

(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
22. Mai 2008 (22.05.2008)

PCT

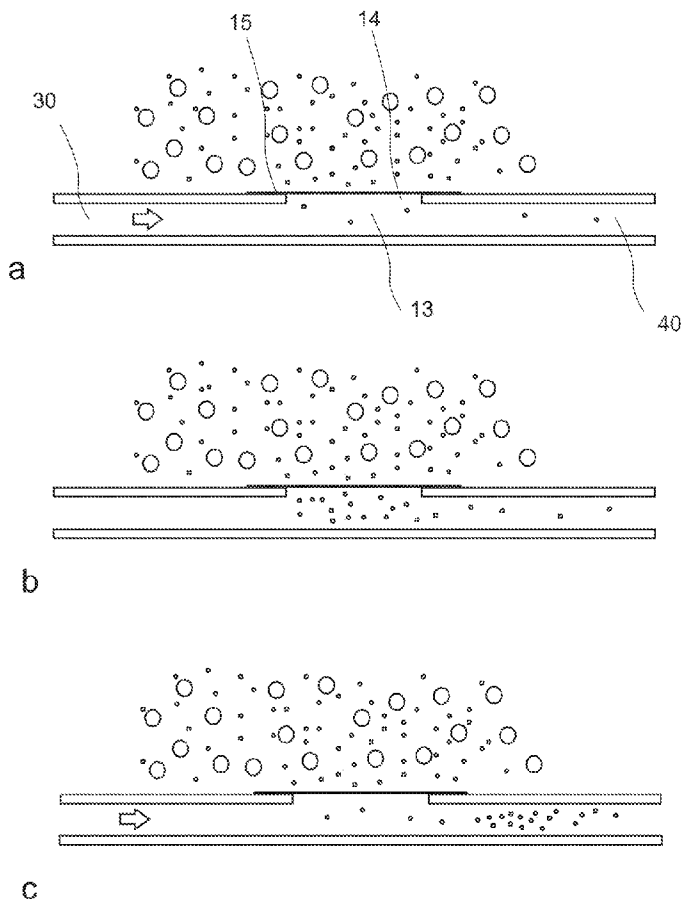
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/059050 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01) G01N 1/34 (2006.01)
B01D 61/24 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/062449
- (22) Internationales Anmeldedatum:
16. November 2007 (16.11.2007)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
06124342.4 17. November 2006 (17.11.2006) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): TRACE ANALYTICS GMBH [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 1-2, 38106 Braunschweig (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNNECKE, Wolfgang [DE/DE]; Willstätter Str. 6, 38116 Braunschweig (DE). HARTLEP, Michael [DE/DE]; Fasanenstr. 5, 38102 Braunschweig (DE). GIESENBERG, Jens [DE/DE]; Bernardiusring 29, 38304 Wolfenbüttel (DE). LEHMANN, Matthias [DE/DE]; Karlstr. 34, 38106 Braunschweig (DE).
- (74) Anwälte: SENDROWSKI, Heiko usw.; c/o Eisenführ, Speiser & Partner, Postfach 10 60 78, 28060 Bremen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SAMPLE TAKING DEVICE, AND SAMPLE TAKING METHODS

(54) Bezeichnung: PROBENAHMEVORRICHTUNG UND PROBENAHMEVERFAHREN



(57) Abstract: The invention relates to a sample taking device for obtaining an analyte sample as well as methods for obtaining an analyte sample.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Probenahmeverrichtung zum Gewinnen einer Probe eines Analyten, sowie Verfahren zum Gewinnen einer Probe eines Analyten.

WO 2008/059050 A2



MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Probenahmeverrichtung und Probenahmeverfahren

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Probenahmeverrichtung zum Gewinnen einer Probe eines Analyten, sowie Verfahren zum Gewinnen einer Probe eines Analyten.

- 5 In der Verfahrenstechnik und Medizin, insbesondere bei der Beobachtung eines Bioreaktors und der Langzeitbestimmung des Gehalts vorgewählter Substanzen im menschlichen Körper, ist es häufig notwendig, das Vorhandensein und gegebenenfalls die Konzentration eines vorgewählten Analyten in einem Medium schnell und möglichst kontinuierlich zu bestimmen. Aus hygienischen und/oder
- 10 medizinischen Gründen ist es dabei häufig nicht möglich, unmittelbar Material des zu untersuchenden Mediums beispielsweise in einer Biopsie wiederholt oder fortgesetzt zu entnehmen. Üblicherweise wird deshalb eine Probe des Analyten aus dem Medium durch ein Dialyseverfahren gewonnen. Dabei wird eine mit einer Dialyse- oder Gasdiffusionsmembran als "Messfenster" versehene Sonde
- 15 in das zu untersuchende Medium eingeführt und gegebenenfalls für längere Zeit implantiert. Die Sonde wird mit einem Transportmedium kontinuierlich oder pulsweise gespült. Durch die Membran tritt der Analyt in das Transportmedium einer in Analyt-Strömungsrichtung hinter der Membran liegenden

Analytaufgabekammer ein und wird durch die Sonde durch einen Sondenaustritt aus dem Bereich des zu untersuchenden Mediums, insbesondere einem Bioreaktor oder einem menschlichen oder tierischen Körper, heraustransportiert. Das gegebenenfalls analytbeladene Transportmedium kann dann durch einen oder mehrere Sensoren analysiert werden. Beispiele solcher Sonden und zugehörige Probenahmeverfahren sind beschrieben in der DE 44 26 694, US 3640269, US 4694832, US 6632315 B2, US 6811542 B2, WO 99/45982 A2 und WO 01/06928 A1.

Ein Problem bisheriger Sonden und entsprechenden Probenahmeverfahren war die begrenzte Transportgeschwindigkeit des Analyten in den Sonden und dementsprechend die lange Totzeit zwischen dem ersten Durchtreten des Analyten durch die Membran und dem ersten Nachweis des Analyten am Sondenaustritt. Beispielsweise benötigt der in der WO 99/45982 A2 beschriebene Herzkatheter eine Totzeit von 15 bis 20 Minuten, bevor ein messbares Signal zur Verfügung steht, dazu unten mehr.

Zum Lösen dieses Problems wurde einerseits versucht, die Membranfläche zu vergrößern. Hierzu wurden beispielsweise Mikrodialysesonden eingesetzt, die Hohlfasern mit einem Einzelfaser-Durchmesser von etwa 500 µm umfassen. Nachteilig daran ist, dass sich die Membran beim Herausziehen der Sonde insbesondere aus Gewebe ablösen und im Körper verbleiben kann. Zum Erreichen einer hohen Transportgeschwindigkeit werden Mikrodialysesonden häufig mit einem hohen Innendruck des Transportmediums beaufschlagt. Der hohe Innendruck belastet zusätzlich die Verbindungen zwischen den Hohlfasern und der übrigen Sonde, so dass es häufig zu Rissen in der Hohl-faser oder zum Ausreißen der Hohl-faser aus der Sonde kommt.

Zudem bewirken die bei üblichem Betrieb eines Bioreaktors oder bei einer Sondenimplantation in einem menschlichen oder tierischen Patientenkörper allfällig auftretenden Druckschwankungen starke Schwankungen der Dialyserate. Dieser Effekt wird noch dadurch verstärkt, dass die verwendeten Membranmaterialien in wässriger Umgebung stark quellen und dadurch sehr flexibel werden. So entstehen nach Implantation oder Eintauchen in eine

Messlösung bei der Verwendung von Hohlfasern sehr pulsationsfähige „Schlauchbeutel“ als Messfenster. Die Dialyserate schwankt dann sehr stark, weil sich das Membranzellvolumen im Inneren bei wechselndem Gegendruck ständig verändern kann. Selbst kleinste Bewegungen oder Druckschwankungen sind
5 deutlich erkennbar. Abhilfe kann dazu nur der Betrieb bei hohem Innendruck schaffen, was die Gefahr des Platzens wiederum erhöht. Dementsprechend sind solche Mikrodialysesonden üblicherweise ungeeignet für ein pulsweises Beaufschlagen der Sonde mit dem Transportmedium.

