

Bernd Hoefler

Patentierbarkeit eines integrierten Systems zur
kombinierten Messung von Glukose und Zufuhr von Insulin

Diplomarbeit



Institut für Health Care Engineering

Technische Universität Graz

Kopernikugasse 24, A – 8010 Graz

Leiter: Univ.-Prof. Dr.techn. Norbert Leitgeb

Betreuer: Dipl.-Ing. Dr.techn. Lukas Schaupp

Begutachter: Assoc. Prof. Dr.techn. Jörg Schröttner

Graz, Februar 2011

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt hier vor allem meinem Betreuer Dr. Lukas Schaupp, der mir mit Rat und Tat freundschaftlich zur Seite gestanden ist. Ihm verdanke ich meine Teilnahme an der Diabetes-Schulung ebenso wie die Zusammenstellung des Fachteams für meine Präsentation am ZMF (LKH-Graz).

Desweiteren möchte ich mich bei Dipl.-Krankenschwester Barbara Semlitsch, meinen Kollegen vom Joanneum Research (vormals Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement (MSG), jetzt HEALTH Biomedizinische Technik und Monitoring) den teilnehmenden Fachärzten und dem Schulungs-Team des österreichischen Patentamtes in Wien recht herzlich für den fachlichen Input bedanken.

Am Schluss auch noch ein Danke an meine Familie und meine Freunde, die mir eine große Stütze waren.

Kurzfassung

Laut der International Diabetes Federation (IDF), gibt es 2010 weltweit rund 285 Mio. Menschen die an Diabetes mellitus leiden. Bei gleichbleibenden Zuwächsen könnten es bis in 15 Jahren bereits 380 Mio. sein. Alle 10 Sekunden stirbt ein Mensch an den direkten oder indirekten Folgen von Diabetes.

Durch eine gute Blutzuckereinstellung, können schwerwiegende Diabetes-Folgeerkrankungen häufig verhindert werden. Bei der Behandlung von Typ-2 Diabetes erzielt man gute Erfolge durch eine Umstellung der Lebensgewohnheiten, Typ-1 Diabetes bedarf einer lebenslangen, engmaschigen und genauen Blutzucker-Überwachung. Das soll zukünftig vollautomatisch mit Hilfe eines Closed-Loop-Glucose-Control-Systems (CLGC) möglich sein.

Ein neuartiger Katheter, welcher Gegenstand der vorliegenden Diplomarbeit ist, soll zukünftig in ein derartiges CLGC-System integriert werden: *I-Kath*.

Dieser Begriff steht für „Intelligenter Katheter“, ein Katheter, der gleichzeitig die Glukosemessung und die Insulinzufuhr ermöglicht.

Ziel dieser Diplomarbeit war es, den Stand der Technik zu CGLC-Systemen über Patentliteratur und Internetrecherchen zu ermitteln, sowie marktrelevante Parameter anhand online verfügbarer Daten zu erheben.

Zum Abschluss erfolgte eine Klassifizierung des Systems *I-Kath*, gemäß den Regeln aus Anhang IX der aktuellen Medizinprodukte-Direktive (93/42/EWG:2007).

Die Recherche ergab, dass derzeit kein gleichartiges Produkt zum Patent angemeldet ist. Dadurch war der Weg zur Patentierung -welche mittlerweile erfolgt ist- offen.

Schlüsselwörter: Diabetes, Artificial Pancreas, Patentrecherche, Glucose, Sensor

Abstract

According to the International Diabetes Federation (IDF) in the year 2010 there are about 285 million people worldwide suffering from diabetes mellitus. With constant growth in the next 15 years, there might be already 380 millions. Every 10 seconds someone dies because of a direct or indirect consequence of diabetes.

Serious complications can often be avoided by well-controlled blood sugar levels. That can mainly be achieved by change of lifestyle in Type-2 diabetes. Patients with Type-1 diabetes need lifelong tight and accurate blood glucose monitoring. In the future this should be possible automatically, using a closed-loop glucose control system (CLGC).

A new catheter, *I-Kath* ("Intelligent catheter") –which is the central part of this work – enables measurement of glucose and simultaneously infusion of insulin. *I-Kath* is going to be integrated into a CLGC system.

The aim of this thesis was to check the state of the art of CLGC-systems, by using patents and internet research. Furthermore, market-relevant parameters had to be collected on the basis of available online data.

In conclusion, the classification of the *I-Kath* system ensued according to the rules of Annex IX of the actual Medical Devices Directive (93/42/EEC: 2007).

It turned out, that there are currently no pending patents for similar products. This made a patent application possible.

Key words: Diabetes, Artificial Pancreas, patent search, glucose, sensor

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher weder in gleicher noch in ähnlicher Form einer andern Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Graz, am 15.02.2011

Bernd Hoefler

Declaration of authorship

I hereby declare that I have written this thesis without any help from others and without the use of documents and aids other than those stated and I have mentioned all used sources and have cited them correctly according to established academic citation rules.

Graz, am 15.02.2011

Bernd Hoefler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
1.1	Diabetes mellitus.....	14
1.1.1	Allgemein	14
1.1.2	Fakten zu Diabetes	15
1.1.3	Diabetes-Typen	16
1.1.4	Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-2 Diabetes.....	17
1.1.5	Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-1 Diabetes.....	18
1.1.6	Folgeerkrankungen und ökonomische Auswirkungen.....	25
1.1.7	Maßnahmen gegen Diabetes-Folgeerkrankungen.....	27
1.1.8	Single-Port vs. Dual-Port	28
2	Idee zu <i>I-Kath</i> und Aufgabenstellung.....	28
2.1	<i>I-Kath</i> im Überblick.....	28
2.1.1	Die Idee zu <i>I-Kath</i>	29
2.1.2	Die <i>I-Kath</i> Technik	29
2.2	Aufgabenstellung	32
2.3	Bedürfnisse der Patienten.....	32
2.4	State of the Art.....	33
2.4.1	Arten der Glukosemessung.....	33
2.4.2	Spotmessung vs. kontinuierliche Messung mit Sensoren (CGM)	36
3	Diabetes-Care-Markt.....	40
3.1	Methoden.....	40
3.2	Ergebnisse	40
3.3	Diskussion.....	46
4	Patentrecherche.....	48
4.1	Allgemeines.....	48
4.2	Möglichkeiten einer Patentrecherche	54
4.3	Patentrecherche zu <i>I-Kath</i>	57
4.4	Methoden.....	58
4.4.1	Kostenlose Datenbanken	60
4.4.2	Kostenpflichtige Dienste	62
4.5	Filterung und Reduktion der Suchergebnisse	68
4.6	Ergebnisse	74
4.7	Diskussion.....	80

5	Klassifizierung nach Richtlinie 93/42/EWG:2007.....	82
5.1	Allgemein	82
5.2	Aufgabenstellung und Methoden	87
5.3	Ergebnisse	89
5.3.1	Klassifikation der Systemteile des zukünftigen <i>I-Kath</i> -CLGC-Systems	89
5.3.2	Klassifikation des zukünftigen <i>I-Kath</i> -CLGC-Systems	103
5.4	Diskussion.....	109
5.5	Zusammenfassung	110
6	Literaturverzeichnis.....	112
7	Anhang	124

i. Abbildungs- und Tabellen-Verzeichnis

Abbildung 1: Closed-Loop-System <i>Biostator</i> [2]	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Therapie bei Typ-2-Diabetes[15]	18
Abbildung 3: HumaPen Memoir; Lilly Diabetes[26]	22
Abbildung 4: NovoPen 4; Novonordisk Diabetes[27]	22
Abbildung 5: Paradigm® REAL-Time-System (Vorgänger des Revel-Systems); Medtronic[20] ..	23
Abbildung 6: Übersicht über diabetische Folgeschäden[23]	26
Abbildung 7: <i>I-Kath</i> Katheter und Sensor, Zeichnung aus Patentanmeldung[110]	31
Abbildung 8: <i>I-Kath</i> Katheter, Zeichnung aus Patentanmeldung[110]	31
Abbildung 9: Glucowatch; Cygnus Therapeutic Systems[36]	34
Abbildung 10: Verschiedene Möglichkeiten zur kontinuierlichen Glukosemessung[3]	35
Abbildung 11: Contour®USB; Bayer[38]	36
Abbildung 12: Dana IISG; Sooil, Korea[40]	37
Abbildung 14: Precision Xtra®; Abbott Diabetes[39]	37
Abbildung 13 Seven®PLUS; DexCom[41]	37
Abbildung 15: Vergleich punktuelle, kontinuierliche Glukosemessung[3]	38
Abbildung 16: Weltmarkt BZ-Kontrolle, Enterprise Analysis Corporation[47]	41
Abbildung 17: Weltmarkt SMBG (2005)[56]	43
Abbildung 18: Zeitrahmen eines Patenterteilungsverfahrens in Monaten, ÖPA Wien[75]	51
Abbildung 19: Anzahl Patentanmeldungen im Bereich medizinische Injektionssysteme[82]....	53
Abbildung 20: Invention Navigator, Zitierungssuche, SIP-GmbH[103]	59
Abbildung 21: PATmonitor Pro; Expertenmodus, Eidologic[101]	64
Abbildung 22: PatentExplorer; IPR Systems UG[102]	64
Abbildung 23: Invention Navigator Pro; SIP-GmbH[103]	66
Abbildung 24: Globale Suche, Invention Navigator[103]	67
Abbildung 25: Ablaufdiagramm der Patentrecherche zu <i>I-Kath</i> , Suche 1-3	69
Abbildung 26: Ablaufdiagramm der Patentrecherche zu <i>I-Kath</i> , Suche 4	70
Abbildung 27: Patentzeichnung aus WO9636275A1[106]	77
Abbildung 28: Patentzeichnung aus US6319540B1[107]	77
Abbildung 29: Patentzeichnung aus EP0221005A2[109]	78
Abbildung 30: Angemeldete Patente im Bereich der Glukosemessung	79
Abbildung 31: Patente zu Glukosesensoren	80
Abbildung 32: Wege zum CE-Kennzeichen[116]	85
Abbildung 33: Abfragebaum mit den daraus folgenden Mehrfachergebnissen[116]	88

Tabelle 1: Kostenlose Patent-Datenbanken.....	60
Tabelle 2: Kostenpflichtige Patent-Datenbanken	62
Tabelle 3: Zur Verfügung gestellte Patent-Software.....	63
Tabelle 4: Patentnummern der Startpatente	73
Tabelle 5: Bewertungsmatrix Patentrecherche	76
Tabelle 6: Anzahl der Patentanmeldungen.....	79
Tabelle 7: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Sensoreinheit	90
Tabelle 8: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Sensoreinheit	91
Tabelle 9: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Sensoreinheit	92
Tabelle 10: Klassifizierung für aktive Produkte, Sensoreinheit.....	93
Tabelle 11: Klassifizierung „Besondere Regeln“, Sensoreinheit	94
Tabelle 12: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Insulinpumpe.....	97
Tabelle 13: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Insulinpumpe	98
Tabelle 14: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Insulinpumpe	99
Tabelle 15: Klassifizierung für aktive Produkte, Insulinpumpe.....	100
Tabelle 16: Klassifizierung „Besondere Regeln“, Insulinpumpe	101
Tabelle 17: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Zubehör: Infusionsset.....	104
Tabelle 18: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Zubehör: Infusionsset	105
Tabelle 19: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Zubehör: Infusionsset	106
Tabelle 20: Klassifizierung für aktive Produkte, Zubehör: Infusionsset.....	107
Tabelle 21: Klassifizierung „Besondere Regeln“, Zubehör: Infusionsset	108

ii. Glossar

ADA: American Diabetes Association, Amerikanische Diabetes Vereinigung
AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome, erworbenes Immundefekt-Syndrom
AP: Artificial Pancreas, auch Artificial B-Cell, künstliche Bauchspeicheldrüse
AST: Alternative Site Testing, alternative Messorte
BE: Broteinheiten, Berechnungseinheit von Kohlehydraten in Speisen
BMI: Body Mass Index
BZ: Blutzucker
BZ-Werte: Blutzucker Werte
CGM: Continuous glucose monitoring, kontinuierliche Glukose- Messung
CLGC: Closed-Loop Glucose Control, automatische Glukosekontrolle
CSII: Continuous subcutaneous insulin injection, kontinuierliche subkutane Insulinzufuhr
CT: Conventional Therapy (konventionelle Therapie)
FDA: Food and Drug Administration, Amerikanische Arzneimittel Zulassungsbehörde
FIT: Funktionelle Insulin-Therapie
FRET: Fluorescence resonance energy transfer, Förster- Resonanzenergietransfer
Hb: Hämoglobin, roter Blutfarbstoff
HbA _{1c} : Glykohämoglobin (GHb), Hämoglobin (Hb) an das Glukose gebunden ist
HIV: Human immunodeficiency virus, Humane Immundefizit Virus

ICT: Intensified Conventional Therapy, intensivierte konventionelle (Insulin) Therapie
IDF: International Diabetes Federation
<i>I-Kath:</i> Intelligenter Katheter, neueste Erfindung des Joanneum Research
in vivo: lat.: „im Lebendigen“, Prozesse die im lebenden Organismus ablaufen, bzw. Messungen die im Patienten erfolgen
ISF: Interstitielle Flüssigkeit
JDRF: Juvenile Diabetes Research Foundation International
KHK: Koronare Herzkrankheit
KI: Kontraindikation
LADA: Latent autoimmune diabetes in adults, Typ-1 Diabetes in Erwachsenen
MDD: Medical Device Directive, Medizinprodukte Richtlinie 93/42/EWG:2007[111]
MDI: Multiple daily injections, mehrfache tägliche Injektionen (z.B. mit Insulin-Pen)
MEDDEV: Medical Devices: Guidance document – Classification of medical devices (aktuell: 2.4/1 Rev.9 June 2010[117])
MSG: Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Joanneum Research Graz (heute: HEALTH Biomedizinische Technik und Monitoring)
NIR: Near Infrared, naher Infrarot-Bereich (auch IR-A-Bereich, 685nm bis 1400nm)
OAD: Orales Antidiabetikum
SH: Sulfonylharnstoffe
SMBG: Self-monitoring of blood glucose, Blutzucker Selbstkontrolle
WHO: World Health Organization, Welt Gesundheits-Organisation

1 Einleitung

Aufgrund der Fortschritte in der medizinischen Forschung, haben sich die Überlebenschancen von Patienten in vielen Bereichen drastisch erhöht. Diese Entwicklung bedeutet aber gleichzeitig, dass der Anteil chronisch Kranker größer ist als zu den Zeiten, in denen das Wissen und somit auch die Möglichkeiten fehlten, entsprechende Krankheiten zu diagnostizieren und zu behandeln.

So starb z.B. in den 1950er Jahren jeder fünfte Patient innerhalb 20 Jahren nach Diagnose eines Typ-1-Diabetes, jeder dritte innerhalb 25 Jahren. Bei rund 25% der Typ-1-Diabetiker kam es im selben Zeitraum zu Nierenversagen aufgrund einer diabetischen Nephropathie. Die frühzeitige Diagnose oder Behandlung einer Nephropathie war aufgrund fehlender Diagnose- und Behandlungsmethoden nicht möglich. Die Überlebenschance nach der Diagnose war schlecht, jährlich starben daran rund 10% der Patienten.

Zusätzlich entwickelten rund 90% aller diagnostizierten Typ-1-Diabetiker eine diabetische Retinopathie innerhalb 25 Jahren nach Diagnose. Das war der Hauptgrund für etwa 20% aller auftretenden neuen Erblindungen.

Bis zu den 80er Jahren waren Patienten nur auf Insulin tierischen Ursprungs angewiesen (erst von Rindern, später von Schweinen)[1]. Dieses brachte zwar eine zufriedenstellende Wirkung, allerdings wurde es vom Körper langsamer aufgenommen als heutige schnellwirksame Insulin-Analoga. Zudem verursachten diese Insuline häufig allergische oder autoimmune Reaktionen. Darüber hinaus waren engmaschige Blutzuckerkontrollen nicht möglich und damit die Risiken, an einer der Diabetes-Folgen zu erkranken, entsprechend hoch. Blutzuckermessungen wurden nur mittels Urineststreifen durchgeführt, wodurch zwar –zurückliegende- hohe BZ-Werte jedoch keine zu niedrigen und aktuellen BZ-Werte aufgezeigt werden konnten.

Heute sind die Aussichten für Typ-1-Diabetiker viel besser geworden. So liegt die durch Diabetes verursachte Sterblichkeit von zwischen 1975 und 1980 geborenen Patienten bei nur mehr 3,5% nach 20 Jahren ab Diagnose bzw. 7,7% innerhalb 25 Jahren.

Verschiedene neue Medikamente z.B. zur Senkung des Blutdruckes oder zur Behandlung von Nierenproblemen können zudem das Risiko von Herzinfarkten oder Nierenversagen drastisch verringern.

Mit einer genauen, engmaschigen Blutzucker-Kontrolle und –Einstellung und den heute am Markt erhältlichen Medikamenten und Insulinen ist ein weitgehend normales Leben für Typ-1-Diabetiker möglich geworden.

Von Diabetikern wird im Allgemeinen erwartet, dass sie einen Großteil der medizinischen Behandlung eigenverantwortlich durchführen. So gehört die Kontrolle des eigenen Blutzuckers und –gegebenenfalls- die Berechnung und Verabreichung der entsprechenden Insulinmenge zum Alltag bei Typ-1-Diabetikern.

Um diese Aufgaben für Patienten in Zukunft noch einfacher und komfortabler zu machen, wird weltweit an immer besseren und genaueren Möglichkeiten der Blutzuckermessung und Insulinzufuhr geforscht.

Eines der größten Ziele der Forschung auf diesem Gebiet, ist die zukünftige Entwicklung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse (Artificial B-Cell). Darunter versteht man ein Gerät bzw. eine Gerätekombination zur automatisierten, Blutzucker-Regulation. Aufgrund der vollautomatischen Regelung nennt man diese Systeme auch „Closed-Loop-System“.

Das erste kommerzielle Gerät dieser Art war bereits 1976 als „Biostator“ (siehe Abbildung 1) erhältlich und wurde in Ulm (Deutschland) gemeinsam mit einem amerikanischen Firma entwickelt[2]. Aufgrund seiner Größe war es jedoch nur für den klinischen Einsatz geeignet und wurde nur selten eingesetzt.

Derzeit ist noch kein zugelassenes transportables Closed-Loop-System erhältlich. Es gibt jedoch bereits ein Open-Loop-System der Firma Medtronic, das MiniMed



Abbildung 1: Closed-Loop-System Biostator[2]

Paradigm® REAL-Time System[20]. Dabei ist ein kontinuierliches Glukosemonitoring in einer Insulinpumpe integriert. Der Patient erhält Therapievorschläge, die Insulindosierung erfolgt allerdings nach wie vor durch den Patienten selbst.

Mehrere Firmen vertreiben inzwischen kontinuierliche Glukosemonitoring-Systeme (CGM) die ebenfalls mit Insulinpumpen kombiniert werden können[20,21,22].

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Allgemein

Unter dem Begriff „Diabetes mellitus“ auch „Diabetes“ oder umgangssprachlich „Zuckerkrankheit“ versteht man eine chronische, derzeit unheilbare Erkrankung, welche durch erhohnte Blutzuckerwerte -auch Hyperglykämie genannt- charakterisiert ist. Als das herausforderndste Gesundheitsproblem des 21. Jahrhunderts bezeichnen die WHO und die International Diabetes Foundation (IDF) den weltweiten dramatischen Anstieg der Zuckerkrankheit. Bei dieser Erkrankung liegen erhohnte Blutzuckerwerte vor, die zur „Verzuckerung“ von Korpereiweien und damit zu deren Funktionseinschränkungen führen. Man unterscheidet nach Ursachen und Verlauf hauptsächlich zwei Formen: den autoimmunen Typ-1-Diabetes und den durch eine Stoffwechsellentgleisung verursachten Typ-2-Diabetes. Besonders tückisch: Oft beginnt ein Typ-2Diabetes schleichend und wird erst anhand von drastischen Folgeschäden erkannt[3].

Diabetes tritt auf, wenn die Bauchspeicheldrüse oder der Pankreas (griechisch pan „alles“ und kreas „Fleisch“[4]) nicht genügend bzw. kein Insulin produziert oder aber der Körper mit dem produzierten Insulin nicht effizient umgehen kann. Insulin ist eines der Hormone das den Blutzuckerspiegel reguliert[5]. Es nimmt dabei insofern eine Sonderstellung ein, als es das einzige Hormon ist, das den Blutzuckerspiegel senkt[5,6]. Bei Diabetikern ist die körpereigene Blutzuckerregelung gestört bzw. sie funktioniert überhaupt nicht. Schlechte Blutzuckereinstellungen über einen längeren Zeitraum können allerdings zu schwerwiegenden Schäden im Körper des Diabetikers führen und sogar tödlich enden.

