

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 891/2009**

(22) Anmeldetag: **09.06.2009**

(43) Veröffentlicht am: **15.07.2010**

(51) Int. Cl.⁸: **A61B 5/00** (2006.01),
A61M 5/14 (2006.01),
A61M 5/172 (2006.01),
A61M 1/00 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

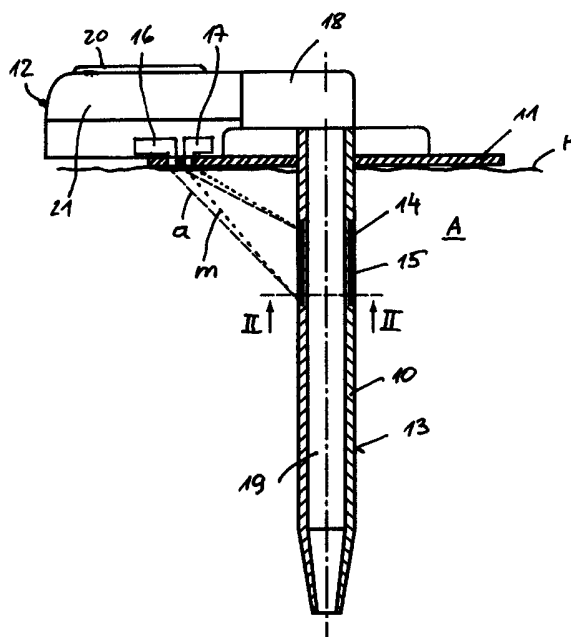
JOANNEUM RESEARCH
FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH
A-8010 GRAZ (AT)
TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ
A-8010 GRAZ (AT)

(72) Erfinder:

KÖHLER HANS DIPL.ING.
GRAZ (AT)
KLIMANT INGO DR.
LABUCH (AT)

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

(57) Die Erfindung betrifft eine 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. Erfindungsgemäß ist der Lumineszenzindikator (15) am äußeren Umfang eines Katheters (10) immobilisiert, der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikaments, in den Organismus (A) oder zum Absaugen einer Körperflüssigkeit dient.



ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft eine 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. 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.

Fig. 1

14363

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.

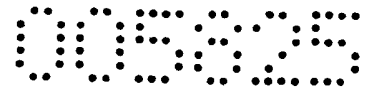
Aus der AT 408.182 B ist in diesem Zusammenhang ein Glukose-Sensor bekannt, bei welchem mit Hilfe einer Setznadel ein Katheter in das Gewebe eines lebenden Organismus eingebracht wird. Nach der Positionierung des Katheters im Gewebe wird die Setznadel zurückgezogen und durch einen rohrförmigen Träger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

föhrten 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 Zellulosemembran, 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 durchgeführt 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 ausgeführt 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 Elektronikeinheit (21) vorliegt, welche die Bereitstellung der Anregungsstrahlung (a) und die Erfassung der Messstrahlung (m) steuert, die Analytkonzentration berechnet und in Abhängigkeit der Analytkonzentration eine Medikamentendosis festlegt.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Elektronikeinheit (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.

2009 06 09

Lu/Sc

367 
Patentanwalt
Dipl.-Ing. Mag. Michael Babeluk
A-1150 Wien, Mariahilfer Gürtel 39/17
Tel.: (+43 1) 892 89 33-0 Fax: (+43 1) 892 89 333
E-Mail: michael.babeluk@patentanwalt.at