Auch aus fluiddynamischer Sicht weisen die sich bei der Verwendung von
10 Hohlfasern ergebenden zylindrischen Dialysekammern Nachteile auf. In der Analytaufgabekammer ergeben sich konstruktionsbedingt unterschiedlich durchströmte Bereiche, Ecken und Richtungsumkehrungen, in denen sich Luftblasen festsetzen können. Da Mikrodialysesonden üblicherweise Analytaufgabekammern mit kleinen Innendurchmessern aufweisen, lassen sich
15 darin nur geringe Fließgeschwindigkeiten aufbauen, so dass das Herausspülen der Luftblasen sehr schwierig ist. Die Luftblasen verändern das mit Transportmedium gefüllte Volumen der Analytaufgabekammer und/oder die wirksame Membranfläche und bewirken so erhebliche Messfehler.

Und schließlich ist wegen des erwünschten hohen Stofftransportrate des
20 Analyten in die Analytaufgabekammer der maximale Volumenstrom des Transportmediums in einer Mikrodialysesonde begrenzt. Übliche Mikrodialysesonden können nur mit Transportmedium-Volumenströmen von 0,3-0,5 µl/min betrieben werden. Für den Transport des Transportmediums aus der Analytaufgabekammer zum Sondenausgang wird so bei einer
25 angenommenen Transportstrecke von 30 cm und einem üblichen Sonden-Innendurchmesser von 75 µm eine Zeit (Totzeit) von 160 s, bei einem Sonden-Innendurchmesser von 150 µm sogar von 630 s benötigt. Mit Verringerung des Sonden-Innendurchmessers erhöht sich der Druck des Transportmediums bei gleicher Transportgeschwindigkeit um den Faktor 4, so dass ein Mindest-
30 Sonden-Innendurchmesser zum Vermeiden des Reißens oder Platzens der Membran eingehalten werden muss.

Ebenfalls bekannt sind Probenahmesonden, bei denen das Transportmedium nicht kontinuierlich, sondern pulsweise ausgetauscht wird. Dabei diffundiert der Analyt aus dem zu untersuchenden Medium wiederum durch eine Membran (Dialyse- oder Gasdiffusionsmembran) in eine in Diffusionsrichtung hinter der Membran liegende Analytaufgabekammer in das Transportmedium. Je nach
5 Zeitdauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden Transportmedium-Austauschpulsen wird der Analyt bei gleicher Analyt-Anfangskonzentration des zu untersuchenden Mediums in der Analytaufgabekammer unterschiedlich stark angereichert. Beispielsweise beschreibt die US 6852500 eine Mikrodialysesonde und einen Glucose-Durchflusssensor, wobei die Mikrodialysesonde pulsweise
10 durch Transportmedium durchströmt wird. Unter Berücksichtigung des Innenvolumens der Mikrodialysesonde ergibt sich so eine Dauer von 9 Minuten, bis das gesamte Volumen der Analytaufgabekammer den Sondenausgang passiert und den Glucose-Durchflusssensor erreicht hat. Die so ermittelten
15 Messergebnisse können daher nur Durchschnittswerte sein und geben den tatsächlichen Verlauf der Glucosekonzentration nur zeitverzögert und gedämpft wieder.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Probenahmeverrichtung anzugeben, mit denen die oben beschriebenen Nachteile herkömmlicher
20 Probenahmeverrichtungen vermieden oder verringert werden können. Die Probenahmeverrichtung sollte insbesondere eine geringe Totzeit zwischen dem Eintreten eines Analyten in eine Analytaufgabekammer und dem Passieren des Probenahmeverrichtungs-Ausgangs ermöglichen. Vorzugsweise sollte eine Strecke von 30 cm Länge zwischen der Analytaufgabekammer und dem
25 Probenahmeverrichtungs-Ausgang innerhalb von 2 Minuten durch ein Transportmedium durchströmt werden können, ohne dass dabei Drücke auftreten, die den sicheren Betrieb der Probenahmeverrichtung gefährden und insbesondere ein Reißen der Probenahmeverrichtung auslösen können. Ferner sollte ein entsprechendes Probenahmeverfahren angegeben werden.

30 Die Aufgabe wird gelöst durch eine Probenahmeverrichtung gemäß Anspruch 1. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen

beschrieben. Ein erfindungsgemäßes Probenahmeverfahren ist in Anspruch 17 beschrieben.

Erfindungsgemäß umfasst eine Probenahmevorrichtung zum Gewinnen einer Probe eines Analyten eine Zuleitung und eine Ableitung sowie eine
5 Analytaufgabekammer in fluidleitender Verbindung zwischen Zuleitung und Ableitung. Die Analytaufgabekammer besitzt eine Öffnung, die mit einer analytdurchlässigen Membran zum Durchtretenlassen des Analyten aus einem zu untersuchenden Medium aus einem Bereich außerhalb der Analytaufgabekammer („außen“) in die Analytaufgabekammer versehen ist. Die
10 erfindungsgemäße Probenahmevorrichtung zeichnet sich dadurch aus, dass die Fläche der Öffnung der Analytaufgabekammer höchstens das 400fache, bevorzugt höchstens das 200fache und besonders bevorzugt das 40-80fache der Mindest-Querschnittfläche der Ableitung beträgt. Dabei ist unter der Mindest-Querschnittfläche der Ableitung die Fläche desjenigen Querschnitts zu
15 verstehen, der für die Ableitung und die Analytaufgabekammer innerhalb der Probenahmevorrichtung die Kleinste ist. Üblicherweise wird die Mindest-Querschnittfläche durchflussmengenbegrenzend wirken. Mit „Fläche der Öffnung“ ist diejenige Fläche gemeint, die den Durchtritt des Analyten von außen in die Analytaufgabekammer am stärksten begrenzt. Üblicherweise wird die Fläche die
20 Fläche der fensterartigen Durchtritts-Öffnung der Probenahmevorrichtung sein. Die Fläche kann jedoch auch anstelle eines einzigen Fensters aus einer Vielzahl von Fenstern bestehen, die zusammenwirkend insgesamt eine Öffnung der Analytaufgabekammer in Richtung auf das zu untersuchende Medium ergeben. Die Fläche der Öffnung ist dann die Gesamtfläche der einzelnen Fenster. Die
25 Form der Öffnung (als einzelnes Fenster oder als Vielzahl an Fenstern) kann beliebig gewählt werden. Der Fachmann wird dabei insbesondere die Auswirkungen der Öffnungsgeometrie auf die Stabilität der erfindungsgemäßen Probenahmevorrichtung berücksichtigen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass mit der erfindungsgemäß
30 vorgesehenen, im Vergleich zu herkömmlichen Probenahmevorrichtungen kleinen Öffnung am Ende der Ableitung der Probenahmevorrichtung noch immer ein messbares Analyt-Signal erhalten werden kann. Dies war überraschend, da

zu erwarten gewesen war, dass eine kleine Öffnung nur eine langsame Diffusion des Analyten in die Analytaufgabekammer gestatten würde, die Konzentration des Analyten in der Analytaufgabekammer dementsprechend pro Zeiteinheit niedrig und wegen der durch Turbulenz verursachten Verdünnung beim
5 Transport des Analyten von der Analytaufgabekammer durch die Ableitung am Ende der Ableitung ein kaum noch messbares Signal erhalten würde. Tatsächlich hat sich jedoch herausgestellt, dass zwar eine Verdünnung beim Transport des Analyten durch die Ableitung stattfindet, da der Analyt jedoch ursprünglich nur in
10 einem kleinen Volumen in Diffusionsrichtung hinter der kleinen Öffnung angereichert war, fällt diese Verdünnung nur gering aus. Ferner ermöglicht die im Vergleich zur Mindest-Querschnittfläche kleine Öffnung der Analytaufgabekammer, die Analytaufgabekammer mit einem hohen Volumenstrom des Transportmediums zu beschicken, ohne dass ein Zerreißen der Membran befürchtet werden muss. Durch den hohen Volumenstrom kann
15 das Festsetzen von Blasen in Analytdiffusionsrichtung hinter der Membran in der Analytaufgabekammer vermieden werden; dies erhöht die Messsicherheit zusätzlich und auf einfache Weise.

In bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Probenahmevorrichtung beträgt die Länge der Ableitung, gemessen vom Rand
20 der Öffnung der Analytaufgabekammer bis zum Ende der Ableitung

a) zumindest 20 cm, vorzugsweise 30 cm bis 80 cm und besonders bevorzugt 35 cm bis 50 cm, oder

b) 3 bis 15 cm, vorzugsweise 5 bis 10 cm und besonders bevorzugt 6 bis 8 cm beträgt.

25 Besonders geeignete sind die in a) beschriebenen Abmessungen für zentralvenöse Katheter und vergleichbare Probenahmesonden, während die in b) beschriebenen Abmessungen besonders geeignet für Venenverweilkatheter sind.

Bei diesen Längen der Ableitung und damit Analyt-Transportstrecken bleibt die durch Turbulenz hervorgerufene Verdünnung des Analyten in einem Rahmen,

der eine Konzentrationsbestimmung üblicher Analyten wie Glucose aus einem implantierten Katheter bei einem Menschen oder Tier ermöglicht.

Die Mindest-Querschnittsfläche der Ableitung einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung beträgt in bevorzugten Ausführungsformen

- 5 a) 0,1 bis 0,8 mm² und besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5 mm², oder
- b) 0,008 bis 0,8 mm², vorzugsweise 0,018 bis 0,5 mm² und besonders bevorzugt 0,03 bis 0,2 mm² beträgt.

Wiederum sind die in a) beschriebenen Mindest-Querschnittsflächen besonders geeignet für zentralvenöse Katheter, während die in b) beschriebenen Mindest-
10 Querschnittsflächen besonders geeignet für Venenverweilkatheter aufgrund der insgesamt kleineren Baugröße sind.

Förderlich ist es ferner, das Volumen der Analytaufgabekammer in Abhängigkeit von der Fläche der Öffnung der Analytaufgabekammer zu wählen. Vorzugsweise beträgt das Verhältnis zwischen Öffnungsfläche und Analytaufgabekammer-
15 volumen insbesondere bei zentralvenösen Kathetern 20 mm²/15 mm³ bis 45 mm²/15 mm³, weiter bevorzugt 25 mm²/15 mm³ bis 38 mm²/15 mm³ und besonders bevorzugt 30 mm²/15 mm³. In herkömmlichen Mikrodialyse-
vorrichtungen ist das Verhältnis deutlich größer und beträgt häufig etwa 16 mm²/2 mm³. Dies führt zu einem langgezogenen „Pfropfen“ des Analyten im
20 Transportmediums, der beim Transport noch weiter auseinandergezogen wird und somit für eine vollständige Vermessung erheblich mehr Zeit in Anspruch nimmt als mit einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung.

Die Membran einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung besitzt in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung eine Ausschlussgrenze von
25 80 kDa, vorzugsweise von 60 kDa und besonders bevorzugt von 20 kDa. Die Membran einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung ist dementsprechend passierbar für kleine Analyten, wie sie insbesondere bei der Untersuchung eines menschlichen oder tierischen Patienten üblicherweise von

Interesse sind. Interessierende Analyten und entsprechende abgeleitete Größen, die mit einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung nachgewiesen werden können, sind vorzugsweise Glucose, Lactat, pH, pO₂ und pCO₂, Methanol, Ethanol, Formiat, Acetat, Glutamin, Glutamat, Harnstoff, Harnsäure, Phosphat, Antikörper, Wachstumsfaktoren und Hormone. Das Membranmaterial ist dementsprechend bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulose und deren Derivate, Celluloseacetat, PTFE, Polycarbonat, Polypropylen, Polyamide, Polysulfone, wobei zum Nachweisen von Glucose insbesondere eine Celluloseacetat-Membran bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung umfasst vorzugsweise ferner eine Leitung für einen weiteren, vom Transportmedium verschiedenen Medienstrom. Die weitere Leitung mündet in bevorzugten Ausführungsformen im Gebrauch in das zu untersuchende Medium. Auf diese Weise kann gleichzeitig mit einer Beprobung eines die Probenahmeverrichtung umgebenden Mediums in dieses Medium ein Medienstrom eingeleitet oder entnommen werden. Dabei umfasst eine besonders bevorzugte Ausführungsform eine Öffnung, die die Analytaufgabekammer mit der Leitung des weiteren Medienstroms verbindet, wobei optional keine Öffnung zu dem außerhalb der Probenahmeverrichtung befindlichen Medium vorgesehen ist. Eine solche Probenahmeverrichtung kann beispielsweise verwendet werden zum Einleiten einer Kalibrierlösung über die Öffnung zum Kalibrieren der Probenahmeverrichtung, wobei zur Untersuchung des außerhalb der Probenahmeverrichtung befindlichen Mediums dieses dann in die Leitung eingesaugt wird. Das Einleiten einer Kalibrier- oder anderen Infusionslösung und das Einsaugen des zu untersuchenden Mediums kann durch eine Pumpe durchgeführt werden, vorzugsweise in regelmäßigen Abständen. Dadurch ist die Exposition der Öffnung gegenüber dem zu untersuchenden Medium steuerbar.

In einer weiteren Ausführungsform umfasst die erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung zwei Öffnungen, von denen eine im bestimmungsgemäßen Gebrauch mit dem zu untersuchenden Medium und eine mit der weiteren Leitung in Verbindung steht. Auf diese Weise kann beispielsweise der Analyt in der Analytaufgabekammer verdünnt werden.

Die weitere Leitung kann jedoch auch von dem zu untersuchenden Medium getrennt sein. Dies ermöglicht eine genauere Kalibrierung durch die Analytaufgabekammer.

Die weitere Leitung kann auch mit zusätzlichen Sensoren, z.B. Faseroptiken zur
5 Messung von Sauerstoff oder pH-Wert, versehen werden. Dazu werden
Lichtleiter eingesetzt, deren Spitze beispielsweise mit einem Indikatorfarbstoff
beschichtet ist und die sich in Abhängigkeit von der Konzentration der
umgebenden Analyten z.B. in ihrer Fluoreszenz verändert.

Die erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung ist vorzugsweise ein
10 Probenahmekatheter, vorzugsweise für eine Blutuntersuchung in Form einer
Braunüle, und ferner bevorzugt ein Zentralvenen-Katheter zur Anwendung an
einem Säugetier, insbesondere einem Menschen. Ebenfalls bevorzugt sind
erfindungsgemäße Probenahmeverrichtungen in Form einer Bioreaktorsonde.

Die Zuleitung und Ableitung in der erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung
15 sind vorzugsweise nebeneinanderliegend in einem einheitlichen Baukörper
enthalten. Diese Anordnung ist besonders zweckmäßig in medizinischen
Probenahmeverrichtungen, insbesondere in Form von Zentralvenen-Kathetern
und Venenverweilkanülen.

Die erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung ist vorzugsweise mit einem
20 Detektor zum Nachweisen des Analyten verbunden. Ebenfalls bevorzugt ist es,
die Probenahmeverrichtung mit einer Pumpe zum Pumpen eines
Transportmediums durch die Zuleitung und/oder Ableitung der
Probenahmeverrichtung zu verbinden. Die Ableitung der Probenahmeverrichtung
steht zweckmäßigerweise, optional über die Pumpe, in fluidleitender Verbindung
25 mit dem Detektor.