Speziell Blutgefäße und Nerven sind davon betroffen, in weiterer Folge dann allerdings auch das Herz, die Nieren, die unteren Extremitäten und die Augen[7].

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Amerikanischer Diabetes Vereinigung (ADA) gelten Nüchtern-Blutzuckerwerte unter 100 mg/dl (<5,6 mmol/l) als normal. Von diabetischen Werten spricht man ab einem Nüchtern-Blutzucker ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l). In Amerika gibt es seit 2003 von einem Expertenkomitee[8] wiedereingeführt auch den Begriff des „Prädiabetes“ mit als pathologisch geltenden Werten ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l).

Global betrachtet, ist Diabetes eines der größten Gesundheitsprobleme unserer Zeit. Die Erkrankung zählt, neben den Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs, zu den häufigsten und aufgrund der Folgeschäden auch zu den kostenträchtigsten Krankheitsbildern[9].

Derzeit gibt es weltweit rund 285 Mio. Diabetiker. Bis zum Jahr 2025 rechnet die Internationale Diabetes Vereinigung (IDF) mit bis zu 380 Mio. Erkrankten[10].

Jährliche Zuwachsraten epidemischen Ausmaßes veranlassen Regierungen sowie nationale und internationale Verbände und Organisationen zu aktiven Maßnahmen im Bezug auf Aufklärung, Prävention und Behandlung. So ist zum Beispiel der 14. November seit 2007 von den Vereinten Nationen offiziell zum „Welt Diabetes Tag“[11] ausgerufen worden. An dem Tag finden in über 160 Ländern der Erde Informationsveranstaltungen im Zusammenhang mit Diabetes statt.

1.1.2 Fakten zu Diabetes:

Weltweit erkrankt alle 5 Sekunden ein Mensch an Diabetes, alle 10 Sekunden stirbt eine Person an den direkten oder indirekten Folgen dieser Krankheit. 2007 starben weltweit 3,8 Mio. Menschen daran. Das sind rund 6% aller Todesfälle. Diabetes ist damit die vierthäufigste krankheitsbedingte Todesursache. Die Mortalität entspricht der von HIV bzw. AIDS[10].

Die Diabetes Erkrankungen haben global verheerende menschliche, gesellschaftliche aber auch ökonomische Auswirkungen. Sie verursacht enorme Kosten für die gesamte

Weltbevölkerung. Nach Schätzungen liegen 2010 die globalen Ausgaben für die Behandlung von Diabetes bei 11,6% der Gesundheitsbudgets[10]. Obwohl die Prävalenz in der westlichen Welt derzeit noch etwas höher ist als in den sogenannten Entwicklungsländern[12], werden diese in den nächsten Jahren und Jahrzehnten am härtesten von den Folgen des Diabetes betroffen sein[10].

1.1.3 Diabetes-Typen

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen zwei Typen von Diabetes-Patienten: den Typ-1 und den Typ-2 Diabetiker.

Nur 5 bis 10% aller Diabetiker leiden am Typ-1 Diabetes. Dieser entsteht durch eine autoimmune Reaktion des körpereigenen Abwehrsystems bei der die insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans-Inseln[5] des Pankreas attackiert werden. In weiterer Folge werden diese nach und nach unwiederbringlich zerstört. Die Auslöser bzw. Ursachen sind bis dato nur teilweise bekannt, so werden neben den genetischen auch Umweltfaktoren vermutet. Typ-1 Prädiabetes läuft über einen langen Zeitraum ab und betrifft vor allem Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, kann jedoch auch noch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auftreten. In diesem Fall spricht man dann vom „verzögerten Typ-1“ oder LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult).

Die Zerstörung der Betazellen verursacht einen zunehmenden Insulinmangel mit den sich daraus ergebenden katabolen Stoffwechsellstörungen. So sind z.B. Störungen im Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel charakteristisch und führen in weiterer Folge zu den typischen metabolischen Veränderungen[13].

Sollte ein Typ-1 Diabetes längere Zeit nicht erkannt werden, so erkennt ihn der Fachmann spätestens am sogenannten „Erstmanifestationskoma“.

Typ-1-Diabetiker sind insulinpflichtig, d.h. sie müssen ihrem Körper exogen Insulin zuführen. Zudem ist eine engmaschige Blutzuckerkontrolle notwendig um eine gute Blutzuckereinstellung zu gewährleisten.

Diese kann das Risiko von Diabetes-Folgeerkrankungen verringern. Fehlende Insulintherapie führt in der Regel in kurzer Zeit zu einer diabetischen Ketoazidose[5].

Rund 90 bis 95% aller Diabetiker weltweit leiden an Typ-2 Diabetes[9,14].

Bei diesem Diabetes spielt Vererbung eine große Rolle. Es sind komplexe und heute noch nicht vollständig klare Interaktionen einer Vielzahl von Diabetes- und Stoffwechselgenen notwendig damit Diabetes ausbricht. Zusätzlich müssen entsprechende diabetogene Umweltfaktoren vorhanden sein. Falsche Ernährung mit einem Überangebot an Zucker (Nahrung mit hohem glykämischen Index, z.B. Fastfood), Bewegungsmangel und Adipositas begünstigen beispielsweise die Progression von einer verminderten oder gestörten Glukosetoleranz zu einem manifesten Diabetes mellitus.

Der Organismus verhindert eine Blutzuckerentgleisung viele Jahre bis Jahrzehnte durch eine überhöhte und verspätete Insulinantwort. Allerdings kann diese Insulinresistenz durch vermehrte Insulinbildung auf Dauer nicht mehr ausgeglichen werden. Wenn die Insulinproduktion nicht mehr ausreicht, den Blutzucker auf ein entsprechendes Niveau abzusenken, entsteht in weiterer Folge ein Typ-2 Diabetes.

Dabei lässt sich -im Stadium einer verminderten Glukosetoleranz- die Progression in Richtung eines Typ-2 Diabetes durch entsprechende Ernährungsumstellung, Bewegung und ggf. den Einsatz von Medikamenten, stoppen[17].

1.1.4 Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-2 Diabetes

Bei Typ-2 Diabetikern steht zu Therapiebeginn an erster Stelle meist eine grundlegende Änderung des Lebensstils und der Ernährung. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach einem bestimmten Beobachtungszeitraum trotzdem über dem Zielbereich von 7%, wird zusätzlich ein orales Antidiabetikum (OAD) verabreicht. Der weitere Behandlungsablauf ist aus den folgenden Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft ersichtlich (Abbildung 2, S.18):

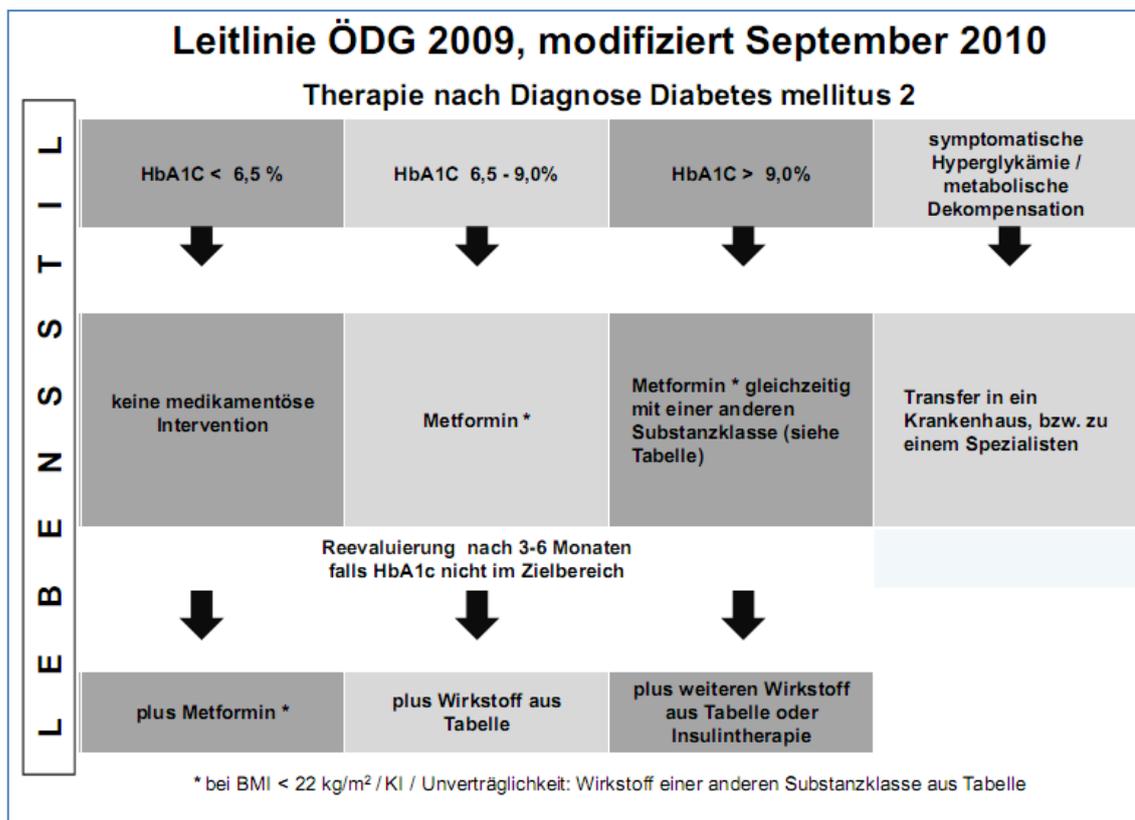


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Therapie bei Typ-2-Diabetes gemäß internationaler Richtlinien und der Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft[15]

In der weiteren Betrachtung wird speziell auf die Behandlung und Probleme von Typ-1 Diabetikern eingegangen.

1.1.5 Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-1 Diabetes

Insulinpflichtigen Diabetikern stehen mehrere Möglichkeiten der Behandlung offen. Allen gemeinsam ist, dass sie in regelmäßigen Abständen den eigenen Blutglukose-Spiegel messen und Insulin applizieren müssen. Empfohlen werden zumindest 4-6 Messungen täglich und je nach Bedarf (z.B. bei Auftreten typischer Symptome oder zur nächtlichen Kontrolle) auch mehr[16]. Dazu werden mobile, sehr kompakte Blutzuckermessgeräte mit ausreichender Genauigkeit verwendet. Die Messung des Glukosewertes erfolgt mittels ins BZ-Messgerät eingeführten Einmal-Teststreifen.

Als Goldstandard für die Qualitätsbeurteilung der Blutzuckereinstellung gilt heute der sogenannte HbA_{1c}-Wert[17,18] auch „Glykohämoglobin“ (GHb). Dieser Wert bildet die Blutzuckereinstellung der letzten zwei bis drei Monate ab. Der Normwert für den HbA_{1c} liegt bei 4 bis 6% des gesamten Hämoglobins (Hb). Als Zielwert für eine gute Blutzuckereinstellung gilt ein HbA_{1c} 1% über dem oberen Normwert, d.h. idealerweise ein Wert $\leq 7,0\%$. Der HbA_{1c}-Wert wird in regelmäßigen Abständen, durch Blutabnahme am nüchternen Patienten in den zuständigen Diabetes-Ambulanzen bestimmt. Die normale Blutzuckerkontrolle führen Diabetiker in der Regel mit ihren eigenen Messgeräten durch.

1.1.5.1 Blutzuckermessung

Die heutigen BZ-Messgeräte sind größtenteils sehr komfortabel und benötigen zumeist nur mehr sehr kleine Blutmengen. So genügen dem Gerät FreeStyle Lite® von Abbott für eine Messung 0,3µl[19] Blut. Die Messung selbst erfolgt in wenigen Sekunden.

Wie auf Seite 13 bereits erwähnt, gibt es mittlerweile auch einige Messsysteme mit kontinuierlichen Glukosesensoren –sogenannte CGM-Systeme (Continuous Glucose Monitoring). Sie werden von mehreren BZ-Messgeräte-Herstellern angeboten[20,21,22]. Mit diesen Geräten wird eine noch genauere, kontinuierliche Überwachung des Zuckers möglich. Dabei verbleibt der Glukosesensor für längere Zeit –auch mehrere Tage- im Körper und misst nahezu kontinuierlich (zumindest alle 5 Minuten) den Blutzuckerwert des Diabetikers. Das ermöglicht Blutzuckerregelungen mit viel höherer Genauigkeit als bisher. Zudem lassen sich Prognosen über zukünftige Blutzuckertrends machen.

Einer der Vorteile dabei ist, dass man sich nicht so häufig stechen muss wie bei herkömmlichen Geräten. So wären für eine gleichwertige manuelle BZ-Messung wie sie z.B. der DexCom Sensor durchführt, 288 Stiche in 24h notwendig.

Allerdings ist auch bei kontinuierlichen Geräten in bestimmten Abständen eine sogenannte „in-vivo-Kalibrierung“ mithilfe des gebräuchlichen Fingerstechens notwendig. Laut Gebrauchsanweisung erfordert z.B. das „DexCom Seven®PLUS“-System zumindest eine in-vivo-Kalibration alle 12 Stunden.

Dabei wird eine BZ-Messung mit einem herkömmlichen BZ-Messgerät durchgeführt und der gemessene Wert mit dem des kontinuierlichen Glukosesensor verglichen und ggf. korrigiert (neu kalibriert).

Weltmarktführer bei BZ-Messgeräten ist die Firma Roche Diagnostics[23], dicht gefolgt von LifeScan (Johnson&Johnson).

1.1.5.2 Arten der Insulinverabreichung

Dem insulinpflichten Diabetiker bieten sich verschiedene Möglichkeiten, sich das benötigte Insulin zuzuführen. Grundsätzlich sind dabei zwei Arten zu unterscheiden:

- die konventionelle Therapie (CT) und
- die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT)

Welche Form der Insulintherapie am besten geeignet ist, hängt von vielen individuellen Faktoren ab. So spielen beispielsweise der Tagesablauf, die Essgewohnheiten, körperliche Aktivitäten und natürlich die individuellen Wünschen und Bedürfnisse des Diabetikers eine Rolle. Beim insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker hängt die Wahl der Therapieform vor allem aber von der Frage ab, ob bzw. wie viel Insulin die Bauchspeicheldrüse noch produziert.

Bei der konservativen Insulintherapie wurde vom Diabetiker zu festgesetzten Zeiten eine bestimmte Menge Mischinsulin injiziert. Dazu war die Einhaltung pünktlicher Mahlzeiten mit entsprechend bestimmten Broteinheiten[24,5] notwendig. Diese Therapieform wird normalerweise nicht mehr verwendet[25,5].

Heute kommt meist eine etwas erweiterte Form der intensivierten konventionellen Insulintherapie zur Anwendung, die sogenannte „Funktionelle Insulintherapie“ (FIT). Aufgrund längerfristiger Aufzeichnungen der Blutzuckerwerte ist es dem Diabetiker prinzipiell möglich, Schlüsse auf zu erwartende Insulinwerte des nächsten Tages zu ziehen und entsprechend gegenzusteuern. Zusätzlich zum Basis- und Bolusinsulin wird bei dieser Therapieform der Blutzuckerwert mit -ggf. notwendigen- zusätzlichen Insulinboli korrigiert.

- **Mehrfache tägliche Injektionen (multiple daily injections, MDI)**

Für einen Großteil der Typ-1 Diabetiker, bei Diabetes in der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes) sowie bei jüngeren insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern ist vor allem diese intensivierte konventionelle Insulintherapie auch „Basis-Bolus-Therapie“ die Therapie der Wahl. Dabei wird schnellwirksames Insulin zu den Mahlzeiten gespritzt. Die für den Körper notwendige Insulin-Grundversorgung (Basisinsulin) wird durch Verzögerungsinsulin gewährleistet das 1 bis 3mal täglich zugeführt wird.

Das geschieht in der Regel durch subkutane Injektionen, welche mit sogenannten Insulin-Pens verabreicht werden. Der Name rührt daher, dass die Injektionshilfen optisch einem Schreibgerät nicht unähnlich sind.

Mittlerweile gibt es sogar einen Pen, der die Daten der letzten Insulingabe abspeichert. So können vergessliche Patienten Nachschau halten, wie viel Insulin bereits gespritzt worden ist (siehe Abbildung 3 *HumaPen Memoir*[26] und Abbildung 4 *NovoPen 4*[27] nächste Seite).



Abbildung 3: HumaPen Memoir; Lilly Diabetes[26]



Abbildung 4: NovoPen 4; Novonordisk Diabetes[27]

- **Kontinuierliche subkutane Insulin Infusion (CSII)**

Typ-1 Diabetikern, die sich das benötigte Insulin mittels Basis-Bolus-Therapie spritzen, steht als weitere Möglichkeit die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mit Insulinpumpen zur Auswahl. Es handelt sich dabei um die derzeit fortschrittlichste Therapieform. In Europa nutzen momentan allerdings nur etwa 10 Prozent der insulinpflichtigen Diabetiker Insulinpumpen[28].

Die neuesten Entwicklungen gehen in Richtung Kombination von kontinuierlicher Glukosemessung und Insulinpumpen. So verfügt z.B. das „Paradigm® REAL-Time Revel™“-System von Medtronic über einen kontinuierlichen Glukosesensor der mit einer Insulinpumpe kombiniert ist [20] (siehe Abbildung 5, S.23). Aufgrund der integrierten Regelelektronik und durch entsprechende Programmierung, ist es auch möglich, dem Patienten Therapievorschläge anzubieten.



Abbildung 5: Paradigm® REAL-Time-System (Vorgänger des Revel-Systems); Medtronic[20]

- *Akzeptanz von CSII-Systemen (Insulinpumpen)*

Bei Befragung von Patienten in einer Typ-1-Diabetiker Einschulung an der Diabetes-Ambulanz Graz[29], kristallisierten sich einige Gründe heraus, warum die Akzeptanz von Insulinpumpen relativ niedrig ist:

1. Einige Patienten wollen nicht permanent „an einer Maschine“ hängen, da sie sich dadurch krank fühlen und die Lebensqualität subjektiv schlechter ist.

Nachdem bei allen derzeitigen Systemen noch immer eine BZ-Messung bzw. Kalibrierung (CGM-Systeme) mittels herkömmlicher Teststreifen notwendig ist, sehen viele Patienten keinen allzu großen Gewinn in der Insulinpumpe. Schließlich müssen sie die Insulinboli noch immer selbst berechnen und –per Knopfdruck an der Pumpe- verabreichen

2. Es gibt aber auch sicherheitstechnische Bedenken bzw. praktikable Gründe: so ist z.B. ein Baggerfahrer immer wieder mit dem Pumpenschlauch an den Schalthebeln im Bagger hängen geblieben, daher hat er die Pumpe wieder entfernt.
3. Bei kontinuierlichen Glukosesensoren bzw. den kombinierten Systemen mit Insulinpumpe, ist es einerseits unangenehm, sich jedes Mal zweimal zu stechen, außerdem werden in Österreich die Kosten für CGM-Sensoren nicht von der Krankenkasse getragen.

Aus diesen Erfahrungen ergeben sich folgende Verbesserungspotentiale:

1. Ein komfortables kontinuierliches Semi-Closed-Loop-System würde eine engmaschige Blutzucker-Kontrolle und damit eine wesentliche Verbesserung des Glukohämoglobin-Wertes (HbA_{1c}) ermöglichen. Das würde in weiterer Folge eine Risikominimierung von Diabetes-Folgeerkrankungen mit sich bringen. Das wäre einerseits ein Anreiz für Gesundheitsdienstleister, bei einem derartigen System dazu zu zahlen andererseits auch ein Verkaufsargument beim Diabetiker selbst.
2. Zusätzliche Funktionen, z.B. eine integrierte Selbstkalibration, würden einen Komfortgewinn gegenüber der derzeit notwendigen häufigen in-vivo-Kalibration bedeuten.
3. Ein Single-Port- anstelle des Dual-Port-Ansatzes, könnte Schmerzen bei der Applikation minimieren, was einer weiteren Verbesserung der Lebensqualität insulinpflichtiger Diabetiker zugutekommen würde.

