß Beispiel 7 wird durch (Stör)spezies wie z.B. Ascorbinsäure, Harnstoff, Glycin oder Paracetamol nicht beeinträchtigt. **Figur 3** zeigt den potentiostatisch gemessenen Signalverlauf an der Membranelektrode für folgende Fälle: Kurve A: Analyt enthält 5 mM Glukose (typische physiologische Konzentration im Blut) sowie keine Störspezies; Kurven B, C und D: Analyt enthält 5 mM Glukose *plus* 60 µM Ascorbinsäure (maximale physiologische Konzentration im Blut), bzw. *plus* 25 mM Harnstoff (5-fache der typischen physiologischen Konzentration im Blut), bzw. *plus* 2,5 mM Paracetamol (15-fache der maximalen Konzentration im Blut eines damit behandelten Arthrosepatienten). Selbst bei Bildvergrößerung (Insert in **Figur 3**) sind alle Kurven innerhalb der Meßgenauigkeit ident.

50 **PATENTANSPRÜCHE:**

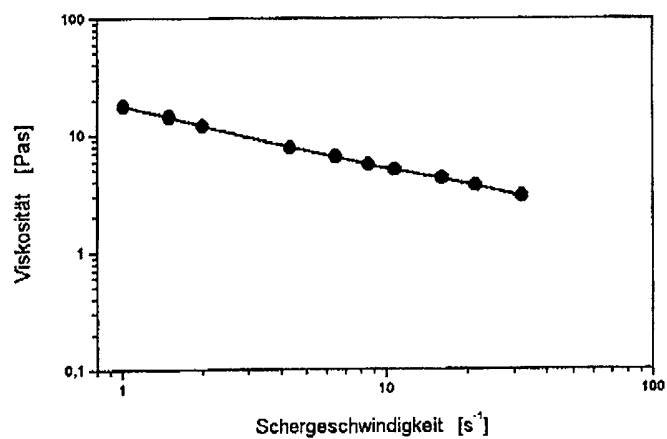
1. Amperometrische Biosensoren in Dickschichttechnologie zur Detektierung und/oder Bestimmung von enzymatisch umsetzbaren Substanzen, wie Glukose oder Laktat, bestehend aus einer Struktur von elektronisch leitenden und elektronisch nicht leitenden Schichten auf einem inerten Träger, gekennzeichnet durch zumindest eine bioaktive Schicht, die

sowohl Substanzen, wie Enzyme, enthält, die spezifisch mit dem zu messenden Analyten reagieren, und deren Schichtdicke so bemessen ist, daß sie als Diffusionsbarriere elektrodenaktive Störspezies, wie Ascorbinsäure im Falle eines Glukosesensors, effektiv am Erreichen der Transduktoren hindert.

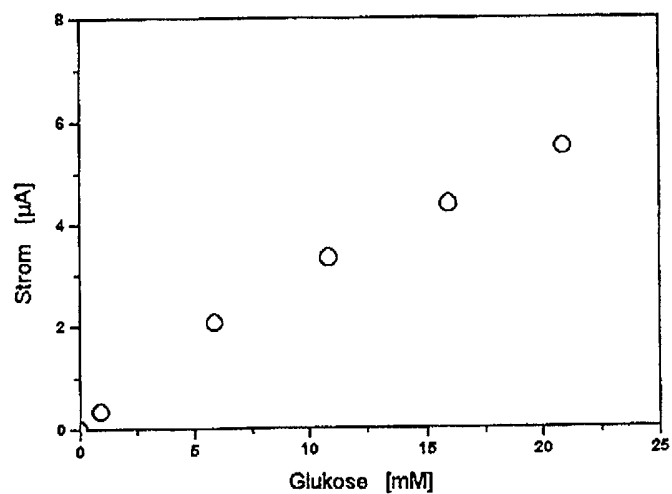
2. Biosensoren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch zumindest eine bioaktive Schicht, die aus 2 oder mehreren Zonen besteht, von denen zumindest die transduktorseitige Zone, die als Diffusionsbarriere dient, frei von bioaktiven Substanzen ist.
3. Biosensoren nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß zumindest eine der bioaktiven Schichten im Siebdruck hergestellt ist.
4. Verfahren zur Herstellung von Biosensoren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine bioaktive Schicht aus mindestens einer Paste, welche mindestens eine bioaktive, jedoch keine als Transduktor fungierende Komponente enthält, auf einem geeignet strukturiertem Substrat aufgebracht wird.
5. Verfahren zur Herstellung von Biosensoren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Homogenität mindestens einer der bioaktiven Schichten reproduzierbar eingestellt werden kann.
6. Druckpaste mit bioaktiver Funktionskomponente, dadurch gekennzeichnet, daß sie sowohl im Siebdruckverfahren verdruckbar ist, als auch dadurch bioaktive Schichten bildet, die sowohl Substanzen wie Enzyme enthalten, die spezifisch mit den zu messenden Analyten reagieren, und deren Schichtdicke so bemessen ist, daß sie als Diffusionsbarriere elektrodenaktive Störspezies, wie Ascorbinsäure im Falle eines Glukosesensors, effektiv am Erreichen der Transduktoren hindert.
7. Verfahren zur Herstellung Druckpasten mit bioaktiver Funktionskomponente nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Einstellung der benötigten rheologischen Eigenschaften mindestens ein biokompatibles Polymer und/oder anorganisches Gel verwendet wird.

HIEZU 2 BLATT ZEICHNUNGEN

Figur 1



Figur 2



Figur 3