Soweit die Probenahmeverrichtung mit einer Pumpe versehen ist, besitzt die
Pumpe in bevorzugten Ausführungsformen eine Steuerung zum Betätigen der
Pumpe zu einem vorgewählten Zeitpunkt. Die Pumpe kann so, insbesondere zu
vorgewählten Zeitpunkten, ein- und ausgeschaltet werden, so dass die

Probenahmeverrichtung pulsweise mit dem Transportmedium durchströmt wird. Besonders bevorzugt ist die Steuerung so eingerichtet, dass die Pumpe 20 bis 90, vorzugsweise 30 Sekunden lang ausgeschaltet ist, so dass Analyt durch die Membran in die Analytaufgabekammer gelangen kann, und
5 anschließend so lange eingeschaltet ist, bis das analytbeladene Trägermedium-Volumen aus der Analytaufgabekammer durch die Ableitung aus der Probenahmeverrichtung herausgepumpt und vorzugsweise in einen Detektor hineingepumpt ist. Bei einer Analytaufgabekammergröße von 10-20 mm³ ist es bevorzugt, die Pumpe 20 bis 90 Sekunden lang auszuschalten. Ferner ist es
10 bevorzugt, zwischen der Pumpe und der Zu- und/oder Ableitung einen Strömungsunterbrecher mit einer Steuerung vorzusehen, so dass der Strom von Transportmedium durch Zu- und Ableitung unabhängig vom Betrieb der Pumpe ein- und ausgeschaltet werden kann. Der Strömungsunterbrecher funktioniert dann wie eine zu vorgewählten Zeitpunkten ein- und ausgeschaltete Pumpe,
15 wobei die Pumpe jedoch nicht ausgeschaltet werden muss.

Besonders bevorzugt ist eine Probenahmeverrichtung, deren Zu- und Ableitung über einen Verteiler mit dem Detektor so verbunden sind, dass zum Spülen ein Transportmedium vom Verteiler ohne Passieren der Analytaufgabekammer zum Detektor geleitet werden kann, und zum Messen das Transportmedium vom
20 Verteiler unter Passieren der Analytaufgabekammer zum Detektor geleitet werden kann.

Diese Ausführungsform der erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung nutzt auf besonders vorteilhafte Weise aus, dass in der Zeit, die für das Beladen des ruhenden Transportmediums in der Analytaufgabekammer mit Analyten benötigt
25 wird, der Detektor gespült werden kann. Diese erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung ermöglicht so, eine rasche Abfolge von Messungen vorzunehmen, ohne dass zum Spülen verwendetes Transportmedium dabei die Analytaufgabekammer passieren und gegebenenfalls mit minimalen Mengen des Analyten beladen werden müsste, was zu einer Fehlkalibrierung des Detektors
30 führen könnte.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren und Beispiele näher beschrieben, ohne dass diese den Schutzbereich der Patentansprüche einschränken sollen:

In Figur 1 wird der Prozess der Probenahme schematisch dargestellt. Im Ausgangszustand wird Transportlösung durch die Aufgabekammer 13 gefördert (Figur 1a). Dabei tritt kontinuierlich eine kleine Menge Analyt durch die Membran 15 in die Aufgabekammer und wird sofort zum Ablauf 40 weiter transportiert. Zum Anreichern wird die Transportlösung für eine bestimmte Zeit angehalten so dass sich eine größere Menge Analyt in der Aufgabekammer anreichern kann (Figur 1b). Anschließend wird der Transportstrom wieder eingeschaltet und die angereicherte Menge an Analyt wird zum Ablauf weitertransportiert (Figur 1c). Dabei bildet sich eine Anhäufung von Analyt, die in einem nachgeschalteten Detektor ein peakförmiges Signal, wie in Figur 19 dargestellt, erzeugt. Die Höhe, Fläche oder Anfangssteigung kann dann zur Ermittlung der Konzentration des Analyten herangezogen werden.

Beispiel 1: Zentralvenöse Katheter

Zentralvenöse Katheter werden bisher routinemäßig zur Infusion eingesetzt. Erfindungsgemäße zentralvenöse Katheter sind in den Figuren 2 bis 12 gezeigt. Die Katheter können entweder nur zur Dialyse (Fig. 2 bis 11) oder als Mehrfunktionskatheter ausgelegt werden. Bei Mehrfunktionskathetern sind verschiedenste Katheterquerschnitte realisierbar, beispielsweise ein oder zwei Messkanäle mit zwei Infusionskanälen. Zusätzlich können weitere Kanäle für Führungsdrähte oder zum Einführen von z.B. faseroptischen Sensoren vorgesehen werden.

Die erfindungsgemäßen Katheter 10 besitzen eine Zuleitung 30 und eine Ableitung 40. Sie sind im wesentlichen röhrenförmig ausgebildet. An einer Seite des Katheters 10 ist eine Öffnung 14 vorgesehen. Die Öffnung 14 ist mit einer Membran 15 bedeckt oder ausgefüllt. Der Raum 13 im Ablauf 40, der sich über die Länge der Öffnung in Haupterstreckungsrichtung des Katheters 10 erstreckt, bildet eine Analytaufgabekammer. Die Analytaufgabekammer ist im Betrieb mit

einem Transportmedium für einen durch die Membran 15 in die Analytaufgabekammer diffundierenden Analyten gefüllt (nicht dargestellt).

Bei dem in Figur 2 gezeigten Aufbau wird ein Membranstück 15 außen auf die Katheterfläche aufgebracht, so dass die Öffnung 14 mit der Membran dicht
5 verschlossen wird. Falls unterschiedliche Lumenquerschnitte der Ableitung 40 verwendet werden, soll der kleinere Querschnitt zum Signalabtransport (Ausgang) verwendet werden.

In der Ausführungsform gemäß Figur 3 wird eine Membran 15 als Schlauch von außen über den Katheter 10 gebracht und verklebt, verschweißt oder anderweitig
10 fluiddicht fixiert, so dass der Analyt in die Analytaufgabekammer diffundieren, jedoch kein Transportmedium durch die Öffnung nach außen gelangen kann.

In einer weiteren Ausführungsform ist zusätzlich zu der aus Figur 3 bekannten Membran eine weitere Schicht 16, in der das Fenster über der Öffnung 14 freigelassen wird, über den Katheter angebracht. Dadurch wird verhindert, dass
15 die Membran an ihren Kanten beim Ein- oder Herausführen des Katheters in einen Patientenkörper beschädigt wird. Die weitere Schicht kann die gesamte Spitze des Katheters wie eine Socke umgeben (Fig. 4 und 5) oder schlauchförmig die Katheterspitze freilassen (nicht dargestellt).

Das Innenlumen der Analytaufgabekammer kann beliebig gestaltet sein.
20 Während die Probenahmeverrichtungen gemäß den Figuren 2 bis 5 einen D-förmigen Querschnitt der Analytaufgabekammer aufweisen, ist der Querschnitt in den Kathetern gemäß den Figuren 6 bis 8 rund. Dabei entspricht der Katheter gemäß Figur 6 ansonsten dem gemäß Figur 2 und der Katheter gemäß Figur 7 dem gemäß Figur 5.

25 In Figur 8 ist ein Katheter gezeigt, bei dem die Membran 15 nicht auf der Katheteraußenseite, sondern an der Innenseite der Analytaufgabekammer mit rundem Querschnitt angeordnet ist. Figur 9 zeigt einen entsprechenden Katheter mit D-förmigem Querschnitt. Figur 10 zeigt einen erfindungsgemäßen Katheter

der in Figur 8 dargestellten Art, wobei der Querschnitt der Analytaufgabekammer kreisförmig ist.

Die Analytaufgabekammer des Katheters gemäß den Figuren 2 bis 9 war gebildet als Ausnehmung eines im wesentlichen zylindrischen Hohlkörpers, wobei die Zuleitung 30 und Ableitung 40 eine einstückig aus dem übrigen Katheter geformte gemeinsame Wand besaßen. Die Figuren 10 und 11 zeigen alternative erfindungsgemäße Katheter, bei denen der im wesentlichen zylindrische Katheter einen inneren Hohlraum umfasst, in den eine als Zuleitung 30 dienende Röhre eingeschoben ist. Die Röhre ist teilweise beabstandet von der Wandung des inneren Hohlraums des Katheters und bildet so einen freien Raum. Der freie Raum ist mit der Ableitung 40 verbunden. Wie in den vorherigen Figuren üblich ist der Katheter mit einem Fenster zum Eintretenlassen des Analyten versehen. Das Fenster ist auf der Wandung des inneren Hohlraums des Katheters mit einer Membran überdeckt, um ein Austreten des Transportmediums aus dem Fenster zu verhindern. Über die Röhre der Zuleitung 30 kann Transportmedium in den freien Raum im inneren Hohlraum des Katheters austreten; ein zu untersuchender Analyt kann durch das Fenster und die Membran in den inneren Hohlraum des Katheters eintreten und sich in der in Eintrittsrichtung hinter dem Fenster liegenden Analytaufgabekammer im Transportmedium anreichern. Das Transportmedium kann dann durch die Ableitung 40 abgeleitet und einem Sensor (nicht dargestellt) zugeführt werden.