1.1.6 Folgeerkrankungen und ökonomische Auswirkungen

Die Hauptursache für die höhere Morbidität und Mortalität[5] bei Diabetes mellitus liegt in den Folgeerkrankungen durch die chronische Hyperglykämie. Zu diesen gehören mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie eine Vielzahl komplexer Symptome, hier die wichtigsten[17] (siehe auch Abbildung 6, S.26)

- Makroangiopathie mit
 - Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt
 - Zerebrovaskuläre Sklerose und zerebrale Insulte (Schlaganfall)
- Mikroangiopathie mit
 - Diabetischer Retinopathie, Makulopathie
 - Nephropathie
- Diabetische Neuropathie
- Zu den komplexen Syndromen gehören
 - Diabetisches Fußsyndrom
 - Arterielle Hypertonie
 - Dyslipidämie

Arteriosklerose[5] ist der Grund für die Entstehung von Mikro- und Makroangiopathien bei Diabetikern, diese haben ein 4 bis 5fach höheres Erkrankungsrisiko als Gesunde. Mikroangiopathien sind unter anderem für Makulopathie und die diabetische Retinopathie die in letzter Konsequenz zur Erblindung des Patienten führt, verantwortlich. Sie verursachen aber auch Nierenschäden bis hin zur Niereninsuffizienz in Form der diabetischen Nephropathie.

Makroangiopathien verursachen Schäden an den größeren und großen Blutgefäßen. Sie sind einer der Hauptverursacher der koronaren Herzkrankheit, des Herzinfarktes sowie von Schlaganfällen.

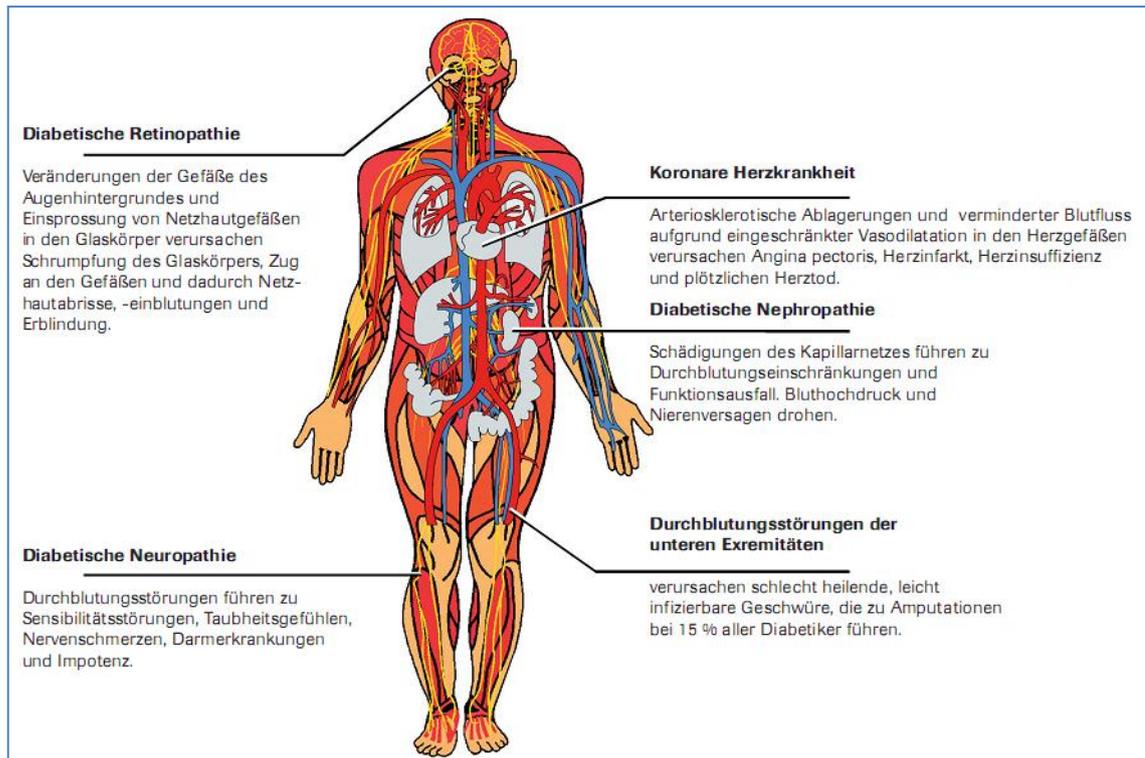


Abbildung 6: Übersicht über diabetische Folgeschäden[23]

Die weltweite Diabetes Epidemie betrifft nicht nur immer mehr Individuen und deren Familien, sie hat auch verheerende volkswirtschaftliche Auswirkungen:

Laut Schätzungen einer IDF-Studie betragen die Gesamtkosten für die Behandlung von Diabetikern (in der Altersgruppe von 20 bis 79 Jahren) im Jahr 2003[30], allein für die -damals 25- EU-Mitgliedsstaaten- 64,9 Mrd. US-Dollar. Dieser Betrag entsprach 7,2% der gesamten Gesundheitsausgaben dieser 25 Mitgliedsstaaten! Die weltweiten Behandlungskosten für die zuvor genannte Altersgruppe betragen im selben Jahr 286 Mrd. US-Dollar.

Bei gleichbleibenden Zuwachsraten von Diabetes-Neuerkrankungen könnte diese Summe bis zum Jahr 2030 auf 490 Mrd. US-Dollar anwachsen[10].

1.1.7 Maßnahmen gegen Diabetes-Folgeerkrankungen

Die Blutglukosemessung mittels Teststreifen ist für insulinpflichtige Diabetiker heute -zumindest in den Industrieländern- eine Selbstverständlichkeit. Die erzielbaren Messgenauigkeiten sind gut, die Messung an sich ist sehr einfach. Auch Insulinpumpen sind mittlerweile sehr komfortabel, ergonomisch und einfach bedienbar geworden.

Wie bereits erwähnt, sind am Markt mittlerweile auch einige Produkte erhältlich, bei denen ein Betrieb einer Insulinpumpe mit einem separaten kontinuierlichen Glukosesensor möglich ist.

Das könnte man bereits als Vorstufe für zukünftige Entwicklungen einer künstlichen Bauchspeicheldrüse (Artificial B-Cell) sehen. Darunter versteht man sogenannte Closed-Loop-Systeme. So ein System wäre in der Lage, die Blutzuckerregelung des Diabetikers völlig autonom, ohne zusätzlichen Eingriff desselben zu regeln.

Im April 2010 wurde in den Medien die weltweit erste klinische Erprobung eines tragbaren Closed-Loop-Systems gemeldet[31]. Trotzdem werden noch einige große Herausforderungen zu bewältigen sein, bis entsprechend genaue und zuverlässige Regelmechanismen bzw. Algorithmen implementiert werden können, bzw. Systeme wirklich autark reagieren können.

Die tageszeitabhängigen Änderungen der Hormone Kortisol und STH sind die Ursache der typischen Schwankungen der Insulinresistenzen. So ist z.B. die Insulinwirksamkeit bei Diabetikern in den frühen Morgenstunden am geringsten (Dawn-Phänomen[17]). Das bedeutet aber, dass Diabetiker z.B. am Morgen ein anderes Insulin/BE Verhältnis spritzen müssen als am Abend (Erfahrung aus[29]). Daher müssen sehr flexible Blutzuckerregelprofile programmierbar sein und nebenbei entsprechend hohe, sicherheitsrelevante Redundanzen gewährleistet werden können.

Ein weiteres Problem besteht derzeit darin, die Messgenauigkeit der Glukosesensoren über einen längeren Zeitraum stabil zu halten.

1.1.8 Single-Port vs. Dual-Port:

Bei CLGC-Systemen (kontinuierliche Glukosemessung mit Insulinzufuhr), unterscheidet man grundsätzlich ob ein oder zwei Hautperforationen erforderlich sind. Man spricht dabei von Single-Port- oder Dual-Port-Systemen. Bei allen derzeit am Markt erhältlichen Systemen handelt es sich um Dual-Port-Systeme, d.h. der Glukosesensor muss separat vom Insulinpumpenkatheter ins Subkutangewebe eingeführt werden.

Für den Diabetiker bedeutet das jedoch, sich einmal den (Nadel-) Glukosesensor zu setzen und ein zweites Mal –separat- den Katheter für die Insulinzufuhr von der Insulinpumpe zu stechen. Entsprechend komfortabler wäre eine Lösung mit nur einem Körperzugang, also ein Single-Port-System.

Auf diesem Ansatz beruht *I-Kath*, die neueste Erfindung des Joanneum Research, welche im folgenden Kapitel vorgestellt wird.

2 Idee zu *I-Kath* und Aufgabenstellung

2.1 *I-Kath* im Überblick:

Der Begriff *I-Kath* steht für „Intelligenter Katheter“. Es handelt sich dabei um eine völlig neuartige Erfindung zur kombinierten Glukosemessung bei gleichzeitiger Zufuhr von Hormonen (z.B. Insulin) und ggf. Entnahme von Körperflüssigkeit (z.B. interstitielle Flüssigkeit) durch einen einzigen Katheter. Das wird durch den Single-Port-Ansatz von *I-Kath* möglich. Zusammen mit einer Infusionspumpe, der entsprechenden Software und Regelelektronik, könnte so die Realisierung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse in greifbare Nähe rücken.

2.1.1 Die Idee zu *I-Kath*:

Die Idee entstand im Zuge der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der kombinierten Glukosemessung und Insulinzufuhr. Dabei konnte u.a. gezeigt werden, dass die Beeinflussung durch –zuvor am Messort appliziertes- Insulin auf das Messergebnis sehr gering und reproduzierbar ist[32,33]. Für insulinpflichtige Diabetiker ist es essentiell, dass sie ihren Blutzuckerspiegel ein Leben lang im Auge behalten und mittels berechneter Insulininjektionen korrekt einstellen. Dazu müssen sie mehrmals täglich ihren Blutzucker messen. In der Regel geschehen diese Messungen nach Perforation der Haut (z.B. an der Fingerbeere) und Aufbringung des so gewonnenen Blutropfens auf den Messstreifen. Dieser wird zum Gebrauch in das BZ-Messgerät gesteckt. Im Anschluss muss ggf. die benötigte Insulindosis berechnet und mithilfe einer Spritze, zumeist ein sogenannter Insulin-Pen, ins Unterhautfettgewebe (lat.: *Interstitium*) gespritzt werden. Das Ganze ist mit -zumindest zwei- mehr oder weniger schmerzhaften Hautpenetrationen verbunden. Zudem wird dabei das Insulin in einer „nicht physiologischen“ (da im Augenblick der Verabreichung für den Körper zu hohen) Dosis verabreicht.

Eine Besserung brachten diesbezüglich Insulinpumpen, da damit erstens der Katheter für längere Zeit in der Applikationsstelle verbleiben kann und zweitens das benötigte Insulin kontinuierlich und in kleinen Dosen an den Körper abgegeben wird. Eventuell notwendige zusätzliche Insulineinheiten (z.B. bei Mahlzeiten), spritzt sich der Diabetiker per Knopfdruck nach.

2.1.2 Die *I-Kath* Technik:

Es gibt bereits mehrere Patente mit der Kombination Single-Port und Glukosemessung. Diese haben jedoch andere Zugänge als *I-Kath*, dazu mehr im Kapitel 4. „Patentrecherche“. Ausgehend von bekannten Lösungen soll *I-Kath* eine weniger invasive Behandlung bei geringen Kosten ermöglichen. Dabei soll die Messung der Glukosekonzentration transkutan (durch die Haut des Patienten), optisch erfolgen.

Dafür werden entsprechende Lumineszenz-Indikatoren, die empfindlich auf Konzentrationsänderungen des zu messenden Analyten reagieren, eingesetzt.

Diese Indikatoren sind in ein funktionelles Matrixmaterial (Polymer) eingebaut (immobilisiert) und auf einer herkömmlichen Katheternadel aus Stahl oder Kunststoff aufgebracht. Sie emittieren -nach Anregung mit elektromagnetischer Strahlung (Licht) entsprechender Wellenlänge- ihrerseits Lumineszenzstrahlung. Diese *Messstrahlung* ändert sich mit der Glukosekonzentration im Interstitium des Patienten. Die Detektion erfolgt extern, mit Hilfe eines optischen Sensors an der Hautoberfläche. Diese Messdaten werden von der Sensorelektronik anschließend weiterverarbeitet, um daraus den aktuellen Blutzuckerwert abzuleiten. Durch die Katheternadel kann entweder die Zufuhr von Medikamenten oder Hormonen (Insulin) oder das Absaugen von Körperflüssigkeit erfolgen.

Die Abbildungen 7 und 8 auf S.31, zeigen das *I-Kath*-System, wie es in der Patentanmeldung[110] dargestellt wurde. Auf einem herkömmlichen Katheter (10) wird durch eine Vertiefung oder Ätzung (14) am äußeren Umfang (13), Platz für den Lumineszenzindikator (15) geschaffen. Dieser wird dort entweder durch physikalische Bindung oder durch chemische Bindung immobilisiert. Im Gehäuse (12) ist eine über die Elektroneinheit (21) steuerbare Dosiereinrichtung (18), für ein Medikament enthalten.

Weiters sind in diesem Gehäuse eine Quelle (16) zur Erzeugung der notwendigen Anregungsstrahlung (a) sowie ein Detektor (17) zur Erfassung der Messstrahlung (m) untergebracht. Der Lumineszenzindikator reagiert auf den Analyten (Glukose) sensitiv mit Lumineszenzstrahlung.

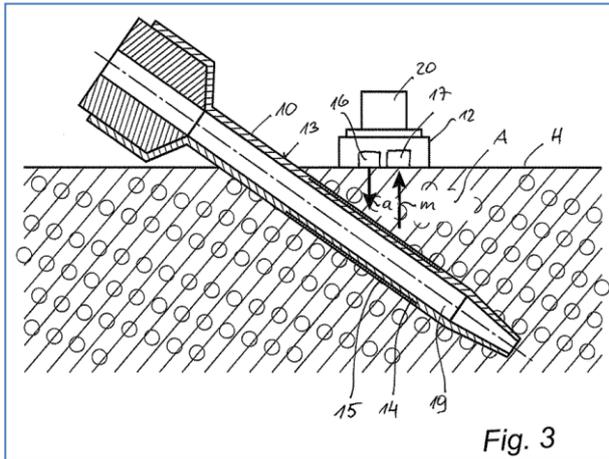


Abbildung 7: I-Kath Katheter und Sensor, Zeichnung aus Patentanmeldung[110]

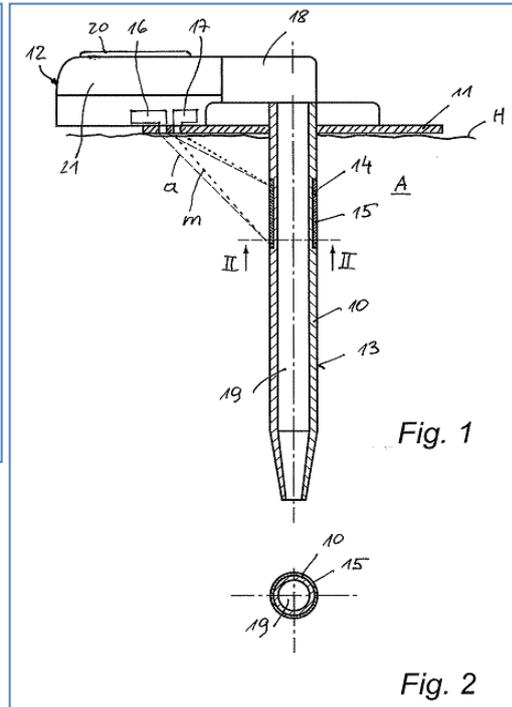


Abbildung 8: I-Kath Katheter, Zeichnung aus Patentanmeldung[110]

Diese ist abhängig von der Konzentration desselben. Die Anregung des Luminophors sowie die Detektion der emittierten Lumineszenzstrahlung erfolgt nichtinvasiv als elektromagnetische Strahlung durch das Gewebe. Dabei müssen keine Anschlüsse in das Gewebe eingebracht werden. Der Patient hat die Möglichkeit, Messwerte und Dosisangaben auf einer Anzeigeeinheit (20) abzulesen.

Außerdem ist durch den Katheter auch eine Absaugung von Flüssigkeit (z.B. Wundsekret), bei gleichzeitiger Messung z.B. der O_2 -Konzentration (Rückschluss auf Wundheilungsprozess) möglich.

2.2 Aufgabenstellung:

Diese Diplomarbeit sollte als Entscheidungsgrundlage für eine mögliche Patentanmeldung und für mögliche weitere Investitionen in das *I-Kath*-System dienen. Es waren marktrelevante Parameter wie Diabetes-Zahlen und soweit online erhältlich, Verkaufszahlen zu CSII, MDI und Glukosemonitoring zu erheben. Zusätzlich sollte auf spezifische Wünsche oder Anforderungen von insulinpflichtigen Diabetikern, welche in der Diabeteschulung am LKH-Graz gewonnen werden konnten, eingegangen, sowie Aktivitäten von Firmen (neue Produkte, z.B. am CGM-Markt) eruiert werden. Im Hinblick auf eine zukünftige Patentierung von *I-Kath*, war in einer weiteren umfangreichen Recherche, der aktuelle Stand der Technik bei Glukosesensoren, speziell in der Patentliteratur, zu eruieren.

Als Abschluss erfolgt eine Klassifizierung des *I-Kath*-Systems nach Anhang IX der Medizinprodukte-Direktive 93/42/EWG:2007[111]. Diese Arbeit soll für den nachfolgenden Machbarkeitsnachweis („Proof of Concept“), sowie für die zukünftige Entwicklung eines Prototyps erste, grundlegende Informationen für die Entwicklerteams bereitstellen.

2.3 Bedürfnisse der Patienten

In Kapitel 1.1.5 „Akzeptanz von CSII-Systemen“ findet sich das Ergebnis der Patientenbefragung, welche bei der Diabeteschulung[29] am LKH-Graz durchgeführt wurde. Diabetes mellitus ist bis dato eine unheilbare Erkrankung, d.h. die Betroffenen müssen sich ein Leben lang damit auseinandersetzen. Für Typ-1-Diabetiker bedeutet das aber auch, dass sie sich fortwährend Insulin exogen zuführen müssen. Um ihnen diesen Umstand so angenehm wie nur irgendwie möglich zu machen, wird an immer komfortableren Lösungen gearbeitet.

Grundsätzlich kann man dabei zwischen Patienten unterscheiden, welche die Erkrankung akzeptieren und jenen, die Probleme mit der Akzeptanz haben.

Letztere Gruppe ist eher unmotiviert, was regelmäßige Blutzuckerkontrollen angeht. Speziell für solche Patienten wären komfortable und einfache Messverfahren, wie sie z.B. mit einem kontinuierlichem Glukosesensor möglich sind, ev. ein Anreiz die Messfrequenz zu erhöhen. In weiterer Folge und durch entsprechendes Reagieren auf die BZ-Werte könnte dadurch auch ein besserer Langzeitwert (HbA_{1c}) erreicht werden. Diabetiker wollen nicht ständig z.B. durch einen Katheter und den entsprechenden Schlauch, daran erinnert werden, dass sie „krank“ sind. Patch-Pumpen sind sehr klein, schlauchlos und könnten selbst von dieser Patientengruppe akzeptiert werden[34]. Diese Insulin-Pumpen sind in einem –auf die Haut aufklebbaren- Einmalgehäuse installiert, die Insulinabgabe erfolgt mit Hilfe einer Fernbedienung. Wenn allerdings der Insulinvorrat verbraucht ist, wird die komplette Einheit von der Haut entfernt und muss entsorgt werden. Der zukünftige Einsatz von Closed-Loop-Systemen, könnte auch hier entscheidend zu einer Situationsverbesserung beitragen.

2.4 State of the Art

2.4.1 Arten der Glukosemessung

Prinzipiell unterscheidet man zwischen zwei Arten der Glukosemessung, wobei sich eine weiter unterteilen lässt:

1. Nichtinvasive Messung

2. Invasive Messung

- Minimalinvasive Messung
 - i. Spotmessung vs.
 - ii. Kontinuierliche Messung

Nichtinvasive Glukosemessung ist gleichbedeutend mit unblutiger Glukosemessung. Das heißt, der aktuelle Blutglukosewert wird ohne Perforation der Haut des Patienten gemessen.

Obwohl es bereits mehrere Patente[35] zu dieser Messart gibt, ist diese Technik bisher noch nicht ausgereift. Derzeit gibt es kein ausreichend zuverlässiges Gerät auf dem SMBG-Markt. Auch die sogenannte „GlucoWatch®“ (Pat.Nr.: US2002065453A1, siehe auch Abbildung 9 diese Seite), eine Art Armbanduhr, die den Blutzucker elektrochemisch misst, wurde vom Anmelder Cygnus Inc. aus Kalifornien, aufgrund auftretender allergischer Reaktionen wieder vom Markt genommen. Bei rein optischen Systemen treten wieder andere Schwierigkeiten auf. So spielt u.a. die Eigenfluoreszenz der Haut eine nicht unbedeutende Rolle.