005525

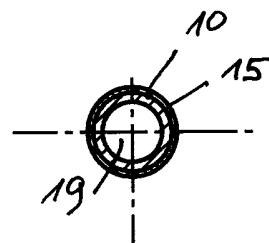
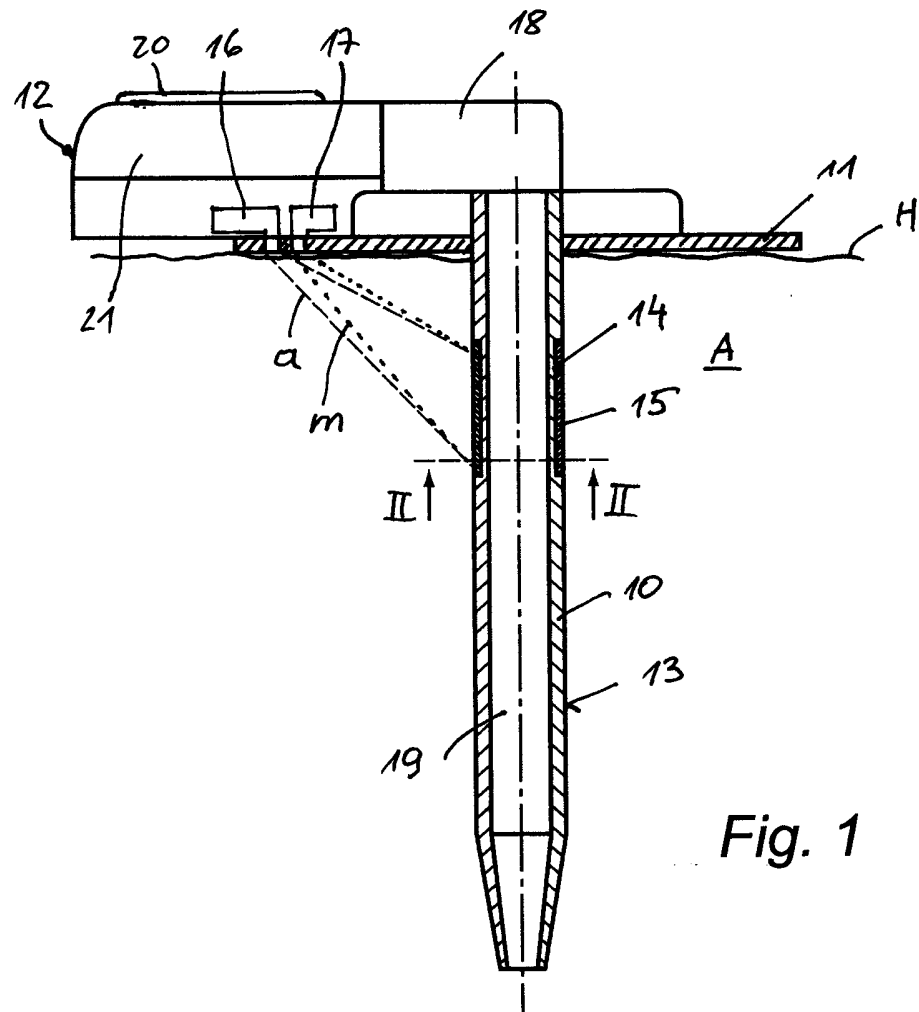