Der Katheter gemäß Figur 11 unterscheidet sich von dem gemäß Figur 10 dadurch, dass die als Zuleitung 30 dienende Röhre auf ihrer Außenwand Abstandhalter aufweist.

Ferner kann zusätzlich oder alternativ zu der als Zuleitung 30 dienenden Röhre auch die Ableitung 40 mit einer Röhre versehen sein. Eine solche Ausführungsform ist in Figur 11 dargestellt.

Eine erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung kann außer den in den Figuren 1 bis 11 dargestellten Bestandteilen noch weitere Bestandteile

umfassen. Beispielsweise zeigt Figur 12 einen erfindungsgemäßen Katheter, der neben einer Zuleitung 30 und einer Ableitung 40 noch eine zusätzliche röhrenförmige, bis zur Katheterspitze reichende Ausnehmung 17/17' umfasst. Die weitere Ausnehmung ist eingerichtet als Leitung für eine Infusion wie bei einem
5 herkömmlichen Katheter üblich. Sie ist zweigeteilt ausgeführt und erlaubt so die getrennte Leitung zweier Fluidströme in bzw. aus einem zu untersuchenden menschlichen oder tierischen Patientenkörper.

Weitere alternative Querschnitte erfindungsgemäßer Probenahmeverrichtungen sind in Figur 13 dargestellt.

10 Beispiel 2: Venenverweilkanülen

Venenverweilkanülen, auch als Braunülen bekannt, werden in der Infusionstherapie häufig verwendet. Sie werden in kleinen peripheren Venen, beispielsweise auf der Hand oder Fuß eingesetzt. Sie dienen üblicherweise zur Infusion von Lösungen und zur häufigen Blutentnahme. Braunülen sind
15 dementsprechend zumeist kleiner, kürzer und dünner als zentralvenöse Katheter.

Zur Applikation einer Venenverweilkanüle wird zunächst mittels einer im Lumen der Kanüle angeordneten Nadel die Haut eines Patienten und das zu behandelnde Gefäß durchstoßen. Dann wird die Nadel langsam herausgezogen und ein darüberliegendes flexibles Kunststoffteil in die Vene eingeführt.

20 Die Figuren 14 bis 18 zeigen Ausführungsformen erfindungsgemäßer Venenverweilkatheter jeweils in der Aufsicht und der Seitenansicht. Die Katheter besitzen einen Aufbau der in Figur 12 gezeigten Art, wobei die zur Katheterspitze reichende Ausnehmung ausgebildet ist zur Aufnahme der zur Applikation verwendeten Nadel. Figur 14 zeigt einen entsprechenden Katheter mit Nadel,
25 Figur 15 einen Katheter ohne Nadel. Figur 16 zeigt einen weiteren Katheter ohne Nadel, dabei ist die Öffnung 14 jedoch nicht an der Außenseite des Katheters angeordnet, sondern verbindet die zur Katheterspitze reichende Ausnehmung mit der Analytaufgabekammer. Eine solche Anordnung der Öffnung 14 gestattet es, ein in der inneren Ausnehmung befindliches Medium zu beproben. Die

Figuren 17 und 18 zeigen eine weitere Ausführungsform der in Figur 16 gezeigten Art. Diese Ausführungsform umfasst zusätzlich eine weitere Öffnung 14 zur Verbindung der Analytaufgabekammer mit einem außerhalb des Katheters befindlichen Mediums. Die beiden Öffnungen können einander gegenüberliegend (Figur 17) oder gegeneinander versetzt (Figur 18) angeordnet sein.

Beispiel 3: Anwendung einer erfindungsgemäßen Probenahmeverrichtung

Ein herkömmlicher Doppel-D-Katheter mit einem Aussendurchmesser von 1,6 mm wurde mit einer membranbedeckten Öffnung von 30 mm² (1,5 mm x 20mm rechteckig, Breite x Länge) versehen entsprechend Fig 2. Der Katheter wurde mit seiner Öffnung in eine wässrige Glucoselösung getaucht. Ein Transportmedium aus 100 mM Kaliumphosphat-Pufferlösung, pH 7,5, wurde 60 s lang mit 1,5 ml/min durch die Zu- und Ableitung gefördert. Anschließend wurde das Transportmedium 30 Sekunden lang nicht durch die Zu- und Ableitung befördert, so dass in dieser Zeit Analyt durch die Membran in die Analytaufgabekammer gelangen konnte. Am Auslass des Katheters wurde ein Durchfluss-Sensor mit einer immobilisierten Glukose-Oxidase-Elektrode angeordnet. Die Distanz zwischen der Öffnung und dem Durchfluss-Sensor betrug 100 cm. Alle Untersuchungen fanden bei Raumtemperatur statt. Das in den Durchfluss-Sensor beförderte, gegebenenfalls glucosehaltige Transportmedium wurde mittels eines amperometrischen Messverstärkers bei einem Potential von 350 mV vermessen. Die entstehenden Signale wiesen eine scharfe Peakform auf. Figur 19 zeigt die Signalabhängigkeit (Peakmaximum) in Bezug auf die Glukose-Konzentration der Glucoselösung. Die gesamte Durchlaufzeit pro Messsignal betrug weniger als 60 Sekunden. Die Kalibrationsgerade verläuft durch den Ursprung, so dass Einpunkt-Kalibrierungen, z.B. mittels externen Messgeräten möglich sind.

Ansprüche

1. Probenahmeverrichtung zum Gewinnen einer Probe eines Analyten, umfassend eine Zuleitung und eine Ableitung sowie eine Analytaufgabekammer in fluidleitender Verbindung zwischen der Zuleitung und der Ableitung, wobei die
5 Analytaufgabekammer eine Öffnung besitzt, die mit einer analytdurchlässigen Membran zum Durchtretenlassen des Analyten aus einem Bereich außerhalb der Analytaufgabekammer in die Analytaufgabekammer versehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass

- die Fläche der Öffnung der Analytaufgabekammer höchstens das 400fache
10 der Mindest-Querschnittsfläche der Ableitung, besonders bevorzugt höchstens das 100fache und besonders bevorzugt das 50-80fache der Mindest-Querschnittsfläche der Ableitung beträgt,

- die Fläche desjenigen Querschnitts, der für die Ableitung und die Analytaufgabekammer innerhalb der Probenahmeverrichtung die Kleinste ist
15 (Mindest-Querschnittsfläche), 0,001 bis 0,8 mm² beträgt, und

- das Verhältnis zwischen Öffnungsfläche und Analytaufgabekammervolumen 20 mm²/15 mm³ bis 45 mm²/15 mm³ beträgt.

2. Probenahmeverrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge der Ableitung, gemessen vom Rand der Öffnung der Ableitung an,

20 a) zumindest 20 cm, vorzugsweise zumindest 30 cm und besonders bevorzugt 35 bis 50 cm beträgt, oder

b) 3 bis 15 cm, vorzugsweise 5 bis 10 cm und besonders bevorzugt 6 bis 8 cm beträgt.

3. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch
25 gekennzeichnet, dass die Mindest-Querschnittsfläche der Ableitung

a) 0,1 bis 0,8 mm² und besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5 mm² oder

b) 0,008 bis 0,8 mm², vorzugsweise 0,018 bis 0,5 mm² und besonders bevorzugt 0,03 bis 0,2 mm² beträgt.

4. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Fläche der Öffnung der Analytaufgabekammer 0,05 bis
5 100 mm², vorzugsweise 0,1 bis 50 mm² und besonders bevorzugt 0,5 bis 30 mm² beträgt.

5. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis zwischen Öffnungsfläche und Analytaufgabekammervolumen 25 mm²/15 mm³ bis 38 mm²/15 mm³ und
10 vorzugsweise 30 mm²/15 m³ beträgt.

6. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran eine Ausschluss-Obergrenze von 80kDa, vorzugsweise von 60kDa und besonders bevorzugt von 20kDa besitzt.

7. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran aus einem Material besteht, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose und deren Derivate, Celluloseacetat, PTFE, Polycarbonat, Polypropylen, Polyamide und Polysulfone.
15

8. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran mittels Klebverfahren, durch Umspritzung mit dem Werkstoff, Vergießen oder durch lithografische Polymerisation des umliegenden Baukörpers fixiert wird.
20

9. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probenahmeverrichtung ein Probenahmekatheter, vorzugsweise für eine Blutuntersuchung und besonders bevorzugt ein zentralvenöser Katheter zur Anwendung an einem Säugetier, insbesondere einem Menschen, ist.
25

10. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuleitung und die Ableitung in der Probenahmeverrichtung nebeneinander in einem einheitlichen Baukörper enthalten sind.
- 5 11. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, ferner umfassend einen Detektor zum Nachweisen des Analyten.
12. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probenahmeverrichtung ferner eine Pumpe zum Pumpen eines Transportmediums durch die Zuleitung oder Ableitung versehen
- 10 ist.
13. Probenahmeverrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Ableitung, optional über die Pumpe, in Fließverbindung mit dem Detektor steht.
14. Probenahmeverrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 13, ferner
- 15 umfassend eine Steuerung zum Betätigen der Pumpe zu einem vorgewählten Zeitpunkt.
15. Probenahmeverrichtung nach Anspruch einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Zu- und Ableitung über einen Verteiler mit dem Detektor derart verbunden sind, dass
- 20 - zum Spülen ein Transportmedium vom Verteiler ohne Passieren der Analytaufgabekammer zum Detektor geleitet werden kann, und
- zum Messen das Transportmedium vom Verteiler unter Passieren der Analytaufgabekammer zum Detektor geleitet werden kann.
16. Probenahmeverrichtung nach einem der vorherigen Ansprüche, ferner
- 25 umfassend eine weitere Öffnung der Analytaufgabekammer, die mit einer analytdurchlässigen Membran versehen ist, und Mittel zum Beaufschlagen der

weiteren Öffnung mit einem Medium zum Einstellen einer Analytkonzentration in der Analytaufgabekammer.

17. Verfahren zum Bestimmen eines Analyten in einem Medium, umfassend die Schritte:

- 5 a) Einführen einer Analytaufgabekammer einer Probenahmevorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 in das zu analysierende Medium;
- b) vor, während oder nach Schritt a) Befüllen der Analytaufgabekammer mit einem Transportmedium zur Aufnahme des Analyten;
- c) Transportieren des Transportmediums aus der Analytaufgabekammer
10 durch die Ableitung der Probenahmevorrichtung zu einem Detektor; und
- d) Bestimmen des Analyten in dem abgeleiteten Transportmedium mit dem Detektor.