Abbildung 9: Gluowatch; Cygnus Therapeutic Systems[36]

Bei der nichtinvasiven Messung gibt es verschiedene Ansätze die mehr oder weniger erfolgreich sind:

- Brechzahländerung (z.B. Kammerwasser im Auge)
- Polarimetrie (Kammerwasser): Drehung der Polarisationssebene
- (N)IR-Spektroskopie: Absorption/Reflexion
- Fotoakustik: gepulste Laserstrahlung erzeugt akustisches Signal
- Impedanzspektroskopie: Komplexer Widerstand in elektr. Wechselfeld
- Raman-Spektroskopie: Inelastische Photonenstreuung
- FRET: Förster- oder Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer (physikalischer Prozess der Energieübertragung)

Invasive Glukosemessung erfolgt -wie der Name bereits verrät (lat.: invadere = einfallen, eindringen)- invasiv oder auch blutig, durch Eindringen in den Körper. Dabei besteht die Möglichkeit, eine Messsonde oder einen Katheter zu implantieren oder selbiges -intravenös- in ein Gefäß einzubringen. Die Messung erfolgt dann entweder direkt in-vivo vor Ort, oder der Analyt (Blut) wird –z.B. mit Hilfe einer Pumpe- entnommen und die Messung ex-vivo durchgeführt. Diese Messmethode ist aufgrund der Infektionsgefahr, welche durch den hohen Invasivitätsgrad gegeben ist, in der Praxis für den Patienten alleine nicht anwendbar. Sie findet vorwiegend nur in klinischen Studien Anwendung.

Derzeitiger Stand der Technik ist die minimal invasive Glukosemessung. Dabei wird vom Diabetiker mit einer Stechhilfe ein kleiner Blutstropfen aus der Fingerbeere oder einem alternativen Messort (AST) gewonnen. Anschließend wird anhand dieses Blutstropfens der aktuelle Blutzuckerwert ermittelt. Eine weitere Möglichkeit ist die (quasi-) kontinuierliche Messung mit Hilfe eines Sensors. Daher unterscheidet man bei der minimalinvasiven Glukosemessung zwischen Spotmessung und kontinuierlicher Messung. Die verschiedenen Möglichkeiten der kontinuierlichen Messung sind in Abbildung 10 ersichtlich.

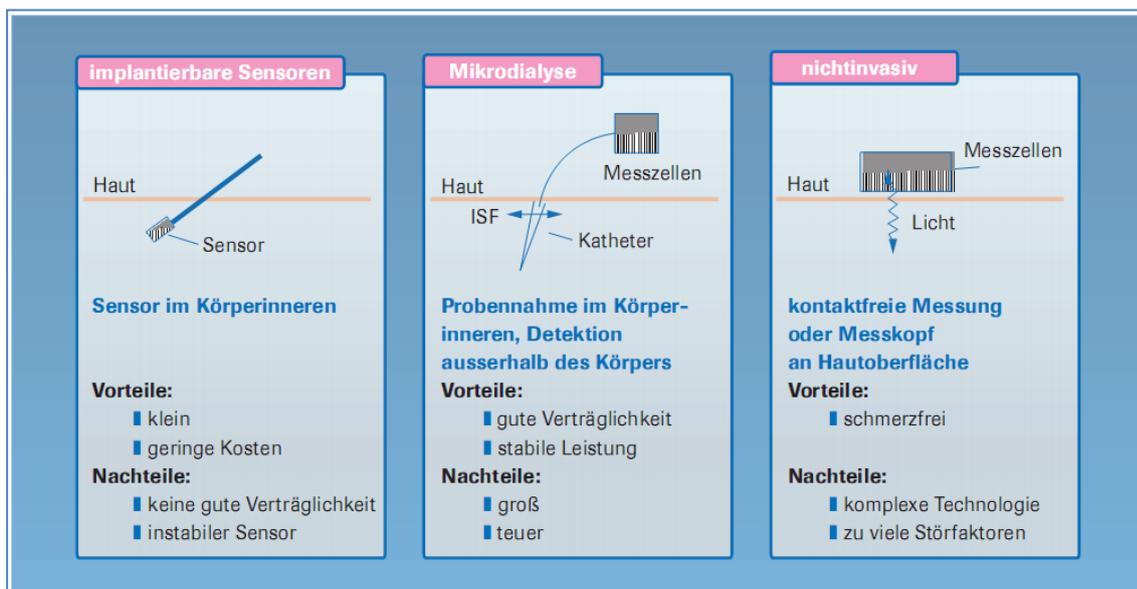


Abbildung 10: Verschiedene Möglichkeiten zur kontinuierlichen Glukosemessung. ISF bedeutet interstitielle Flüssigkeit; Roche Mannheim[3]

2.4.2 Spotmessung vs. kontinuierliche Messung mit Sensoren (CGM)

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit der invasiven Messung ist die Spotmessung versus die kontinuierliche Messung:

i Spotmessung

Der Großteil der insulinpflichtigen Diabetiker benutzt zur regelmäßigen Selbstkontrolle der Blutglukose (SMBG[37]) handliche und einfach zu bedienende Blutzuckermessgeräte. Diese Art der Messung wird auch Spotmessung genannt, da nur ein aktueller Blutzuckerwert zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt wird. Dieser hat keinerlei Aussagekraft im Hinblick auf vergangene bzw. zukünftige BZ-Werte ohne zusätzliche Information bezüglich Ernährung und Insulingabe.



Abbildung 11: Contour®USB; Bayer[38]

Viele dieser Geräte verfügen bereits über Zusatzfunktionen. So kann das neueste Gerät von Bayer®, das „Contour®USB“[38], z.B. direkt an eine beliebige USB Schnittstelle angesteckt werden. Die benötigte Datenauswertungssoftware ist bereits am Stick installiert (siehe Abbildung 11). Das „Precision Xtra®“ von Abbott Diabetes Care[39] misst nicht nur den Blutzuckerspiegel, es kann auch zum Nachweis von Ketonkörpern verwendet werden. Einen anderen Weg geht die südkoreanische Firma Sooil[40] mit ihrem Produkt „Dana IISG“ bei dem ein Blutzuckermessgerät in einer Insulinpumpe integriert wurde und somit nur noch ein Gerät mitgeführt werden muss (siehe Abbildung 12 bis 14, S.37).



Abbildung 12: Dana IISG; Sooil, Korea[40]



Abbildung 13 Seven®PLUS; DexCom[41]



Abbildung 14: Precision Xtra®; Abbott Diabetes[39]

ii Kontinuierlich messende Systeme

Eine neuere Entwicklung sind kontinuierliche Glukosesensoren. Diese können nach der Applikation einige Tage im Körper verbleiben, wo sie quasi kontinuierlich –das heißt ca. alle 5 Minuten (zur Schonung der Akku-Kapazität)- eine Messung durchführen. Zwischen 2006 und 2008 erhielten u.a. DexCom[41], Abbott[39] und Medtronic[42] die Marktzulassung der FDA[43] für ihre Produkte.

Das DexCom Produkt „DexCom Seven®PLUS“[21] sticht dabei mit der längsten Körperversweildauer von 7 Tagen hervor.

Allen Systemen gemeinsam ist, dass der kontinuierliche Glukosesensor seine Daten drahtlos an ein Anzeigeeinstrument übermitteln kann. Die ermittelten Messwerte können in weiterer Folge zur Insulintherapie –z.B. mit einer Insulinpumpe– weiterverwendet werden.

Der größte Vorteil der kontinuierlichen Messung, liegt in der viel höheren Aussagekraft. So lassen sich bis dato unerkannten kritischen Spitzenwerte sehr gut dokumentieren und durch entsprechende Therapieeingriffe eventuell ganz beseitigen (siehe Abbildung 15). Dadurch wird eine erhebliche Verbesserung der Blutzuckereinstellung und damit des Langzeitglukosewertes HbA_{1c} möglich. In weiterer Folge ist eine drastische Risikominimierung im Bezug auf Diabetes-Folgeerkrankungen wahrscheinlich. So geht aus verschiedenen Studien hervor, dass eine nahe normoglykämische Blutzuckereinstellung eine Reduktion

- von bis zu 76% bei diabetisch bedingten Augenkrankheiten
- bis zu 50% bei diabetisch bedingten Nierenerkrankungen
- bis zu 60% bei diabetisch bedingten Nervenerkrankungen
- bis zu 33% bei Schlaganfällen und
- bis zu 33% bei Todesfällen durch Langzeitfolgen bringen kann[44].

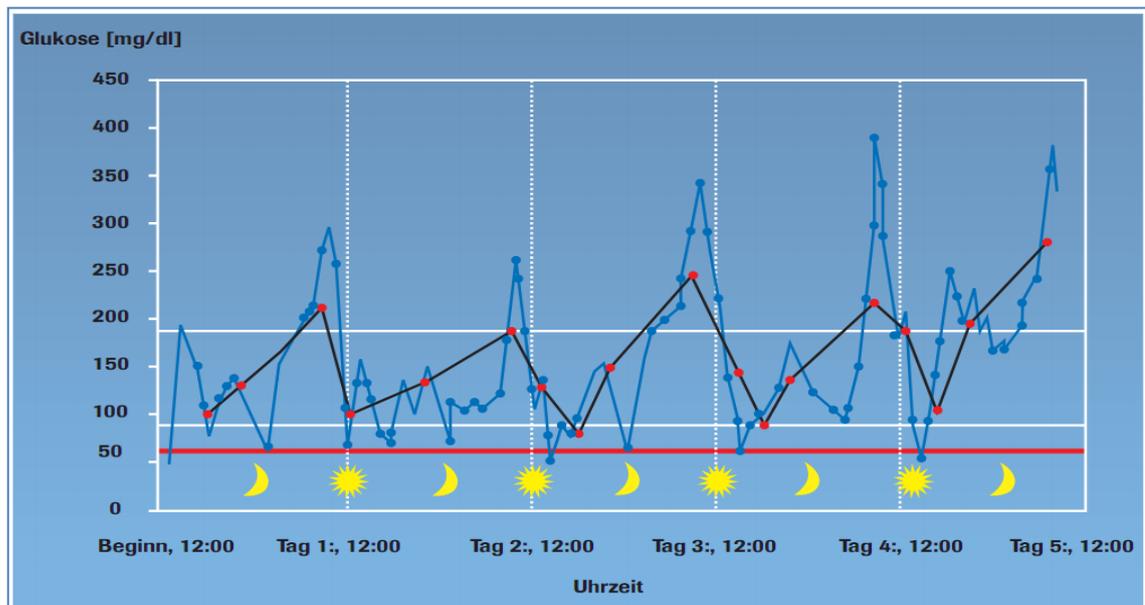


Abbildung 15: Vergleich einer punktuellen Blutzuckermessung (schwarze Linie) mit einer kontinuierlichen Glukosemessung (blaue Linie) in interstitieller Flüssigkeit; Roche Mannheim[3]

Egal ob die Blutzuckerwerte nun kontinuierlich oder punktuell gemessen wurden, die damit berechneten notwendigen Insulinboli verabreicht sich der Patient anschließend per Knopfdruck am Insulin-Pen oder an der Insulinpumpe.

Als derzeit einziger Hersteller am Markt, bietet Medtronic das „Paradigm® REAL-Time Revel™“-System als Kombination eines kontinuierlichen Glukosesensor mit einer Insulinpumpe an. Dabei ist das Display für die Anzeige der Blutzuckerwerte bereits im Pumpengehäuse integriert und der Patient bekommt zu den gemessenen Blutzuckerwerten passende Therapievorschläge (ggf. erforderliche Insulineinheiten).

Bei allen anderen Modellen ist der Glukosesensor an eine separate Auswerteeinheit mit Display „gebunden“. Dass bedeutet, wenn ein Patient einen derartigen kontinuierlichen Sensor verwenden möchte, benötigt er –falls er die Pumpen-Therapie (CSII) nutzen will- zusätzlich noch die Insulinpumpe oder die Insulinzufuhr erfolgt weiterhin mehrmals täglich mittels Injektionen (MDI) mit einem Insulin-Pen oder einer Spritze.

Insulinpumpentrager sind nach wie vor eine Minderheit unter den insulinpflichtigen Patienten, denn rund 90% der Typ-1 Diabetiker, verwenden noch Pens bzw. Kanülen[28]. Einer der Gründe dafür ist möglicherweise, dass Unabhängigkeit und Lebensqualität darunter leiden. *I-Kath* könnte hier insofern eine Wende bringen, als zur Messung und für die Insulinzufuhr derselbe subkutane Zugang verwendet wird.

Ein zukünftiges (Semi-) Closed-Loop-System, könnte daher entsprechend einfacher aufgebaut sein.

3 Diabetes-Care-Markt

3.1 Methoden

In diesem Teil der Arbeit sollte mit Hilfe online erhältlichen Marktdaten ein grober Überblick zum derzeitigen SMBG- und CSII- und Glukosemonitoring- (CGM-) Markt erstellt werden. Es wurde keine Einschränkung bzgl. der Marktregionen getroffen. Da jedoch bekannt war, dass 1) die USA der größte SMBG-Markt sind und 2) alle Research-Institute und Datenbanken ihre Daten zumindest in der Zusammenfassung auch in Englisch formulieren, erfolgte die Suche in Englisch. Für die Recherche wurde ausschließlich die Suchmaschine *Google* (www.google.com) verwendet. Als Suchbegriffe wurden Worte gewählt, die in Zusammenhang mit Marktanalysen auftauchen könnten:

Market, Report, Research, Global, Business, Economics, Stock, Sector, Investor, Portfolio, Growth, Diabetes, Health, Care, SMBG, CGM, continuous glucose monitoring, Blood Glucose, Test-strips, Roche, Medtronic, DexCom, Abbott, Impact, Frost & Sullivan, HSBC,

Besonderes Augenmerk wurde auf Treffer in den Textdatei-Formaten (*.doc, *.xls, *.pdf, *.ppt) gelegt, da viele Unternehmen ihre Geschäftsberichte und Reports in derartigen Formaten abspeichern.

3.2 Ergebnisse

Wie schon erwähnt, werden IDF zufolge, 2010 rund 285 Mio.[10] Menschen an Diabetes leiden, mit bis zu 439 Mio. Diabetikern im Jahr 2030 wird gerechnet[45].

Laut Schätzungen des *Center of Disease Control and Prevention* (CDC[46]), waren es 2007 alleine in den USA rund 23,6 Mio. Menschen. Zwischen 5-10% aller Diabetiker sind insulinpflichtige Typ-1-Patienten[17,28].

Neben der daraus resultierenden notwendigen lebenslangen Insulinzufuhr, ist bei dieser Patientengruppe auch eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle, mehrmals täglich erforderlich (Anmerkung: Die American Diabetes Association, ADA, empfiehlt dies auch für Typ-2 Diabetiker). Diese Informationen lassen bereits vermuten, dass es hier um einen sehr großen Markt geht.

1980 noch kaum vorhanden, betrug der Anteil von Produkten zur Blutzucker Selbstkontrolle (SMBG) -gemäß eines Marktreportes[47] der *Enterprise Analysis Corporation*- 2009 rund 22% des gesamten 39 Mrd. US\$ In-Vitro-Diagnostik Marktes. In den letzten drei Jahrzehnten, entwickelte sich der SMBG-Bereich zu einem äußerst lukrativen Geschäft mit zweistelligen Wachstumsraten. Betrug der Weltmarkt für BZ-Testzubehör (BZ-Messgeräte, Test-Strips, Lanzetten, etc.) 1994 noch rund 1,7 Mrd. Dollar, wurden 2008 weltweit bereits Produkte für 8,8 Mrd. verkauft (siehe auch Abbildung 16). 40% davon entfallen auf den derzeit weltgrößten Markt, die USA. 2006 wurden dort -Teststreifen nicht mit eingerechnet- BZ-Messgeräte für rund 513 Mio. Dollar abgesetzt. Bis 2013 rechnet man in diesem Bereich mit einem jährlichen Wachstum zwischen 7 und 9%[48].

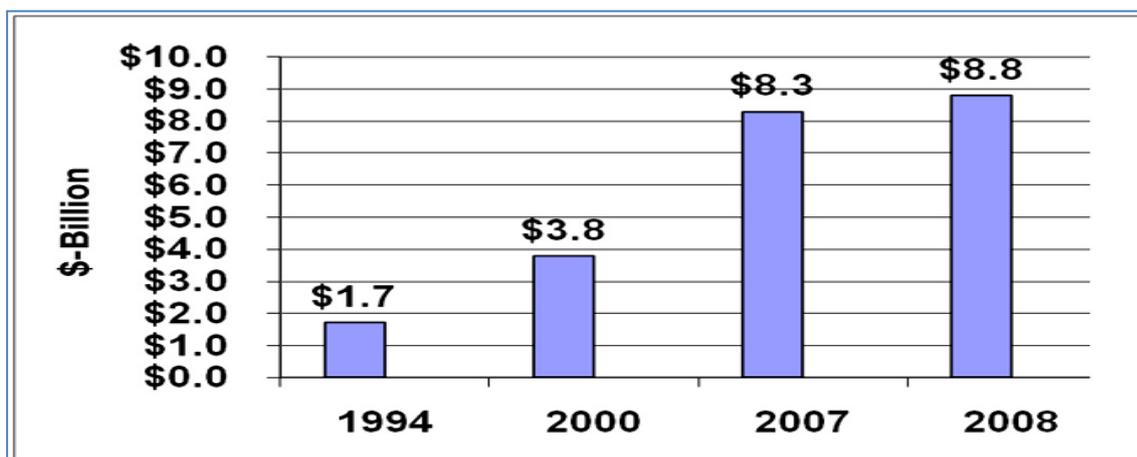


Abbildung 16: Weltmarkt BZ-Kontrolle, Enterprise Analysis Corporation[47]

Wie bekannt, wird die BZ-Bestimmung in der Regel durch Gewinnung eines Blutropfens aus der Fingerbeere oder aus alternativen Messorten (AST) und anschließender Messung des Blutzuckers mittels Teststreifen durchgeführt.

Bei durchschnittlich vier Messungen täglich, sind das pro Diabetiker im Jahr rund 1460 Teststreifen und annähernd dieselbe Zahl an Stechhilfe-Lanzetten[49]. Die Stückpreise für BZ-Teststreifen liegen, je nach Geräte- bzw. Teststreifen-Hersteller und je nach Packungsgröße, aktuell zwischen 45 und 75 Euro-Cent, die Preise für Stechhilfe-Lanzetten bei rund 9 bis 15 Euro-Cent[50].

Daraus ergibt sich nun, gemittelt pro Diabetiker, die Summe von rund 880€ an jährlichen Kosten für Teststreifen, plus ca. 175€ für die Stechhilfe-Lanzetten (Preise stammen aus Online-Apotheken, gültig für Österreich und Deutschland).

Eine Studie von Karter und Ferrara, mit über 41.000 Diabetes-Patienten, kam 1999 in Oakland USA[51], bei einer ähnlichen Rechnung auf 850US\$ (aktuell etwa 620€) pro Diabetiker. Wobei 60% der befragten Typ-1-Diabetiker und 67% der befragten Typ-2 Diabetiker angaben, weniger als die von der ADA empfohlene Messungen, durchzuführen (Anm.: für Typ-1-Diabetiker werden zumindest 3-4 Messungen täglich empfohlen, für Typ-2 1 Messung wenn diese in pharmakologischer Behandlung sind).

Im kanadischen Bundesstaat Ontario wurden 2007 alleine für Blutzucker-Teststreifen über 100 Mio. CAD (dzt. rund 73 Mio. €) ausgegeben. Für 2013 wird mit bis zu 500 Mio. CAD (364 Mio. €) gerechnet[52,53]. Bei diesen Zahlen sind allerdings alle Diabetiker berücksichtigt die SBGM betreiben, auch Typ 2 Diabetiker.

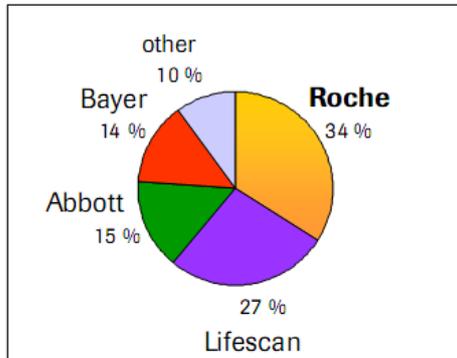
90% des weltweiten SMBG-Marktes, teilen sich die vier größten -auch als *Big Four* bezeichnete- Diabetes-Care Anbieter untereinander auf: Roche Diagnostics[54], LifeScan[55], Bayer Healthcare[56] und Abbott Laboratories[57]. Bei Infusionssystemen (Insulin-Pens und -Pumpen) ist der US-Konzern Medtronic[20] Weltmarktführer (siehe auch Abbildung 17, S.43).