Fig. 1

Fig. 2

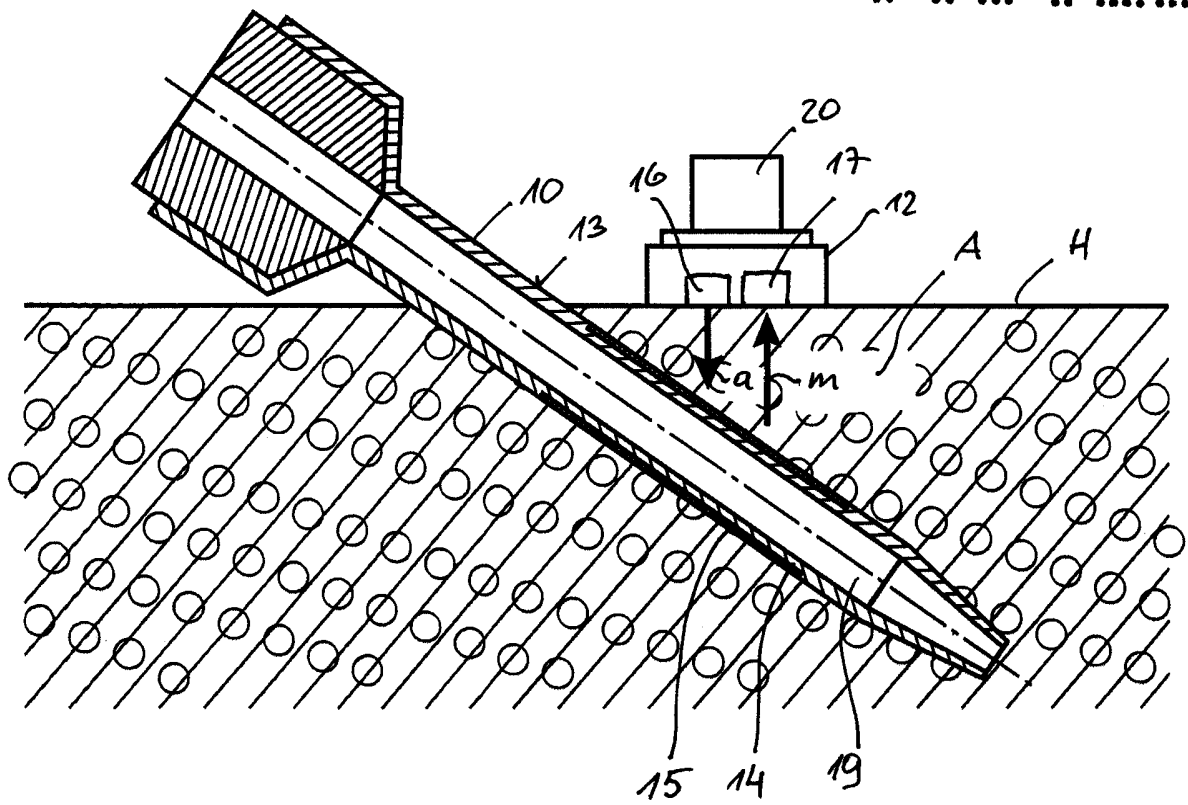


Fig. 3

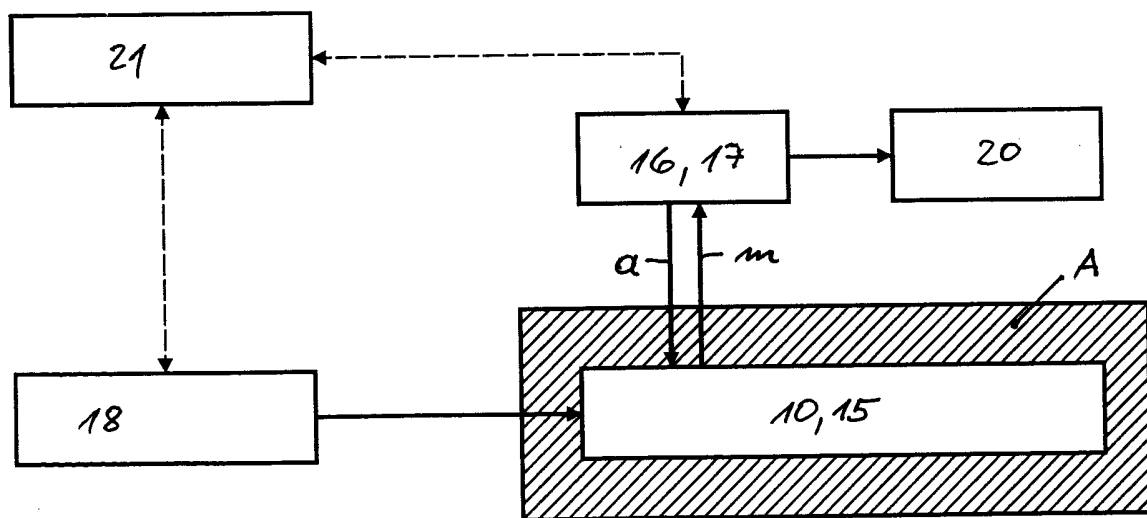


Fig. 4