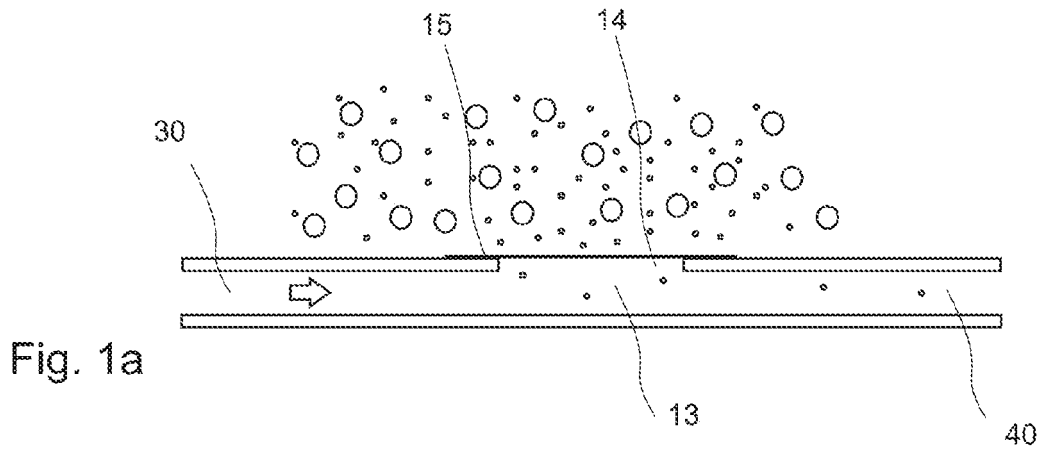


Fig. 1b

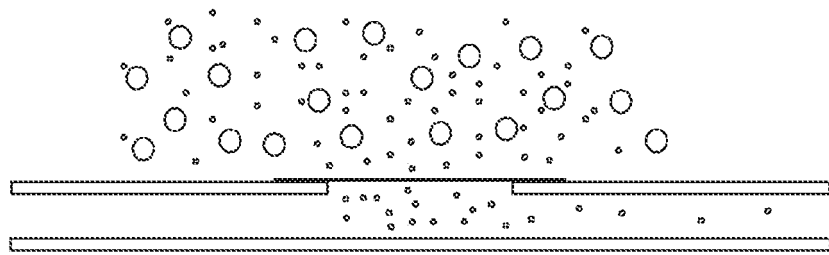


Fig. 1c

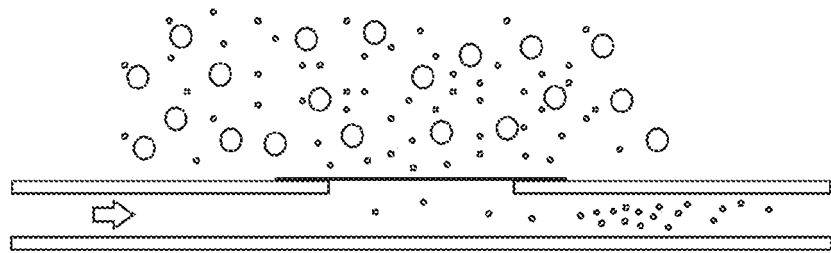


Fig. 1

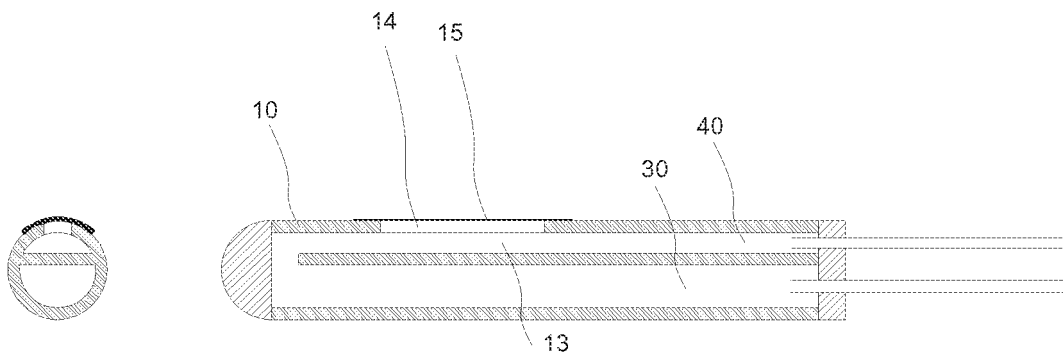


Fig. 2

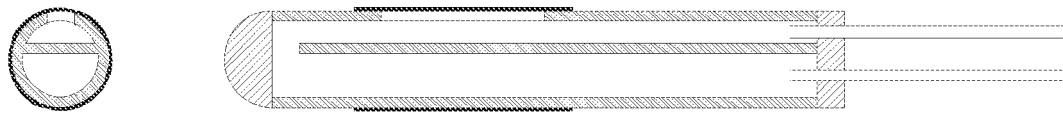


Fig. 3

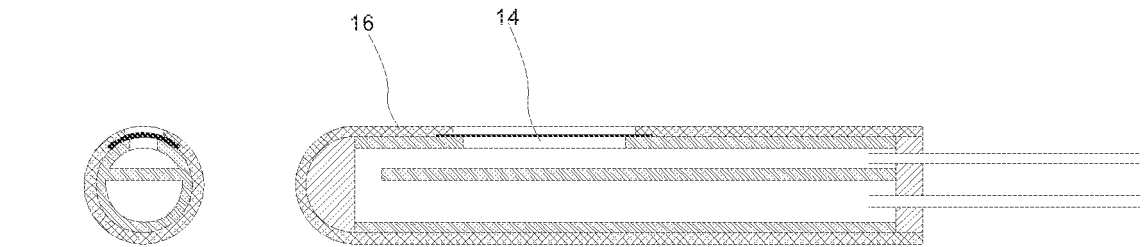


Fig. 4

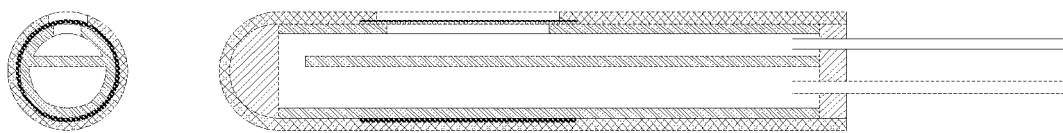


Fig. 5

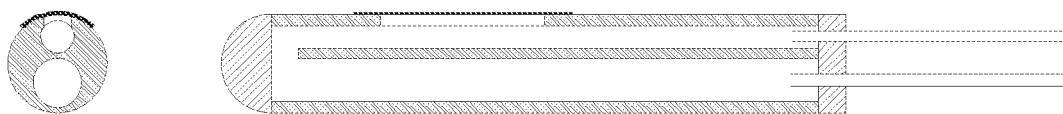


Fig. 6

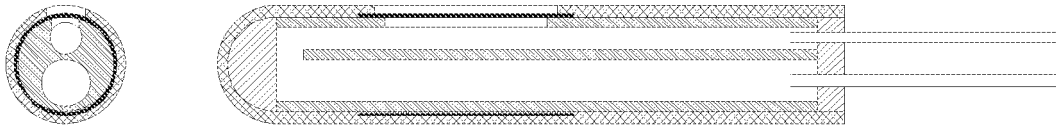


Fig. 7

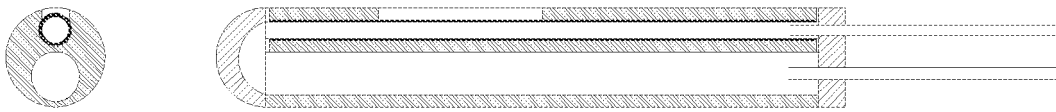


Fig. 8

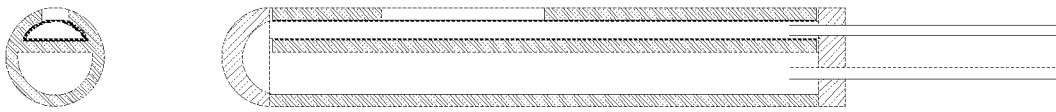


Fig. 9

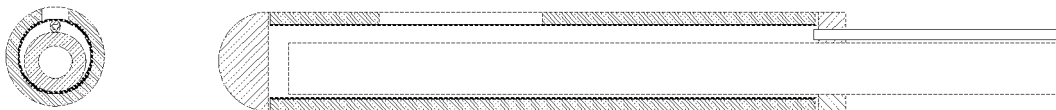


Fig. 10

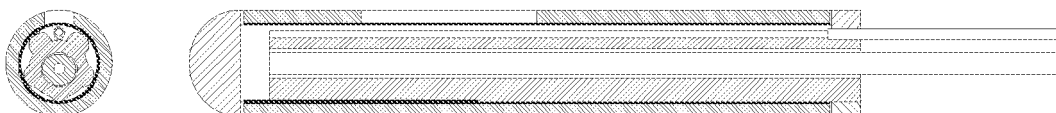


Fig. 11

4/7

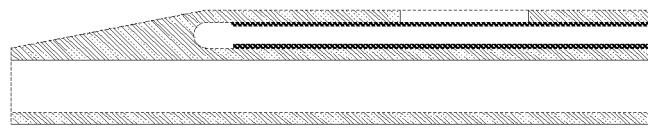
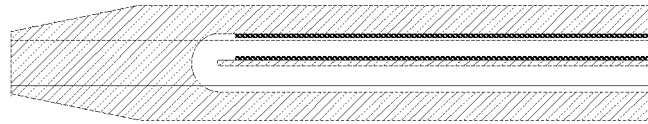
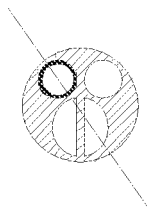
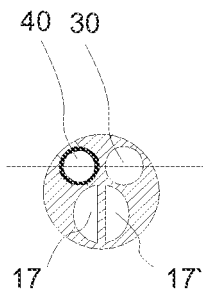