Roche Diabetes Care: Market leadership built on 30 years of experience



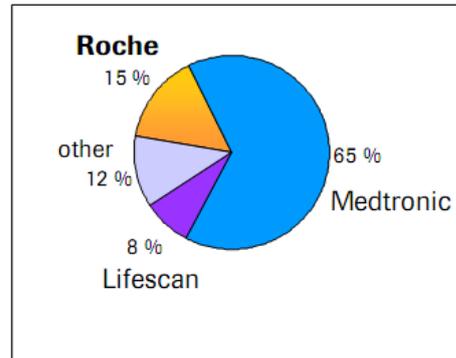
Blood Glucose Monitoring 2005*

1 market position



Insulin Infusion Systems 2005

2 market position



* includes blood glucose strips & meters, devices & lancets; excludes urine glucose strips
source: Boston Biomedical Consultants, Company reports, Roche analysis

Abbildung 17: Weltmarkt SMBG (2005)[58]

Die 1949 gegründete Firma Medtronic, hat 2001 für 3,7 Mrd. US\$, den bis zu diesem Zeitpunkt führenden Hersteller bei Diabetes Care Management, Minimed Technologies[59] zugekauft und wurde dadurch auch Markt-Leader bei kontinuierlichen Glukosesensoren.

Newman, J. und Turner, A., veröffentlichten in einem Bericht aus dem Jahr 2004, *Home blood glucose biosensors: a commercial perspective*[60], dass trotz großer Fortschritte bei Forschung und Entwicklung (F&E) neuer Biosensoren und Vorstellung diverser neuer Produkte, der Anteil an Glukosesensoren dabei bei 85% liegt. Einen Hauptgrund dafür sehen sie in der hohen Verbreitung von Diabetes in den Industriestaaten. So betrug der Weltmarkt für Biosensoren 2004 insgesamt rund 5 Mrd. US\$.

Das Hauptziel bei kontinuierlichem Blutglukose-Monitoring (continuous blood glucose monitoring, CBGM bzw. CGM) ist es, dem Patienten und behandelnden Diabetologen, die aussagekräftigsten Informationen (24h-Werte) zu Schwankungen des Blutzuckers bereitzustellen, um damit eine bessere, nahe normoglykämische Einstellung desselben zu ermöglichen.

Dazu sind in der Regel 7-8 BZ-Messungen pro Tag notwendig (Hien, B., Böhm, B.O. *Diabetes Handbuch*, 5. Auflage, S.48), eine Messfrequenz, die mit einem CGM-System viel komfortabler und nahezu schmerzfrei zu realisieren wäre. Weitere Vorteile solch kontinuierlich messenden Systeme sind, die s.g. Trenderkennung und programmierbare Alarmschwellen. Speziell Typ-1 Diabetiker, mit gestörter oder fehlender Unterzuckerwahrnehmung, aber auch Schwangeren Diabetikerinnen, könnten davon profitieren. Bei letzteren wäre auf diese Weise genauere BZ-Einstellung möglich, was letztendlich in einem geringeren Risiko für Kind und Mutter[17] resultieren würde.

CGM ist noch eine relativ neue und kostspielige Technik. 2006 verwendeten nur etwa 7000, der rund 1,4 Mio. insulinpflichtigen Diabetiker in den USA kontinuierliche Glukosesensoren. Das entspricht in etwa einem Marktvolumen von 7 Mio. US\$. Den Grund dafür sah die *Hongkong and Shanghai Banking Corporation* (HSBC, www.hsbc.com), 2006 vor allem in der noch verbesserungswürdigen, ersten Generation der CGM-Systeme[61]. So entsprach Tragedauer, (Langzeit-) Genauigkeit und Zuverlässigkeit noch nicht ganz den Vorstellungen. Zudem waren und sind –auch aktuell noch- die Preise für entsprechende Sensoren dieser Systeme[20,21,22], relativ hoch. Der Stückpreis für einen Einzelsensor beträgt derzeit zwischen 35 und 60 US\$[62]. Bei einer Tragedauer zwischen 3 und 7 Tagen, entspricht das täglichen Kosten von rund 8 US\$, bzw. ca. 2900 US\$ im Jahr nur für Sensoren. Dazu kommen noch Einmalkosten für die drahtlosen Auswerteeinheiten (Trenderkennung, Datenspeicherung, Messwerte, etc.), welche zwischen 450 US\$ (DexCom Seven+) und 1340 US\$ (Minimed Guardian RealTime) liegen. Diese Kosten übernehmen im Moment nur wenige Gesundheitsdienstleister.

Nachdem derzeit noch kein System eine „Replacement-Zulassung“ (vollwertiger Ersatz für derzeitige Messmethoden) der U.S. Food Drug Administration (FDA) besitzt, ist nach wie vor eine regelmäßige Kalibration mit herkömmlichem „Fingerstechen“ notwendig. Ist diese Hürde erst einmal genommen, könnte die Akzeptanz für derartige Systeme sprunghaft ansteigen.

Nicht nur, dass damit das lästige Fingerstechen der Vergangenheit angehören würde, auch die –bei Typ-1 Diabetikern notwendige/sinnvolle- wöchentliche Nachtmessung könnte dadurch entfallen.

Mit ein Grund, warum HSBC die Langzeit-Markt-Chancen für CGM-Systeme in den USA, vielversprechend einschätzte war, dass für das Jahr 2009 bereits 160.000 Nutzer und damit ein Marktvolumen von 257 Mio. US\$ prognostiziert wurde. Als markttreibende Faktoren gelten vor allem:

- Der ungebremsste Zuwachs bei Diabetes-Neuerkrankungen
- Aufstrebende Wirtschaftsräume wie z.B. Indien und China bieten neue Marktchancen, da genug liquide Mittel für derartige Systeme vorhanden ist
- Versuche der Gesundheitsdienstleister, Ärzte und Versicherungen, Patienten zu besseren/vermehrten BZ-Kontrollen zu bewegen, zukünftig vermehrte Übernahme/Beteiligung an den Kosten
- Fortschritte in der SMBG-Technik, welche eine komfortablere und einfachere Messung bzw. Kontrolle des Blutzuckers ermöglichen
- Bessere Verfügbarkeit von entsprechender Software, die es z.B. Diabetologen ermöglicht, Daten aus verschiedenen BZ-Messsystemen auszulesen
- Zukünftig in Kombination mit Insulinpumpen verfügbare s.g. künstliche Bauchspeicheldrüsen (Artificial Pancreas)

Anmerkung: Das derzeit einzige System, bei dem CGM-Sensor und Insulinpumpe miteinander kommunizieren können (allerdings ist KEINE autonome Therapie möglich!), ist das in Kapitel 1.1.5.2 bereits genannte *Paradigm® REAL-Time Revel™*-System[20] von Medtronic.

Beim Artificial Pancreas, sollen zwei bereits vorhandene Techniken mit Hilfe eines Algorithmus zusammengeführt werden. Der Algorithmus soll dabei sicherstellen, dass die Insulinpumpe zur richtigen Zeit genau die benötigte Dosis an Insulin verabreicht, gleichzeitig aber verhindern, dass Unterzuckerung (Hypoglykämie) entsteht. Ein derartiges System käme einem Closed-Loop-Systems bereits sehr nahe.

Bruttomessa, D. von der Universität Padua, beschreibt in ihrer Artikel *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy*[63], dass der Gebrauch von Insulinpumpen bzw. CSII, speziell bei Kindern und Jugendlichen, nach wie vor im Ansteigen ist. Neben der verbesserten Lebensqualität, ermöglicht CSII, verglichen mit mehrfachen täglichen Injektionen (MDI), eine kleine, klinisch jedoch wichtige Verbesserung des Langzeit Glukosewertes HbA_{1c}. Ein weiterer Vorteil ist, dass damit schwere Unterzuckerungen häufig verhindert werden können und dass diese Behandlungsmethode eine einfachere Behandlung des Dawn-Phänomen (BZ-Anstieg in den frühen Morgenstunden, siehe Pschyrembel Psychologie, Scherbaum, w. 2. Auflage, S.45) ermöglicht.

Laut einer HSBC Diabetes-Studie aus dem Jahr 2005[64], nutzen zwischen 20 bis 30% der amerikanischen Typ-1 Diabetiker und weniger als 1% der insulinpflichtigen Typ-2 Diabetiker Insulinpumpen. Bis zum Jahr 2000 war der US-amerikanische Insulinpumpen- und Einwegartikel-Markt im Diabetesbereich, von Medtronic und Disetronic (Roche Diagnostics) dominiert. 2005 waren es 270.000 US-Amerikaner die CSII zur Diabetes-Therapie verwendeten. Der Weltmarkt für Insulinpumpen und zugehörige Einwegartikel (z.B. Schläuche, Katheter, Nadeln, etc.) betrug 2004 demnach, 800 Mio. US\$ mit einer Verdoppelung dieser Summe bis zum Jahr 2009 (1,6 Mrd. US\$) wurde gerechnet.

3.3 Diskussion

Der SMBG- bzw. Teststreifen-Markt ist fest in den Händen der *Big Four*. Für Marktneulinge könnte es in diesem Bereich schwierig werden, sich Marktanteile zu sichern. Im Speziellen, wenn keine innovativen Produkte angeboten werden können, denn mittlerweile bieten selbst Supermarktketten Eigenmarken BZ-Messgeräte und Teststreifen zu Dumpingpreisen[65]. Dazu kommt, dass heutzutage Preise sowie Produkte natürlich auch Online verglichen und bestellt werden können.

Trotzdem gibt es nach wie vor Bereiche, die Wachstumspotential besitzen und die auch für Markteinsteiger interessant sein könnten:

1. befindet sich der Insulinpumpen-Markt noch immer im Wachstum
2. besteht verstärktes Interesse an kontinuierlichen Glukosesensoren
3. werden zukünftig gekoppelte automatische Systeme aus Insulinpumpen und kontinuierlichen Glukosesensoren, großes Marktpotential haben

In einer Befragung von Insulinpumpenträger in den USA durch HSBC im Jahr 2007[66], gaben 73% der CSII-Patienten an, an CGM-Systemen interessiert zu sein. 23% davon waren bereits im Besitz eines derartigen Systems. 82% von diesen Patienten, zahlten das System plus die Sensoren aus der eigenen Tasche.

Ein CGM-System bei dem die Sensoreinheit wiederverwendet werden kann und nur die Einwegartikel (Schlauch, Katheter, Nadel) entsorgt werden müssten, könnte entsprechend günstiger angeboten werden. Zudem wären die täglichen (Sensor-) Kosten bedeutend niedriger als bei den bereits am Markt erhältlichen Produkten. Als weiteren Kaufanreiz könnten Patienten einen Single-Port Ansatz sehen, da dieser ein nur einmaliges Stechen bedeuten würde. Mithilfe eines entsprechenden Algorithmus und mit einer herkömmlichen Insulinpumpe gekoppelt, könnte so ein System zukünftig auch als künstliche Bauchspeicheldrüse eingesetzt werden. Wie reges Interesse internationaler Finanzinstitute und Investoren bereits zeigt, werden in diesem Bereich zukünftig besonders hohe Wachstumsraten erwartet.

Mit der bei *I-Kath* verwendeten Technik (abtrenn- und wiederverwendbare Sensoreinheit), bietet sich zukünftig für insulinpflichtige Diabetiker bzw. Gesundheitsdienstleister ein großes Einsparpotential bei Sensoren bzw. den täglichen Kosten. Gegenüber den 35 bis 60 US\$ für derzeitige CGM-Sensoren[62], würde bei *I-Kath* eine einmalige Gebühr auf die Sensoreinheit anfallen. Nachdem die spezielle Beschichtung auf marktübliche Katheter aufgebracht werden kann, werden die Preise vermutlich auch in dieser Region liegen (zwischen 9 bis 14€ pro Set[67]). Anzumerken ist, dass bei den bereits erhältlichen CGM-Sensoren dieser Preis noch zu addieren ist, sollte eine Insulinpumpe verwendet werden.

Zu dieser Recherche ist anzumerken, dass gute Marktdaten zum Diabetes- bzw. SMBG-Markt nur schwierig zu bekommen sind. Wenn man online Informationen findet, handelt es sich größtenteils um Daten für den amerikanischen Markt. Das ist insofern nicht ganz so schlimm, als die USA bis dato der größte Markt für Diabetes-Care Produkte sind.

Anzumerken ist außerdem, dass sich genannte Prognosen ebenfalls auf die USA beziehen (d.h. westlicher Standard). Die Wahrheit ist aber, dass Patienten in vielen Ländern dieser Erde darunter auch in Teilen Indiens, Chinas oder speziell in Afrika, keinen Zugang zu Insulin oder SMBG-Produkten haben bzw. die Preise dafür exorbitant hoch sind. Oft gibt es auch keine Möglichkeiten für eine Blutzuckerkontrolle[68].

4 Patentrecherche

4.1 Allgemeines

Ein Patent ist ein zeitlich und territorial begrenztes Ausschließungsrecht, das für eine technische Erfindung erteilt werden kann, sofern alle Patentierungskriterien erfüllt sind. Laut diesen muss eine Erfindung **neu** und **gewerblich anwendbar** sein und auf einer **erfinderischen Tätigkeit** beruhen. Außerdem muss sie technischen Charakter haben, d.h. sie muss sich auf ein technisches Gebiet beziehen und die Lösung für ein technisches Problem darstellen[69,70].

Gemäß § 3 des österreichischen Patentgesetzes[71], gilt eine Erfindung dann als neu, wenn sie nicht zum Stand der Technik gehört.

Den Stand der Technik bildet alles, was der Öffentlichkeit vor dem Prioritätstag der Anmeldung durch schriftliche oder mündliche Beschreibung (z.B. Vortrag, Präsentation), durch Benützung oder in sonstiger Weise zugänglich gemacht worden ist. Vor jeder Patentanmeldung sind Recherchen notwendig. Unter anderem, um die zuvor genannten Patentierungskriterien zu prüfen.

Recherchen zum Stand der Technik eignen sich dabei in besonderer Weise, um einen Überblick zu bestimmten wissenschaftlichen Gebieten, Technologien, Märkten oder bereits bekannten Ausführungen zu erhalten.

Außerdem unterscheidet man zwischen, Rechtsstandrecherchen (z.B.: Patent noch gültig?), Patentfamilienrecherchen, Nichtigkeitsrecherchen, Verletzungsrecherchen, Überwachungsrecherchen und Neuheitsrecherchen (z.B.: Patentanmeldung empfehlenswert?). Eine Neuheitsrecherche ist, neben der Sachprüfung, auch Teil jeder Patentanmeldung. Sie wird vom Patentamt durchgeführt.

Patentschutz entsteht nicht automatisch. Dafür muss der Eigentümer die Erfindung zuvor beim Patentamt anmelden. Neben einer vollständigen und detaillierten Beschreibung der Erfindung, der sogenannten Offenbarung, müssen vor allem die Patentansprüche korrekt formuliert werden.

Jede Patentanmeldung muss mindestens einen Patentanspruch enthalten und dieser muss:

- i. *„den Gegenstand angeben, für den Schutz begehrt wird“*,
- ii. *„deutlich“ und „knapp gefasst“ und*
- iii. *„von der Beschreibung gestützt sein“*.

Es ist äußerst wichtig, dass die Patentansprüche klar formuliert sind, da der Schutzbereich des europäischen Patents oder der europäischen Anmeldung durch die Patentansprüche bestimmt wird (zu deren Auslegung die Beschreibung und die Zeichnungen heranzuziehen sind)[72].

Patentansprüche sind in der Regel zweiteilig aufgebaut. Sie bestehen aus

1. der Einleitung oder Präambel in welcher das technische Umfeld bzw. die Kategorie definiert wird (z.B.: „Vorrichtung zur transkutanen, in-vivo Messung ...“), einem Übergangswort oder einer Übergangsprase (z.B.: „dadurch gekennzeichnet“ oder „bestehend aus“...) und
2. der weiteren Beschreibung (z.B.: „dass der Lumineszenzindikator am Umfang der Kanüle aufgebracht ist ...“).

Im Europäischen Patentübereinkommen (EPÜ), werden verschiedene „Kategorien“ von Patentansprüchen genannt („Erzeugnis, Verfahren, Vorrichtung oder Verwendung“). Bei vielen Anmeldungen sind für den vollen Schutz Patentansprüche in mehr als einer Kategorie erforderlich. In Wirklichkeit gibt es nur zwei grundlegende Arten von Patentansprüchen, nämlich Patentansprüche für Gegenstände (Erzeugnis, Vorrichtung) und Patentansprüche für Tätigkeiten (Verfahren, Verwendung)[72].

Ansprüche werden außerdem noch nach, unabhängig und abhängig, sowie positiv (offen) und negativ (geschlossen, auch „Disclaimer“) unterschieden. Pro Anmeldung und Kategorie ist höchstens ein unabhängiger Anspruch zulässig. Bei Patentanmeldungen, wird jeder Anspruch einzeln vom Patentamt geprüft. Nur wenn diese den Richtlinien des jeweiligen Patentamtes genügen (z.B. „Richtlinien für die Prüfung im EPA“[72]), korrekt formuliert sind und alle zuvor genannten Patentierungskriterien erfüllt sind, kann eine Patentanmeldung erfolgen.

Ob diese Kriterien erfüllt sind, wird beim Patentamt mittels einer Neuheitsrecherche (siehe dazu auch Abbildung 18, S.51) geprüft. Achtzehn Monate später, erfolgt die Veröffentlichung der Patentschrift, die sogenannte Offenlegung. Zu diesem Zeitpunkt muss ein Patent aber noch nicht erteilt sein. Der Anmelder genießt einen vorläufigen Patentschutz ab Anmeldetag. Ob ein Patent bereits erteilt ist oder nicht, ist am letzten Buchstaben der Patentnummer erkennbar. Bei einem erteilten Patent endet diese Nummer mit dem Buchstaben „B“, wurde es noch nicht erteilt, endet die Nummer mit dem Buchstaben „A“. Einer der wichtigsten Punkte bei jeder Patentrecherche, ist die Prüfung der Patentansprüche der gefundenen Patente, denn diese sind es, die einer Patentierung entgegenstehen können.

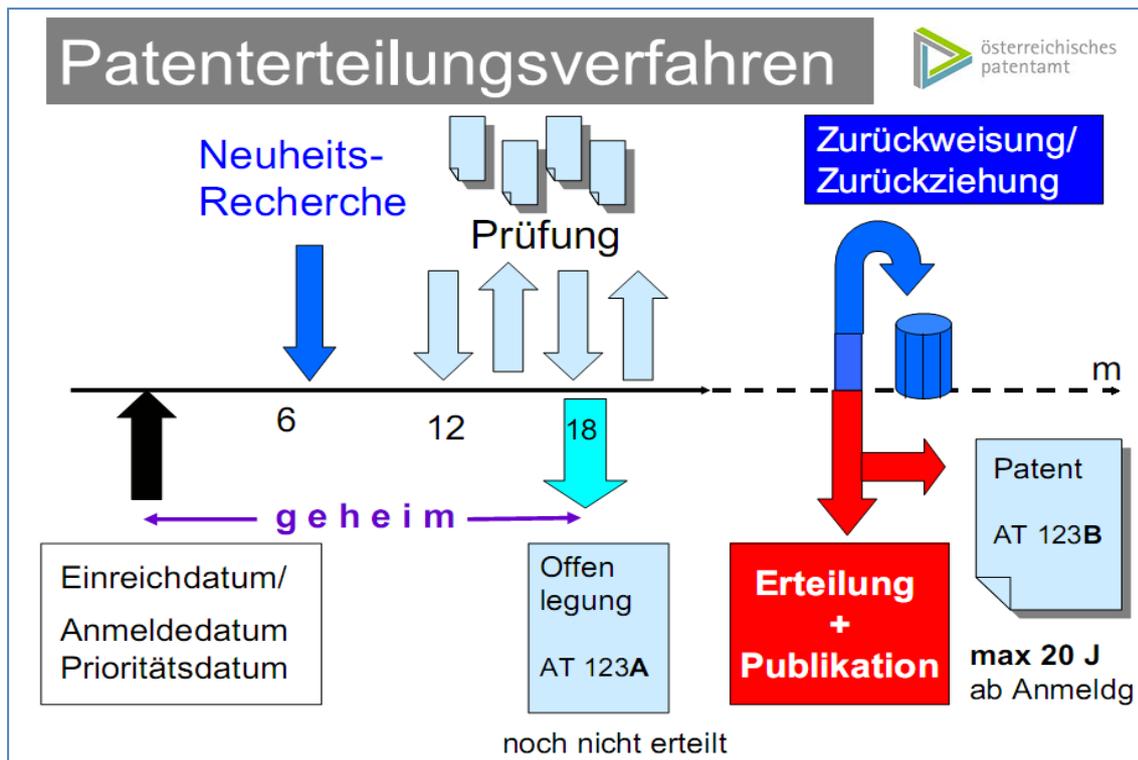


Abbildung 18: Zeitrahmen eines Patenterteilungsverfahrens in Monaten; Patentrecherche Seminar, Österreichisches Patentamt Wien 11. März 2009[75]

Kurz nach Patentanmeldung, ist auch eine erste Zahlung an das Patentamt fällig.

Die Mindestgebühren für eine Patentanmeldung richten sich nach dem gewünschten Geltungsbereich und der Zahl der Ansprüche. Anmeldungen können entweder national, z.B. beim österreichischen Patentamt, europaweit beim Europäischen Patentamt (EPA) oder über das internationale Patentübereinkommen (Patent Cooperation Treaty, PCT), auch international in bis zu 142 Staaten[73] gleichzeitig erfolgen. Weltpatent im eigentlichen Sinn gibt es jedoch keines[75,74].

Erfolgen nach Offenlegung keine Einsprüche oder Anfechtungen Dritter, wird das Patent erteilt. Nach Erteilung ist es –gerechnet vom Prioritäts- oder Anmeldetag- für maximal 20 Jahre lang gültig.

Während dieser Zeit, ist der Inhaber berechtigt, Dritte von einer gewerblichen Verwertung der im Patent offengelegten Erfindung auszuschließen[75]. Damit darf außer dem Patentinhaber niemand die Erfindung kommerziell herstellen, vertreiben, verkaufen oder nutzen.

Dieser hat die Möglichkeit, das Patent und damit die Erfinderrechte, an Dritte weiter zu verkaufen, Lizenzen dazu vergeben, oder z.B. einer -nichtkommerzielle- Nutzung zuzustimmen[76].

Seit 1. Jänner 2010, sind für nationale bzw. für Europa-Patente, erst ab dem fünften Jahr Patent-Jahresgebühren zu bezahlen. Diese steigen von diesem Zeitpunkt annähernd linear über die Laufzeit. So sind z.B. im sechsten Jahr noch 100€, im zehnten bereits 500€ und im letzten –zwanzigsten- Jahr 1700€[77] an Gebühren fällig. Das ist neben den Kosten für eine permanente Markt- und Konkurrenzbeobachtung (einige Spezialisten bieten derartigen Service[78]) mit ein Grund, warum auf mehr als die Hälfte aller angemeldeten Patente noch vor dem zehnten Jahr verzichtet wird[79]. Eine Ausnahme bilden hier Pharmakonzerne, die Patente häufig über die volle Laufzeit halten. Sie sichern sich damit größere Marktanteile, indem sie auf diese Weise Konkurrenten, die günstigere Generika der Produkte produzieren könnten, am Markteintritt hindern.

Laut § 46 Österreichisches Patentgesetz[71] gibt es drei mögliche Gründe warum ein Patentschutz erlischt:

1. bei rechtzeitiger Zahlung der Jahresgebühren spätestens mit Erreichung der Höchstdauer;
2. wenn die fällige Jahresgebühr nicht rechtzeitig eingezahlt wurde;
3. wenn der Patentinhaber auf das Patent verzichtet (z.B. aus finanziellen Gründen, siehe oben diese Seite)

Die traditionell anmeldestärksten technischen Gebiete beim Europäischen Patentamt (EPA) sind **Medizin oder Tiermedizin; Hygiene** (Internationale Patent Klassifikation, IPK; engl.: International Patent Classification, IPC: A61) und **elektrische Nachrichtentechnik** (IPC: H04).

Im Jahr 2009 erfolgten in diesen Bereichen 16.400 (12,2%) beziehungsweise 13.753 (10,2%) Patentanmeldungen[80]. Bei den Anmeldungen nach IPC A61, haben Erfindungen mit Diabetes-Bezug einen relativ großen Anteil. Eine Datenbankabfrage beim Europäischen Patentamt, lieferte für den Suchbegriff „Diabetes“ und Prioritätsdatum „2009“, in IPC: „A61“, über 2500 Treffer[81]. Dieser Wert entspricht knapp 16% der genannten 16.400 Anmeldungen.

Ein Hauptziel auf technischem Gebiet der Diabetes-Forschung ist, die Entwicklung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse („Artificial Pancreas“, AP), ein funktionierendes (Semi-) Closed-Loop-System für den Gebrauch durch den Patienten.

Ein derartiges System würde die Behandlung von insulinpflichtigen Diabetikern wesentlich vereinfachen. Seit den 1990er Jahren, wurden die Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet des Closes-Loop Glucose Monitoring (CLGM, gleichbedeutend mit AP) intensiviert. Daraus resultierten zahlreiche Patentanmeldungen. So stieg deren Zahl von 24 Anmeldungen im Jahr 1991, auf 247 im Jahr 2001.

2003 waren es bereits 650 Patente die angemeldet wurden[82]. Das entspricht im Schnitt einem Plus von 23 Patentanmeldungen pro Jahr (siehe Abbildung 19).

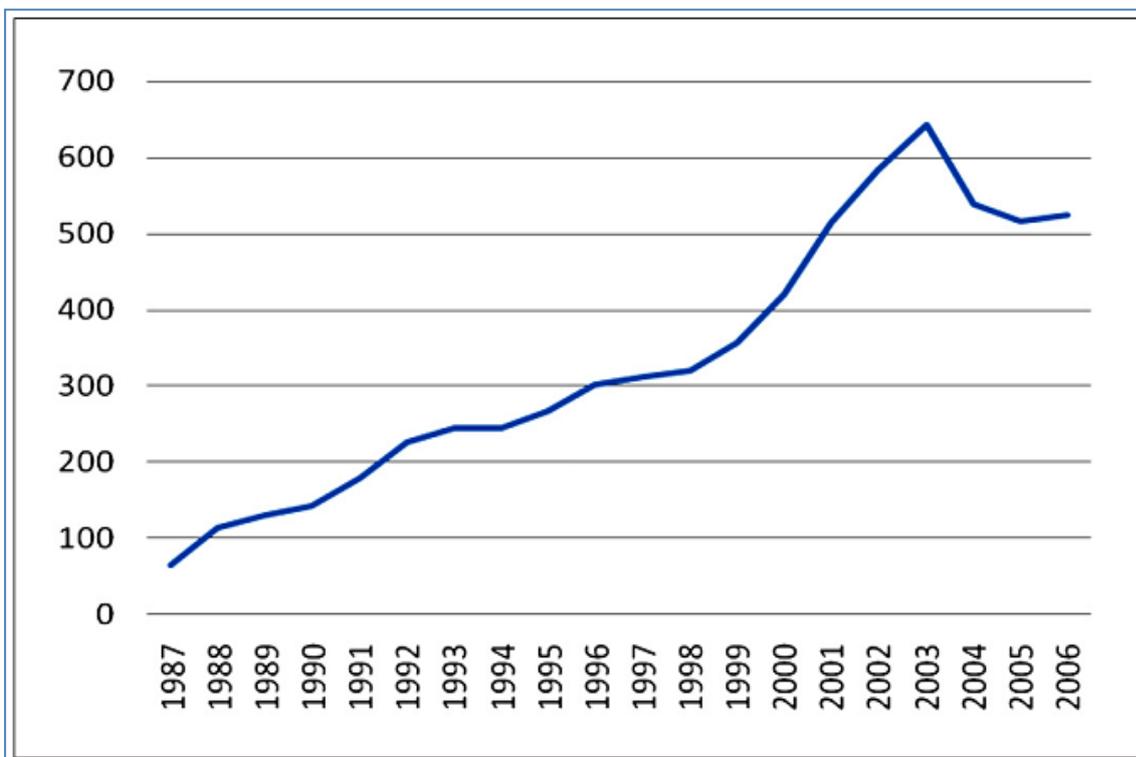


Abbildung 19: Anzahl der jährlichen Patentanmeldungen im Bereich medizinische Injektionssysteme wie z.B. Insulinpumpen oder Insulin-Pens[82]

Wie Nils, E. und Franck, R. in ihrem Bericht *Further Development of Artificial Pancreas: Blocked by Patents?*[82] beschreiben, betrifft diese relativ große Patentanzahl Unternehmen, die CLGM-Systeme entwickeln, bzw. solche die in diesem Bereich tätig sind, in zweierlei Hinsicht:

Einerseits sind Patente wichtig, um eigene Innovationen vor Nachahmung und kommerzieller Ausbeutung zu schützen. Zudem stellen sie natürlich auch einsetzbare Werte dar (engl.: Intellectual Assets), die sich z.B. als Tauschwährung für Lizenz austauschverträge, Kooperationen oder Akquisitionen einsetzen lassen. Andererseits, bergen Patente von konkurrierenden Unternehmen, auch ein komplexes Risiko an möglichen Schutzrechtsverletzungen. Diese können nicht nur eine eigene Patentanmeldung erschweren bzw. überhaupt unmöglich machen, sondern sie können auch dazu führen, dass Firmen auf weitergehende Entwicklungen oder Forschung auf bestimmten Gebieten verzichten, da ihnen diese Risiken zu groß sind.

4.2 Möglichkeiten einer Patentrecherche

Wie in 4.1 erwähnt, werden -je nach Bedarf-, verschiedene Recherchen durchgeführt. Bei einer Patentanmeldung ist für das zuständige Patentamt vor allem wichtig, ob das Patentierungskriterium der Neuheit erfüllt ist. Aus diesem Grund wird auch eine Neuheitsrecherche durchgeführt. Möchte aber beispielsweise ein Pharma-Unternehmen wissen, ob ein bestimmtes Medikamenten-Patent der Konkurrenz noch immer gültig ist, oder ob das eigens entwickelte Generikum mittlerweile auf den Markt darf, wäre eine Rechtsstandrecherche die richtige Wahl.

Mit der heute verfügbaren Technik, hat sich auch der Ablauf von Patentrecherchen, gegenüber der Vergangenheit sehr verändert. Früher waren die -zumeist handschriftlichen- Patente, in Listen oder Karteikarten-Systeme eingetragen und konnten alphabetisch oder mittels Schlagwortsuche durchsucht werden. Da dies eher eine Aufgabe für Recherche-Profis war, wurden Patentrecherchen vorwiegend Patentämtern und Patentanwälten überlassen[83].

Heute sind Patente zu einem Großteil in digitalisierter Form in großen, öffentlichen und kommerziellen Datenbanken, abgespeichert. Dadurch können diese sogar von Laien einfach, komfortabel und teilweise auch kostenfrei, elektronisch abgerufen werden. Unter Zuhilfenahme verschiedener Suchmasken und Filter, lassen sich auch sehr komplexe Datenbestände in absehbarer Zeit durchforsten.

Als guter Anhaltspunkt für den zeitlichen Rechercheaufwand, kann die 80/20-Regel (Paretoprinzip[84,85]) herangezogen werden:

Man erhält ca. 80% der gesuchten Information in rund 20% der Gesamtsuchzeit. Für die restlichen 20% an Information, muss man weitere 80% an Zeit investieren. Es obliegt daher dem Rechercheur zu bestimmen, wann eine Patentrecherche beendet ist. Werden bei wiederholten Suchdurchläufen, trotz unterschiedlicher Filter, immer wieder die gleichen Patente gefunden, gilt das als guter Zeitpunkt, die Recherche zu beenden.

Gemäß den *Richtlinien für die Prüfung von Patentanmeldungen* des österreichischen Patentamtes, klingt das folgendermaßen:

Der Prüfer hat bei der Durchführung der Recherche die vorhandenen technischen Hilfsmittel und Informationsquellen auszuschöpfen, soweit dies Erfolg versprechend und im Hinblick auf den Aufwand vertretbar erscheint. Zeigt sich, dass ein unverhältnismäßig großer Aufwand für eine nur noch geringfügige mögliche Verbesserung des Rechercheergebnisses erforderlich wäre, ist die Recherche zu beenden[86].

Einem Patentrechercheur stehen mehrere Möglichkeiten offen, eine Patentrecherche durchzuführen[83]:

Zahlreiche Patentämter und Organisationen, stellen mittlerweile ihre Patentdatenbanken, für einfache Online-Recherchen kostenfrei zur Verfügung. So bieten u.a. das Europäische Patentamt und dessen Datenbank *espacenet*[87], das US-Patent- und Markenamt[88], als auch die *Weltorganisation für geistiges Eigentum* (World Intellectual Property Organization, WIPO) mit der eigenen Datenbank *Patentscope*[89], einen Online-Zugriff auf Patente an.

Seit einiger Zeit verfügt auch die Internet-Suchmaschine „Google“, über eine eigene, derzeit noch etwas eingeschränkte, Patent-Suchfunktion[90].

Handelt es sich um umfangreichere Recherchen, oder werden zusätzliche Filter, Speichermöglichkeiten und Suchfunktionen benötigt, so besteht die Möglichkeit, kostenpflichtige Services in Anspruch zu nehmen.

Patentdatenbanken spielen nicht nur bei Patentanmeldungen eine wichtige Rolle:

Patentliteratur gehört zum Stand der Technik. 80% des technischen Wissens befindet sich nur in Patenten. Gemäß europäischem Patentamt, werden aber nur 5 bis 10% der Patentliteratur später auch anderswertig publiziert oder veröffentlicht. Oft mit Verzögerungen von bis zu 5 Jahren[91,92]. Aus diesem Grund kann eine Patentrecherche auch neue Impulse für Produktentwickler bringen.

Weltweit gibt es mittlerweile über 64 Mio. Patente. Laut WIPO waren 2007 rund 10%, bzw. 6,3 Mio. davon, in Kraft[93]. Wie zuvor festgestellt, liegen viele dieser Patente bereits in elektronischer Form zum Abruf in Datenbanken bereit. In vielen Nicht-Industriestaaten[94], gibt es allerdings noch zahlreiche Patentämter, die derzeit über keine ausreichenden elektronischen Ressourcen verfügen und Patente aus dem Grund nach wie vor nur in Papierform ablegen. WIPO bietet diesen Staaten zwar kostenfreie Unterstützung, bei Recherchen und Rechtsfragen an (WIPO Patent Information Services for Developing Countries, WPIS[95]), allerdings fehlen dem privaten Rechercheur teilweise Daten dieser Länder.

Das ist mit ein Grund, für die Unvollständigkeit bei (selbstständigen) Patentrecherchen. Patentämter sind hier insofern im Vorteil, als sie auch auf –zumindest interne-unveröffentlichte Patentanmeldungen zugreifen können.

Ein weiterer Grund liegt in den teilweise sehr langen Patentanmeldungs- bzw. –prüfverfahren. So beträgt z.B. die Mindestdauer bei einer internationalen Patentanmeldung nach PCT I und II vom Anmeldetag bis zur Ausstellung des Patent, der Offenlegung, 18 Monate. In dieser Zeit ist das Patent für eine Recherche nicht bzw. nur eingeschränkt verfügbar.

Manche Datenbanken bieten allerdings teilweise auch für Außenstehende, Suchen in Anmeldungen bzw. „Patentrohdaten“ an. So kann z.B. in der INPADOC (**I**nternational **P**atent **D**ocumentation **C**enter[96]) Rechtsdatenbank des EPA, nach entsprechenden Daten zu Gültigkeit, Patentfamilien und Rechtsstand gesucht werden.

4.3 Patentrecherche zu *I-Kath*

Eine Hauptaufgabe in der vorliegenden Diplomarbeit war, eine umfassende „Stand der Technik“-Recherche (engl.: Prior Art), zur Glukosemessung durchzuführen. Dabei sollte festgestellt werden, ob es weltweit bereits ein ähnliches Produkt wie *I-Kath* gibt bzw. welche Innovationen von anderen Stellen veröffentlicht wurden. Zusätzlich sollten über die Patentliteratur auch die Erfinder der relevantesten Patente ermittelt werden. Wie bei einer derartigen Recherche üblich[97], wurde zur Recherche neben der Patentliteratur, natürlich auch Nichtpatentliteratur verwendet. Diese findet sich heute größtenteils auch im Internet, z.B. als Produkt-Werbefolder, zum Download.

Aufgrund des Aufbaues dieser Diplomarbeit, wurden einige Ergebnisse aus dem Rechercheteil, welcher die Nichtpatentliteratur betraf, bereits im Kapitel 1 genannt.

Es wird an entsprechender Stelle darauf verwiesen.

Die Art und Weise wie diese Recherche durchgeführt werden sollte, war dem Verfasser völlig frei überlassen. Ziel war es, nach Filterung und Komprimierung der erhaltenen (Patent-) Daten, am Ende der Recherche, ggf. relevante entgegenstehende Patente benennen zu können.

4.4 Methoden

Vor Beginn der Patentrecherche wurden, gemeinsam mit dem Betreuer, effektive Suchbegriffe und Stichwörter (Keywords) festgelegt. Diese lauteten:

Glucose (-monitoring, -sensor), diabetes (type-1), self blood glucose monitoring (SBGM), HbA_{1c}, test-stripes, closed loop system, artificial pancreas (AP), multiple daily injections (MDI), continuous subcutaneous insulin injection (CSII), pen, insulin (-pump), catheter, single port, fluorescence, optical, enzyme, glucose oxidase (GOD).

Aus diesen Begriffen wurden anschließend jene drei Start-Keywords gewählt, mit denen die Suche begonnen werden sollte. Diese wurden ausschließlich in Englisch formuliert, da alle Patente zumindest einen englischen Titel und eine englische Zusammenfassung (engl.: Abstract) enthalten.

Die gewählten Startbegriffe waren:

1. Glucose
2. Sensor
3. Continuous

Zusätzlich zu diesen Begriffen wurde eine Liste mit zehn -bereits bekannten-relevanten Patenten (in der Folge Startpatente genannt) zusammengestellt. Diese sollten in weiterer Folge für eine Nummernsuche (Suche über die Patentnummern) verwendet werden. Auch aufgrund dieser Startpatente war bekannt, dass die ersten relevanten Patente zu kontinuierlichen Glukosesensoren und künstlicher Bauchspeicheldrüse, erst innerhalb der letzten 20 Jahre angemeldet wurden. Da zudem sehr große Patentzahlen zu erwarten waren, erfolgte gemeinsam mit dem Betreuer eine zusätzliche Einschränkung des Suchzeitraumes, auf Patente und Patentanmeldungen ab dem Jahr 1989 (Ausnutzung der maximalen Patentgültigkeit).

Verwendet man bei einer Keyword-Suche den Top-down-Ansatz, so ist es bei der Suche über Patentnummern zumeist der Bottom-up-Ansatz. Beim Top-down-Ansatz wird eine große Menge an Daten durch den Einsatz verschiedener Filter reduziert, beim Bottom-up-Ansatz geht man umgekehrt vor. Ziel ist es, ausgehend von einigen wenigen Startpatenten, die Anzahl der eventuell relevanten Patente, signifikant zu erhöhen.

Ein sehr effektives Recherchewerkzeug, das auf diesem Prinzip beruht, ist die -auch als „Reference hunting“ bekannte- Zitierungssuche. Dabei werden über Vor- und Rückwärtszitationen mit zuvor festgelegten Startpatenten und Patentanmeldungen, neue Patente gefunden. Diese können ihrerseits wieder als neue Startpatente für den nächsten Suchdurchlauf dienen.