Fig. 12

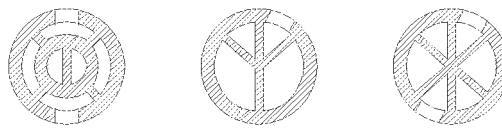


Fig. 13

5/7

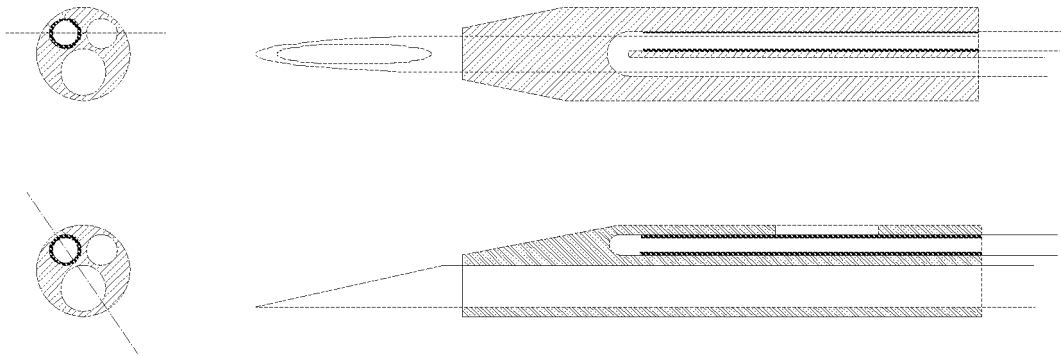


Fig. 14

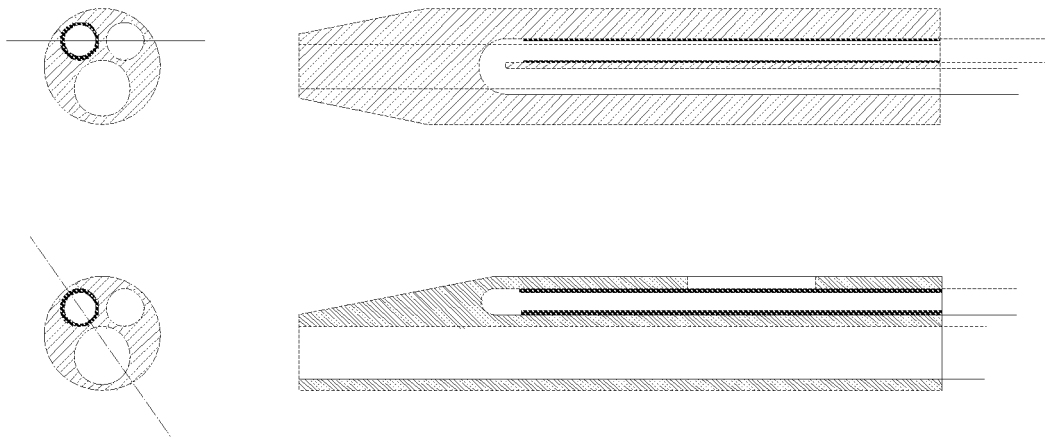


Fig. 15

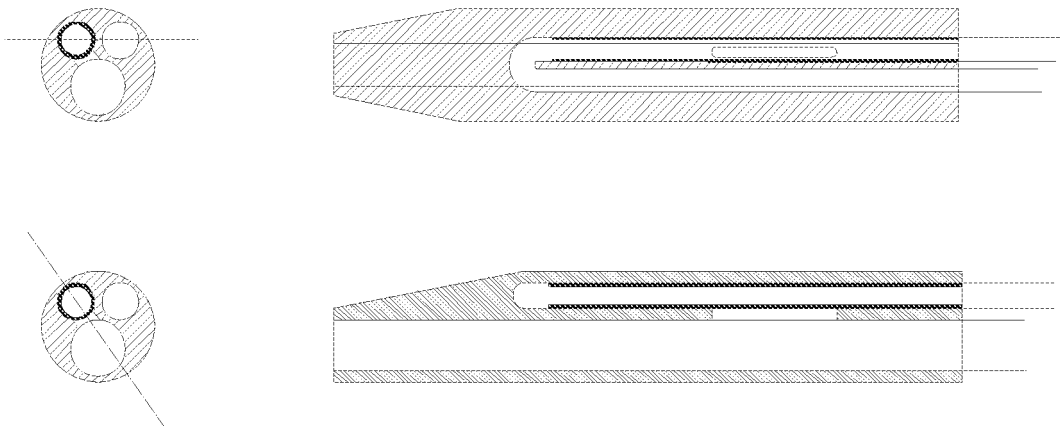


Fig. 16

6/7

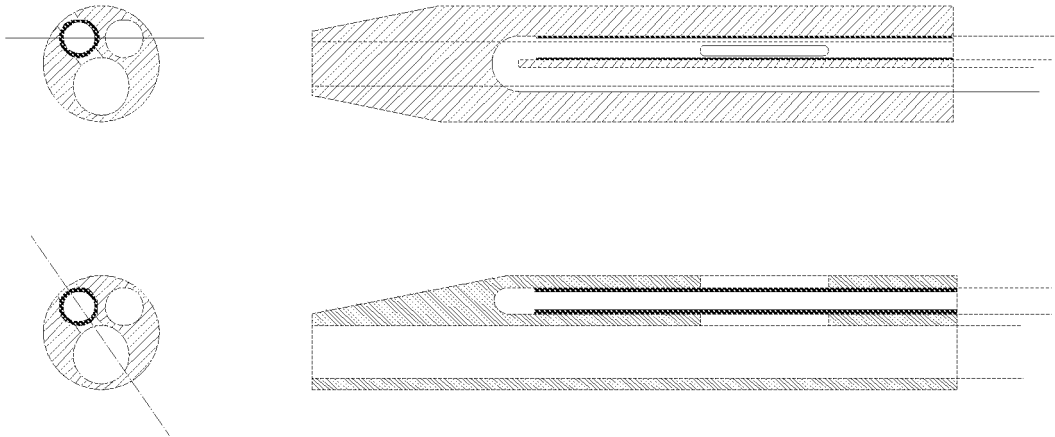


Fig. 17

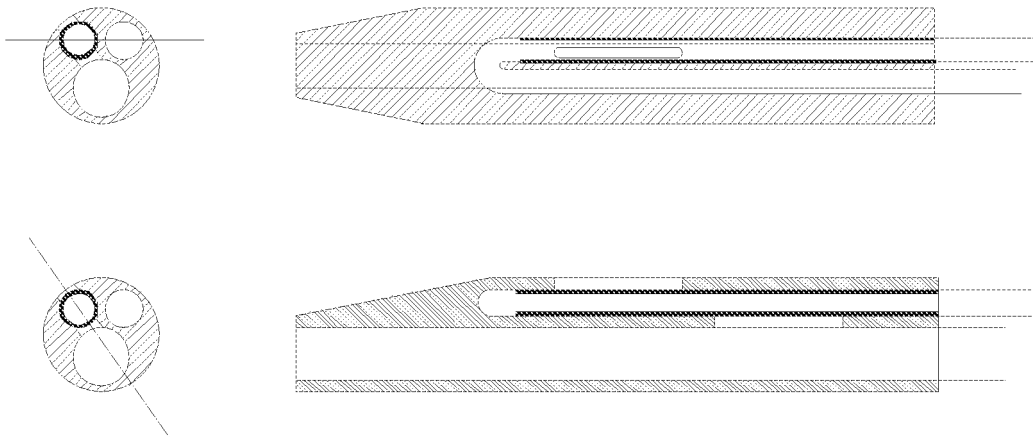


Fig. 18

7/7

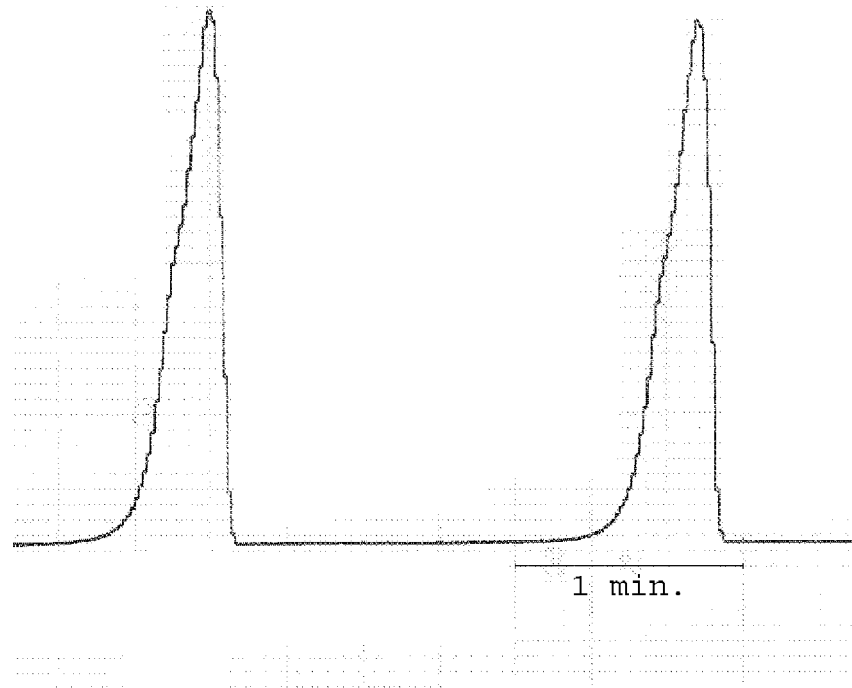


Fig. 19

专利名称(译)	取样装置和取样方法		
公开(公告)号	EP2091412A2	公开(公告)日	2009-08-26
申请号	EP2007847192	申请日	2007-11-16
[标]申请(专利权)人(译)	TRACE ANALYTICS		
申请(专利权)人(译)	TRACE ANALYTICS GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	TRACE ANALYTICS GMBH		
[标]发明人	KUNNECKE WOLFGANG HARTLEP MICHAEL GIESENBERG JENS LEHMANN MATTHIAS		
发明人	KÜNNECKE, WOLFGANG HARTLEP, MICHAEL GIESENBERG, JENS LEHMANN, MATTHIAS		
IPC分类号	A61B5/00 B01D61/24 G01N1/34		
CPC分类号	A61B5/1459 A61B5/14528 A61B5/14532 A61B5/14539 A61B5/6852 A61B5/686 B01D61/243 G01N21/82 G01N2021/7786		
代理机构(译)	EISENFÜHR , SPEISER & PARTNER		
优先权	2006124342 2006-11-17 EP		
其他公开文献	EP2091412B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种用于获得分析物样品的取样装置。所述装置包括供应管(30)，排放管(40)和分析物供给室(13)，分析物供给室(13)流体连接在供应管和排放管之间。分析物供给室具有开口(14)，该开口(14)配有分析物可渗透膜(15)，以允许分析物从位于分析物供给室外部的区域渗透到分析物供给室中。分析物供给室的开口的最大面积是排出管的最小横截面积的400倍，优选100倍，最优选50至80倍。所述装置使得可以减少分析物穿透膜的时间与在传感器上检测分析物的时间之间的延迟。