Da alle so gefundenen Patente thematisch mit dem ursprünglichen *Startpatent* zu tun haben müssen (sonst wären diese darin nicht zitiert worden!), können auf diesem Weg neue, interessierende Dokumente gefunden werden. Diese Art der Recherche funktioniert allerdings nur in Datenbanken, die diese Suche auch unterstützen und über einen s.g. Zitationsindex verfügen. Abbildung 20 zeigt ein entsprechendes Suchfenster für Zitierungssuche:

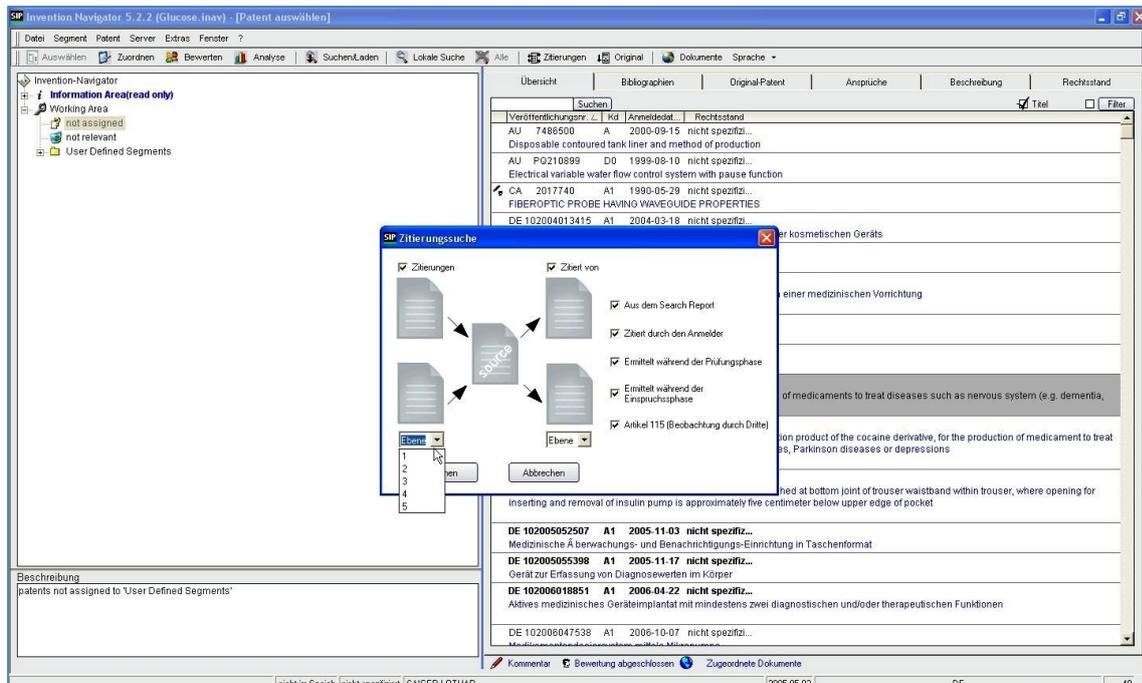


Abbildung 20: Invention Navigator, Zitierungssuche, SIP-GmbH[103]

Um einen ersten Überblick über Patentrecherchen, Suchoptionen und die verschiedenen Datenbanken zu bekommen, wurde –nach Studium der zitierten Bücher- die Recherche mit der Suchmaschine Google gestartet. Als Suchbegriffe wurden „Patent“ und „Office“ eingegeben. Nach Prüfung der Ergebnisse, wurden über die Linkseite der *Weltorganisation für geistiges Eigentum* (WIPO), die wichtigsten Patentämter mit den größten zu erwartenden Patentbeständen ausgewählt.

4.4.1 Kostenlose Datenbanken

Die ersten Suchdurchläufe erfolgten in den frei zugänglichen, kostenlosen Datenbanken des österreichischen Patentamtes (über *espacenet*)[98], der WIPO (*Patentscope*)[89], des US Patent- und Markenamtes[88] und des Deutschen Patent- und Markenamtes (*DEPATISnet*)[99]. Gesucht wurde in Titel und Zusammenfassung. Die verwendeten Booleschen Operatoren und Platzhalter- (*Wildcards*) bzw. Trunkierungssymbole (lat.: *truncare*, abschneiden), sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Linksseitige Trunkierung (z.B.: „**sensor*“), wird von den meisten Datenbanken nicht unterstützt, da diese sehr große Rechnerleistungen erfordert und zudem sehr zeitintensiv ist. *Wildcards* können entweder für genau einen fehlenden Buchstaben (z.B.: *colo?r*, bzw. *colo\$r*), für genau einen oder keinen fehlenden Buchstaben (z.B.: *colo#r*), oder z.B. bei einer Trunkierung, für mehrere Buchstaben nach dem Wildcard-Symbol (z.B.: *colo**) stehen.

Tabelle 1: Kostenlose Patent-Datenbanken

Datenbank	Keywords	Operatoren	Wildcards	Suchort
Österr. Patentamt (ÖPA)	Glucose, Sensor, Continuous	AND, OR	*, ?, #, \$	Title, Abstract
DEPATISnet (DPMA)				
Patentscope (WIPO)				
US-Patent- und Markenamt				

Alle öffentlich zugänglichen Datenbanken, bieten einen vereinfachten Suchmodus für unerfahrene Rechercheure. Aus dem Grund erfolgte der Recherchestart, mit dem für Anfänger einfacher zu handhabenden Kurzsuche-Modus. Nach kurzer Einarbeitungszeit wurde jedoch zum effektiveren Expertenmodus gewechselt. Dieser bietet bedeutend mehr Suchoptionen und Filtermöglichkeiten.

Zum Abschluss der kostenlosen Datenbanken-Recherche, wurde eine Suche über die internationale Patentklassifikation (IPK, engl.: IPC) durchgeführt. Bei dieser Klassifizierung werden Patente zumeist mehreren Klassen, Unterklassen und Gruppen zugeordnet (IPC: 70.000 Unterteilungen, im Gegensatz zur Europäischen Klassifikation (ECLA), die insgesamt rund 140.000 Unterteilungen hat). Eine eindeutige Zuordnung, ist aufgrund des Erfindungsumfanges und der Ansprüche, nicht immer möglich und auch nicht immer sinnvoll. Dadurch kommt es aber teilweise zu Überlagerungen. Am Beispiel eines Glucose-Sensors mit kombinierter Möglichkeit zur Insulinzufuhr zeigt sich, dass ein derartiges Patent z.B. in den Unterklassen A61B5 sowie A61M5 zu finden wäre.

Ein Rechercheziel war, eine Vorstellung von den Patentzahlen im Bereich der Glucosesensoren zu bekommen. Weiters sollte eine Identifikation der häufigsten Anmelder erfolgen. Nach den ersten Suchdurchläufen, erfolgte eine entsprechende Anpassung der Suchbegriffe. So wurden in weiterer Folge Verknüpfungen mit den Begriffen „Single port“, „Fluorescence“ und „Optical“ eingefügt und wieder entfernt.

Es gibt einige gravierende Nachteile bei kostenlosen Datenbanken. So ist die Erstellung eigener Datenbanken mit gefundenen, interessierenden Patenten -wenn überhaupt-, nur sehr eingeschränkt möglich. Patente können häufig nur in Form von Einzelseiten vom Server heruntergeladen werden (Zeitaufwand!). Zudem sind Verknüpfungen verschiedener Suchen (z.B. Keyword-Suche mit Nummernsuche) und damit eine Cluster- oder Blockbildung, so gut wie unmöglich. Ein weiterer Minuspunkt ist die Beschränkung bei Abfragen.

Aufgrund dieser sogenannten Fair-Use-Policies oder -Charters, haben die meisten Datenbanken Grenzwerte für minütige Abfragen festgelegt. So erlaubt z.B. die kostenfreie Version von *espacenet*, maximal zehn recherchebezogene Aktionen pro Minute[100]. Bei umfangreichen Recherchen, stößt man da rasch an Grenzen.

4.4.2 Kostenpflichtige Dienste

Neben den kostenlosen, stehen natürlich auch zahlreiche kostenpflichtige Services für die Patentrecherche zur Verfügung. Die großen kommerziellen Anbieter (vergleiche Tabelle 2), stellen verschiedene Lösungen für maßgeschneiderte Recherchen bereit. So kann u.a. in Zusammenfassungen, Legal-Status, Prior Art und vielen anderen Feldern gesucht werden. Die meisten Anbieter unterstützen auch Clusterbildung bei Suchabfragen. Dadurch können verschiedene Suchen miteinander kombiniert werden. Zugriff erfolgt bei allen Online. Download und Speicherung der Patente, bzw. Erstellung eigener Patentdatenbanken, ist teilweise lokal (am eigenen PC), und/oder auf Betreiber-Servern möglich.

Tabelle 2: Kostenpflichtige Patent-Datenbanken

Patent-Quelle	Website	Anbieter	Datenbestand [Mio.]	Kostenlos	Download	Zusätzliche Features
Delphion	http://www.delphion.com	Thomson Reuters	54	Nein	Ja	Ja/diverse
Micropat	http://www.micropat.com	Thomson Reuters	50	Nein	Ja	Ja/diverse
PatentCafe	http://www.patentcafe.com	Pantros IP Inc.	25	Nein	Ja	Ja/diverse
Questel	http://www.questel.orbit.com	Questel	55	Nein	Ja	Ja/diverse
STN International	http://www.stn-international.de	FIZ Karlsruhe GmbH	55	Nein	Ja	Ja/diverse
Derwent Innovation Index	http://apps.isiknowledge.com	Thomson Reuters	14,3	teilweise	Ja	Ja/diverse
serv.ip	http://www.servip.at/Leistungen_Angabote/	Österreichisches Patentamt	NA	teilweise	Ja	Ja/diverse

Einer der bekanntesten kommerziellen Datenbankanbieter im deutschen Raum, ist *STN International (The Scientific & Technical Information Network)*. STN bietet kostenpflichtigen Zugriff auf über 200 verschiedene Datenbanken an.

Dieser Service wird vom Fach-Informations-Zentrum Karlsruhe in Zusammenarbeit mit dem amerikanischen *Chemical Abstract Services* (CAS) betrieben.

Um die Patentrecherche komfortabler und besser durchführen zu können, gleichzeitig aber keine zu hohen Recherchekosten zu verursachen, kontaktierte der Verfasser dieser Arbeit, einige Produzenten von Patent-Software, mit einer kurzen Situationsklärung (Verwendung ausschließlich für Recherchezwecke in einer Diplomarbeit). Folgende Firmen stellten daraufhin, zeitlich limitierte, kostenlose Vollversionen ihrer Professional-Produkte zur Verfügung (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Zur Verfügung gestellte Patent-Software

Hersteller	Anschrift	Produktname	Eigene Datenbank	Preis
IPR Systems UG (vormals InTraCom GmbH) http://www.patentexplorer.de	Pascalstraße 10, 10587 Berlin	PatentGuide 2009 (Beta-Version, heute: PatentExplorer)	Nein	Ab 990€
Eidologic GmbH http://www.eidologic.com	Im Reitwinkel 61, D-45661 Recklinghausen	PATmonitor Pro	Nein	Ab 750€
SIP GmbH http://www.patentfamily.de	Gewerbering 14a, D-83607 Holzkirchen	Invention Navigator Professional Edition	Ja, Zugriffe ab 270€	Ab 825€

Die Software-Pakete „PatentGuide 2009“ (in Beta-Version, heute: PatentExplorer) der Firma IPR Systems UG aus Stuttgart (BRD), sowie „PATmonitor Pro“ der Firma Eidologic in Recklinghausen (BRD), verwenden die herkömmlichen frei zugänglichen Datenbanken der Patentämter. Der Vorteil ist, dass man –zumindest mit den Professional-Versionen– in mehreren Datenbanken gleichzeitig suchen kann. Die Auswahl der gewünschten Datenbank erfolgt über Drop-down-Listen (vergleiche Abbildung 21). Die unterschiedlichen Datenbank-Abfragesprachen sind bereits implementiert. Im Anschluss können die Suchergebnisse gespeichert und ggf. die erforderlichen PDF-Dateien per Download auf den eigenen Rechner geladen werden. Der Rechercheur kann aus vielen verschiedenen Filtern und Suchfeldern wählen, die Softwareoberflächen beider Programme sind im Prinzip ähnlich aufgebaut (siehe auch Abbildungen 21 und 22, S.64).

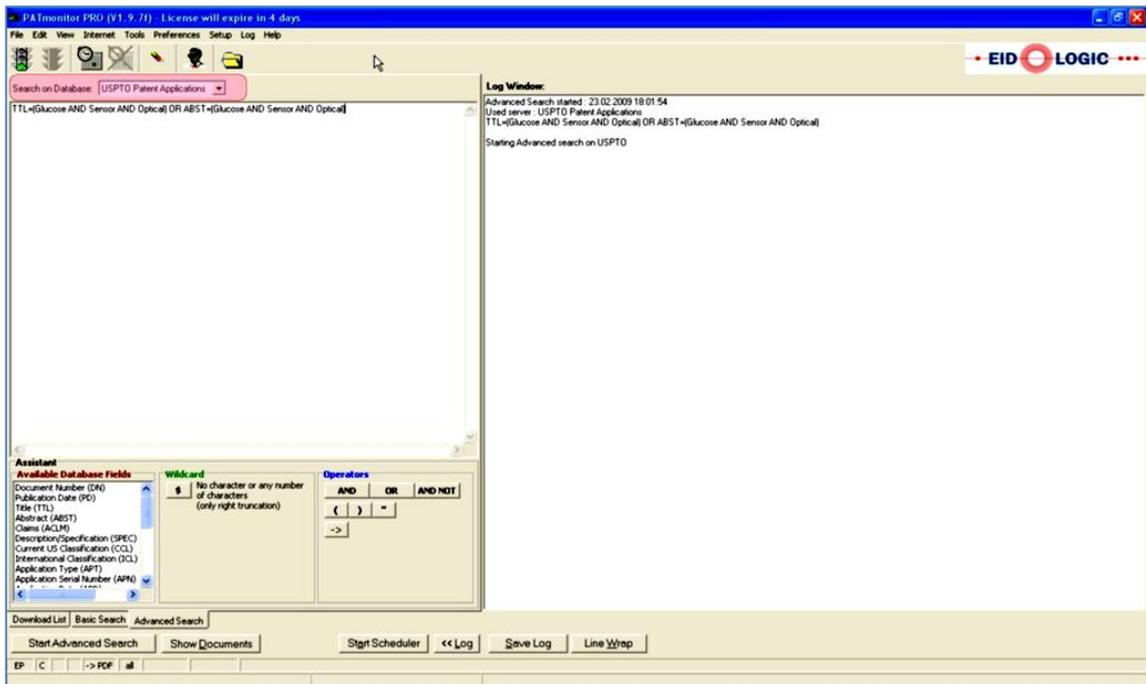


Abbildung 21: PATmonitor Pro; Expertenmodus, Eidologic[101]

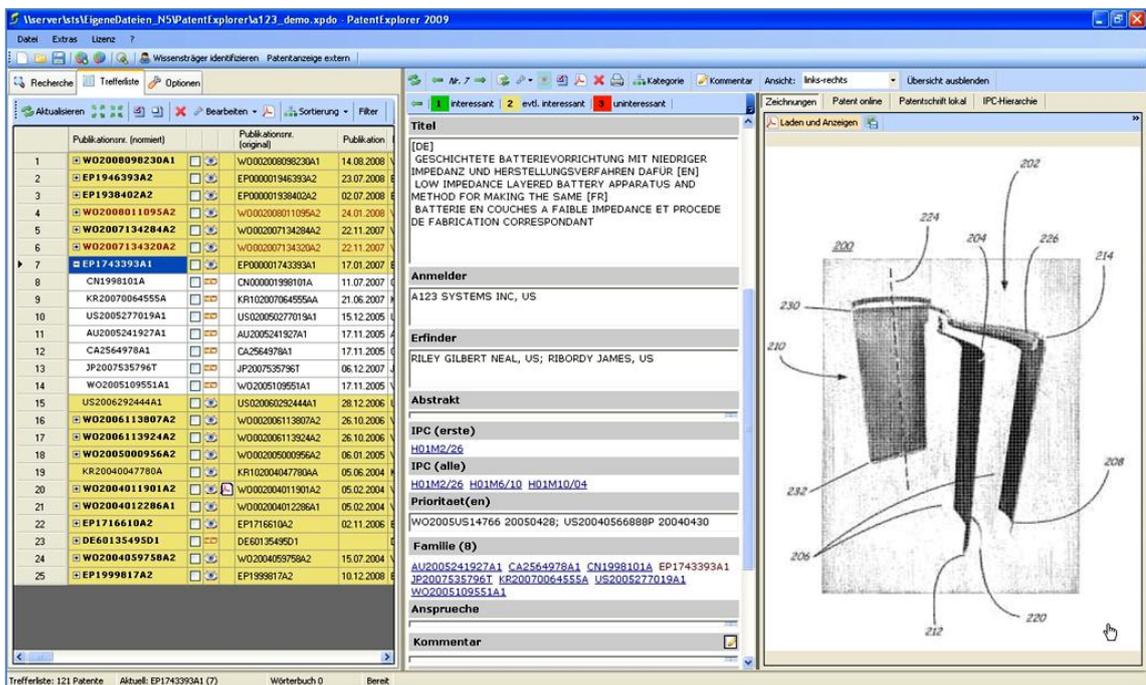


Abbildung 22: PatentExplorer (PatentGuide 2009, Beta-Version); IPR Systems UG (vormals InTraCom GmbH)[102]

Ein Nachteil dieser Software-Pakete sind, die zuvor erwähnten Fair-Use-Policies der Datenbankbetreiber, denn auch diese Produkte müssen sich an die vorgegebenen maximalen Abfragen pro Minute und User halten.

Das bedeutet aber gleichzeitig, dass der zeitliche Rechercheaufwand gegenüber einzelnen Abfragen in den Datenbanken, sehr stark ansteigen kann. Damit ist eigentlich einer der genannten Produktvorteile, die simultane Suchabfrage in verschiedenen Datenbanken, schon wieder uninteressant.

Einen gänzlich anderen Weg geht die Firma SIP GmbH aus Holzkirchen:

Diese Firma betreibt zu ihrer Patent-Software „Invention-Navigator“, noch einen eigenen Datenbank-Server mit derzeit über 70 Mio. Patentdokumenten. Die Patent-Daten werden teils zugekauft und teils aus bekannten öffentlichen Datenbanken der Patentämter auf den firmeneigenen Server geladen und wöchentlich aktualisiert.

Ein großer Vorteil dabei ist, dass man z.B. von Service- oder Update-Arbeiten in den Datenbanken der Patent-Ämter sowie von diversen Zugriff-Limits oder Fair-Use-Policies nicht betroffen ist. Patente können ggf. direkt als komplette PDF-Files per Download auf den lokalen Rechner geladen werden. Rechtstatusabfragen sowie Zitierungssuchen sind sehr komfortabel möglich. Dadurch werden Such- und Recherche-Geschwindigkeiten enorm verbessert.

Neben den vielseitigen Möglichkeiten dieser Software, der relativ einfachen Bedienung und den zusätzlich kostenlos zur Verfügung gestellten unlimitierten Patent- und Legal-Status-Downloads, war das der Grund für die Verwendung dieses Produktes in der vorliegenden Diplomarbeit. Verwendet wurde die Professional Edition in der Version 5.2.2. Die Benutzeroberfläche des Hauptfensters dieser Software, ist in Abbildung 23 auf S.66 zu sehen.

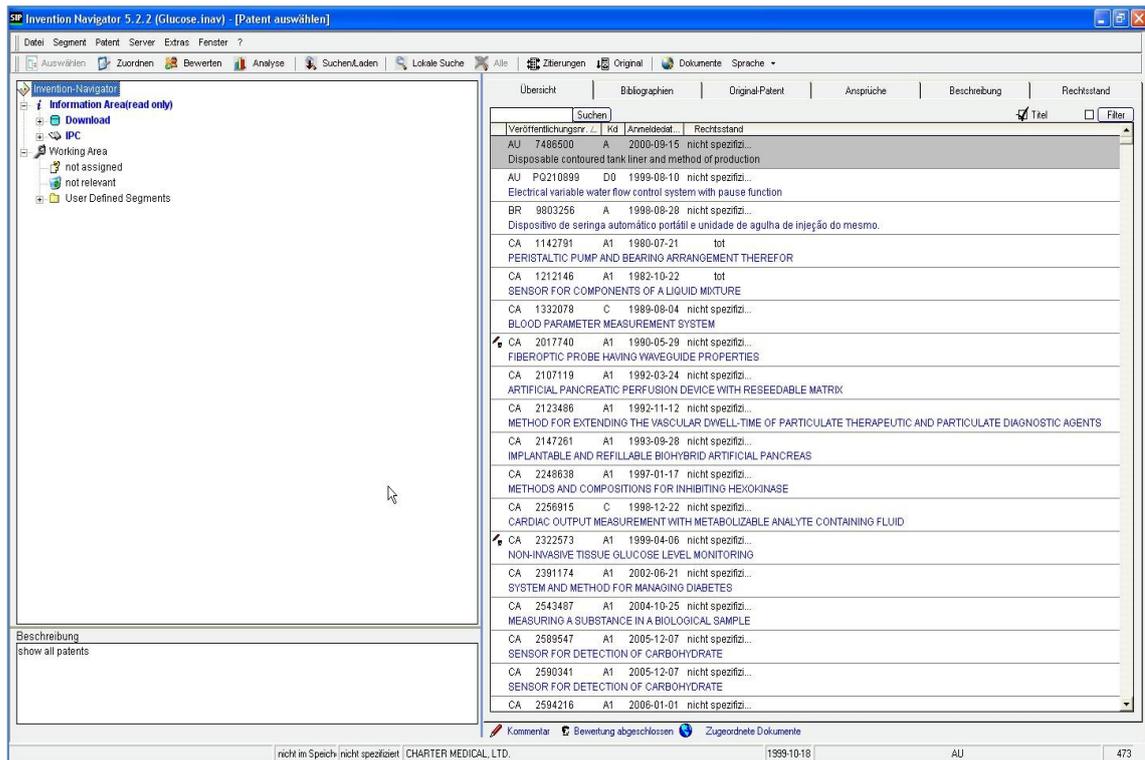


Abbildung 23: Invention Navigator Pro; SIP-GmbH[103]

Der erste Suchdurchlauf mit dem Invention-Navigator wurden mit den Keywords „Glucose“ und „Sensor“ gestartet. Als zusätzliche Suchfunktion wurde „Near“ bzw. „Span“ verwendet. Wie in Abbildung 24 auf S.67 ersichtlich, können diverse Zusatzoptionen gewählt werden. So ist etwa über die Eingabe des Prioritätsdatums eine Ausfilterung abgelaufener Patente (>20 Jahre) möglich.

Wird die Funktion „Span“ verwendet, erfolgt die Suche nach Patenten, in denen die genannten Suchworte in genau der angegebenen Reihenfolge enthalten sind. Die ebenfalls in den Klammern stehende Zahl gibt an, wie viele andere Wörter maximal zwischen den Keywords vorhanden sein dürfen.

Durch Testen in mehreren Suchdurchläufen, wurden ideale Trefferquoten mit den Zahlen 5 und 6 ermittelt. Das ist insofern interessant, als z.B. in längeren Abstracts durchaus beide Suchwörter auftreten können, diese jedoch nicht unbedingt etwas mit dem gesuchten Produkt (z.B. einem Glukosesensor) zu tun haben müssen.

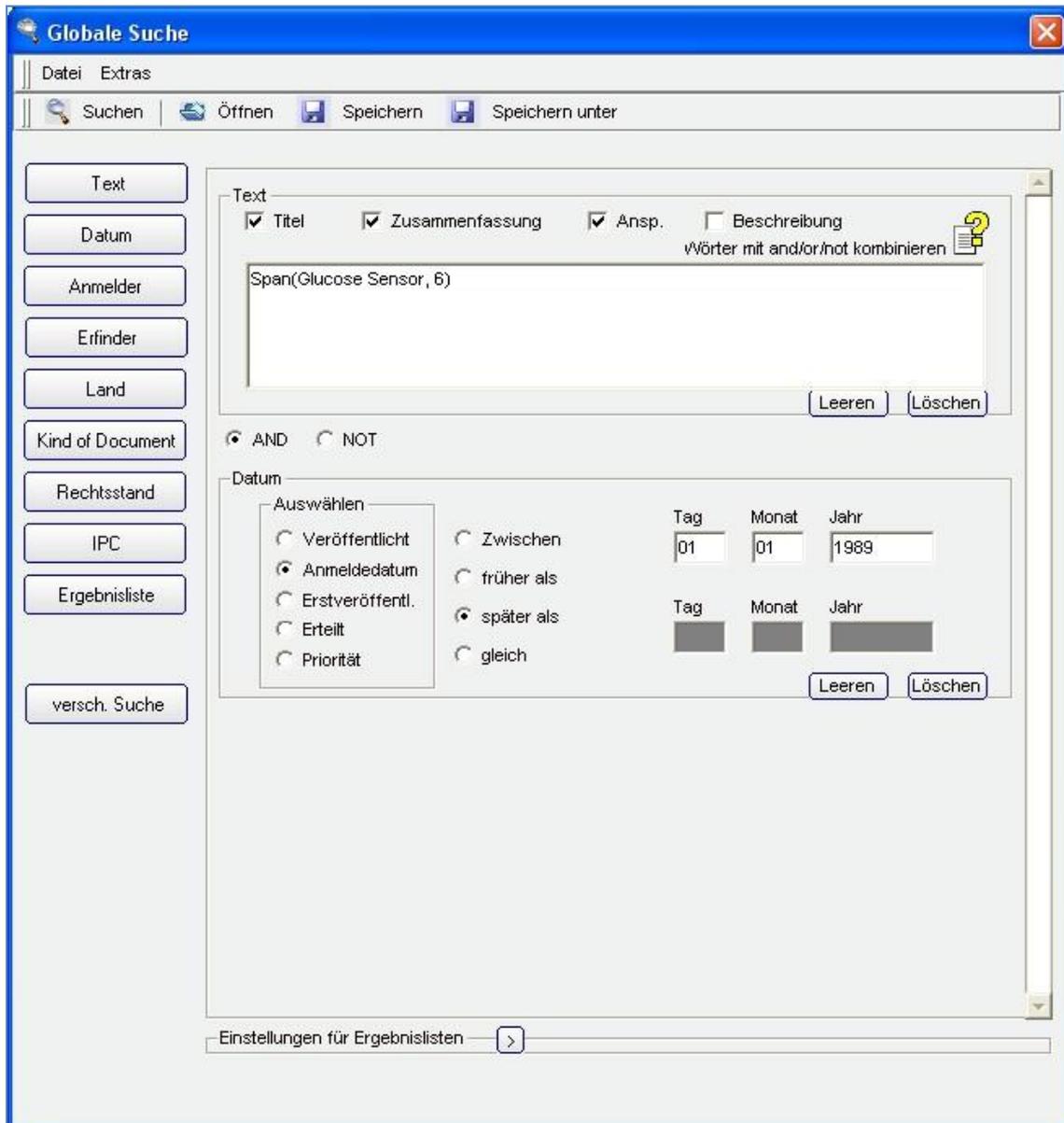


Abbildung 24: Globale Suche, Invention Navigator[103]

Im Gegensatz dazu, ist bei der Funktion „Near“ die auftretende Reihenfolge der gesuchten Wörter beliebig. Da sich bei den ersten Suchdurchläufen herausstellte, dass die Funktion „Span“ eine zu starke Filterwirkung bei den Ergebnissen verursachte, wurde nur die Funktion „Near“ verwendet.

Bei der SIP-Software ist vom User vor jedem Recherche-Start eine eigene Datenbank zu erstellen. Das kann entweder lokal, am eigenen Rechner oder online, auf einem Server der SIP GmbH erfolgen.

Ein großer Vorteil dabei ist, dass man nach dem Download der interessierenden Patente, oder auch kompletter Suchergebnisse, offline in diesen weitersuchen kann. Optional können Zugriffsrechte auf die eigene Datenbank vergeben werden.

Das Programm stellt im sogenannten *Bewertungsfenster*, zu jedem einzelnen Patent eine kurze Zusammenfassung (engl.: Abstract) dar. Unter dem Reiter „Rechtsstand“ kann festgestellt werden, ob ein Patent bereits gültig ist, ob es abgelaufen oder beeinträchtigt ist und ob die Gebühren bezahlt sind (wie bereits auf S.52 erwähnt, erlischt der Patentschutz gemäß § 46 PatG, wenn die Gebühren nicht rechtzeitig bezahlt werden!).

4.5 Filterung und Reduktion der Suchergebnisse

Für die ersten globalen Suchen (komplette SIP-Datenbank) mit dem Invention-Navigator, wurden zwei der -unter 4.4- genannten Keywords („Glucose“ und „Sensor“) gewählt. Die Wahl fiel auf diese Start-Keywords, da auch die Erfindung des MSG in gewissem Sinne als Glukosesensor bezeichnet werden kann. Zudem wurde mit diesen zwei Begriffen, ein sehr großer Suchbereich gescannt, der auch andere Diabetes-Felder abdecken konnte (so wurden damit u.a. z.B. auch Patente zu Glukose-Marker-Molekülen gefunden). Der ebenfalls getestete dritte Begriff „Continuous“, führte bei der globalen Suche zu einer großen Einschränkung der Suchergebnisse, da auch als relevant eingestufte Patente ausgefiltert wurden und wurde aus dem Grund wieder entfernt. Gesucht wurde im Titel, der Zusammenfassung und in den Ansprüchen. Bei dieser Software können komplette Suchen gespeichert und –wenn gewünscht– jederzeit wieder aufgerufen werden. Dadurch ist eine regelmäßige Aktualisierung der globalen oder lokalen Suche komfortabel möglich. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Suchen, war auch die Aktualität der Patente gewährleistet.

Abbildung 25, 26 auf S.69 und S.70 zeigen die Ablaufdiagramme der Patentrecherche mit den verwendeten Keyword-Listen und Filtern.

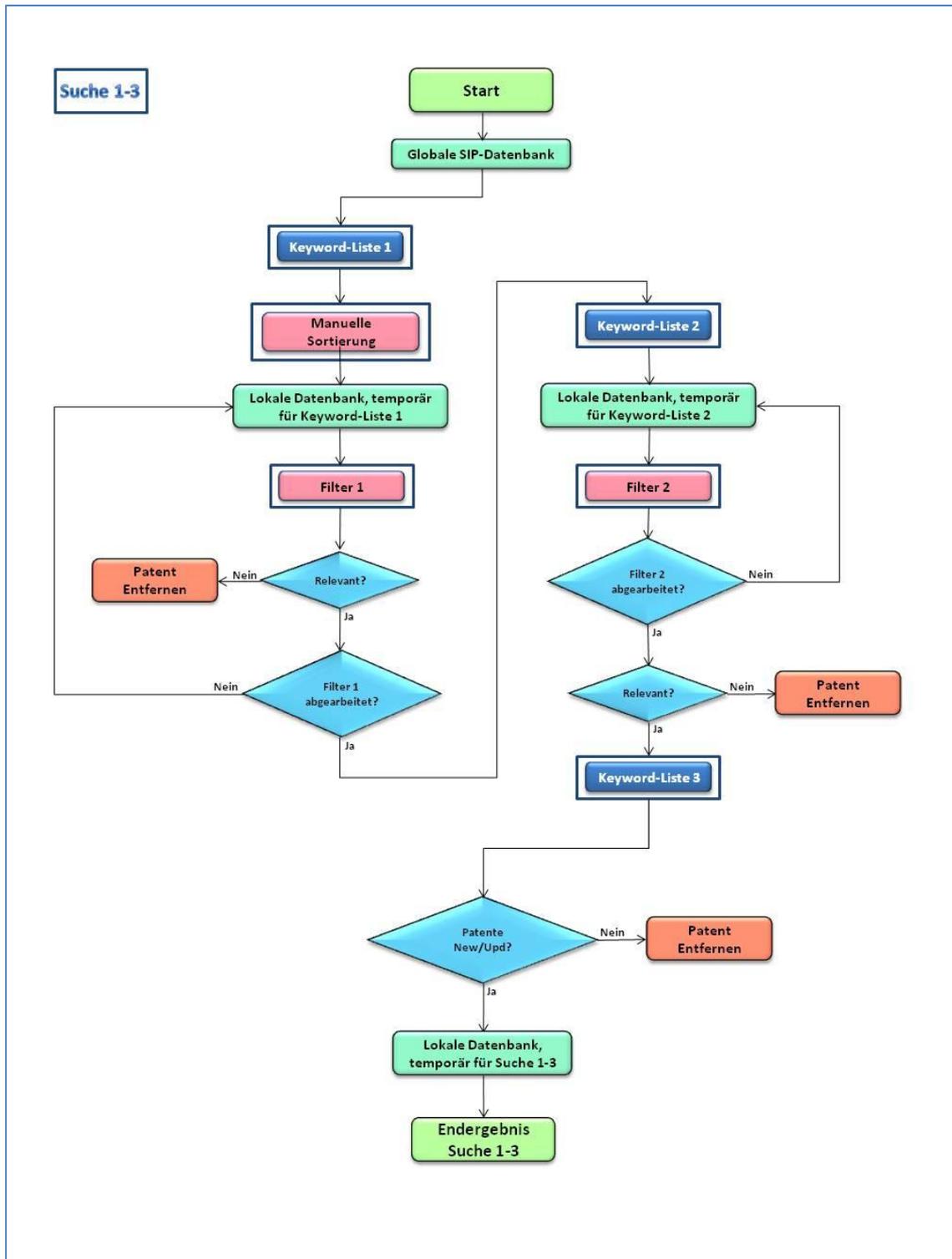


Abbildung 25: Ablaufdiagramm der Patentrecherche zu *I-Kath*, Keyword-, Patentnummern- und IPC-Suche

Legende:

Keyword-Liste 1: Glucose, Sensor
 Keyword-Liste 2: diverse in 4.4
 genannte Keywords (siehe Text S.58)
 Keyword-Liste 3: Optical, Fluorescence

Filter 1: Abwechselnd: Span, Near
 Filter 2: Abwechselnd: Span, Near,
 IPC-Klassen

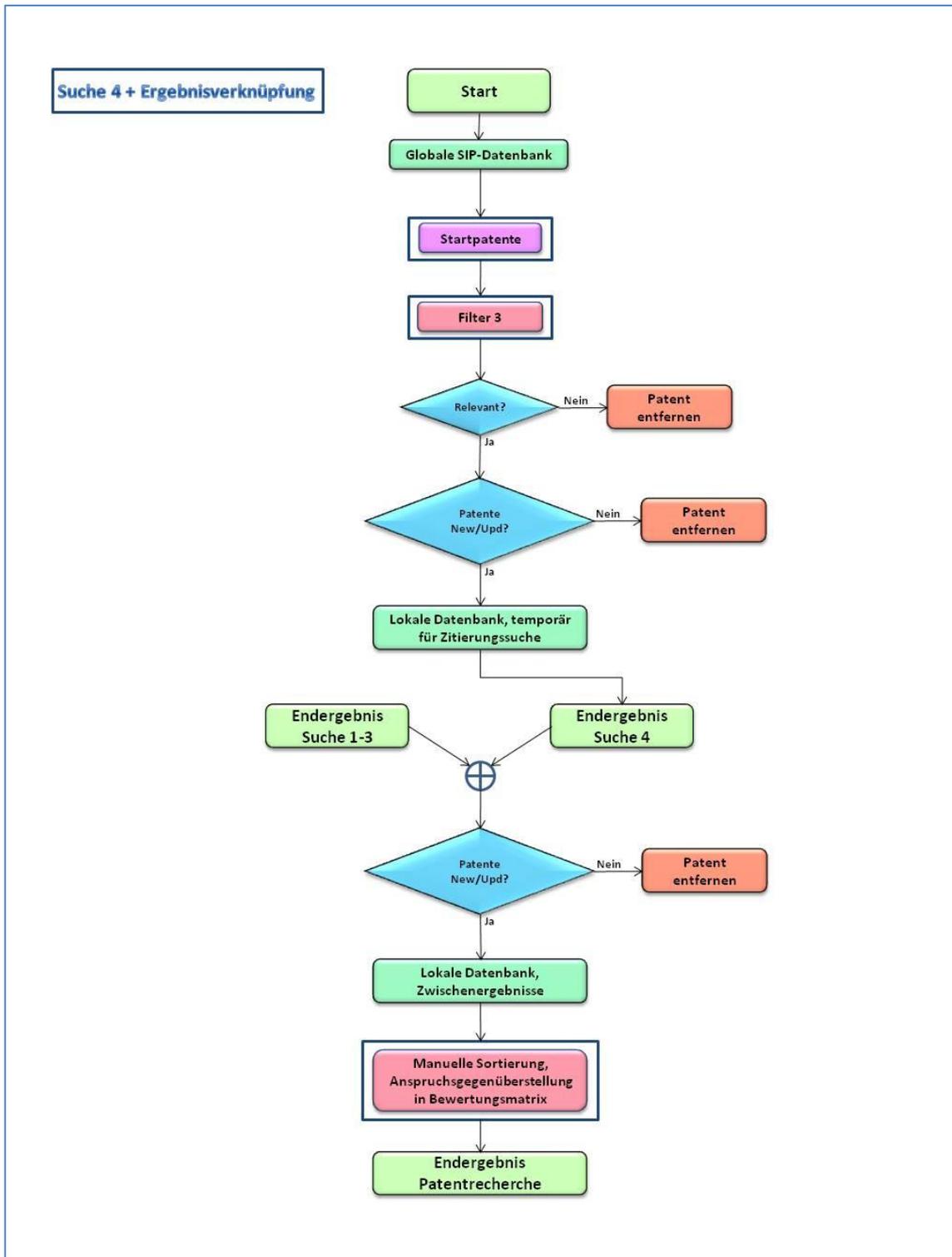


Abbildung 26: Ablaufdiagramm der Patentrecherche zu I-Kath, Zitierungssuche und Verknüpfung der Ergebnisse

Legende:

Filter 3: *Reference hunting* über Vor- und Rückwärtszitierungen

Startpatente: die zehn vor Recherchebeginn bekannten relevanten Patente

: Zusammenführung der Suchergebnisse

Bei einer Recherche ist es wichtig, zwischen relevanten Patenten und solchen die im Grunde zwar eine ähnliche Erfindungen betreffen, im Detail (und speziell in ihren Patentansprüchen) dann jedoch gänzlich verschieden sind, unterscheiden zu können. Aus diesem Grund und auch um ein Gefühl für die relevanten Patente zu bekommen, wurde das erste Suchergebnis mit mehreren tausend Treffern, manuell durchsucht. Das bedeutet, der Verfasser der vorliegenden Arbeit, hat die Zusammenfassungen (Abstracts) aller in dieser ersten Suche gefundenen Patente gelesen, die offensichtlich relevanteren markiert und diese anschließend in eine eigene, lokale Patentdatenbank übertragen. Der Zeitaufwand für diesen Teil der Recherche war enorm. Bei einer durchschnittlichen Lesezeit von rund 4 Minuten pro Patent, wurden insgesamt knapp 300 Stunden für dieses erste Einlesen in die Patentliteratur aufgewendet.

Bei diesem Arbeitsschritt wurde festgestellt, dass viele der gefundenen Patente, nichts mit einem kontinuierlichen Glukosesensor gemein hatten, bzw. die verwendete Technik eine andere war, als die bei *I-Kath* verwendete.

Für den Download der Patentdokumente in die eigene Datenbank, wurde im Auswahlfeld immer die Checkbox „Oberstes Familienmitglied“ angehakt. Jedes Patent kann Teil einer ganzen Patentfamilie sein. Das bedeutet, dasselbe Patent kann z.B. in 20 verschiedenen Ländern in verschiedenen Sprachen angemeldet sein. So etwas würde zwar die Gesamtpatentzahl erhöhen, nicht jedoch die, der relevanten Patente.

Im nächsten Rechreschritt, wurde die Zahl der manuell vorsortierten Patentdokumente, die sich nun in der eigenen lokalen Datenbank befanden, durch den Einsatz zusätzlicher Filteroptionen weiter reduziert. So wurden zusätzliche Keywords eingefügt und deren Filterwirkung anhand bekannter Patente getestet.

Zuerst wurde das Wort „Fluorescence“ eingefügt, danach eine neuerliche Suche mit dem Invention Navigator durchgeführt und anschließend das Ergebnis mit den bereits als relevant markierten Patenten verglichen.

Dadurch sollte festgestellt werden, inwieweit ein zusätzliches Suchwort -für die Recherche relevante- Patente ausklammern würde. Die verwendete Software erkennt automatisch, ob ein Patent bereits in der eigenen Datenbank bzw. in einer vorhergehenden Suche gefunden wurde oder nicht. Entsprechend werden diese

Patente als „New“ bzw. „Old“ mit einer Checkbox am linken Rand des Bearbeitungsfensters markiert.

Zudem gibt es auch noch die Kennzeichnung „Upd“ (Update) die Patente markiert, bei denen sich seit der letzten Suche der Rechtsstand geändert hat. Für die gewählten Keywords wurden mehrere Suchdurchläufe, mit verschiedenen Schreibweisen durchgeführt. So lautete der Suchstring für den zusätzlichen Suchbegriff „Fluorescence“ einmal

Near(Glucose Sensor Fluorescence, 6)

und einmal

Near(Glucose Sensor Fluores*, 6)

mit Wildcard-Suche.

Der Gedanke dahinter war, damit auch andere Schreibweisen bzw. Formulierungen dieser Wörter (z.B.: fluoresce, fluorescent, fluorescing, fluorescein, usw.) erfassen zu können. Der genannte Begriff (*Fluorescence*), hatte jedoch auch mit Wildcard-Suche eine sehr starke Reduktion des ursprünglichen Suchergebnisses zur Folge. Zudem wurden viele der zuvor bereits als relevant eingestuften Patente nicht mehr gefunden.

Aus diesem Grund, wurde der Begriff im Anschluss wieder entfernt und stattdessen der neue Begriff „Optical“ (u.a. ebenfalls mit Wildcard-Suche) gewählt. Der Suchstring lautete anschließend:

Near(Glucose Sensor Optica*, 6)

Bei Eingabe eines derartigen Suchstrings, erfolgt bei der verwendeten Software eine automatische UND-Verknüpfung. Nach dem Wort *Optica**, folgten weitere Suchdurchläufe mit den unter 4.4 (S.58) genannten Keywords. Die Wörter wurden nacheinander eingefügt und nach dem Suchdurchlauf wieder entfernt. Nach jedem Suchdurchlauf wurden alle vom Programm als „New“ oder „Upd“ markierten Patente, in die eigene lokale Datenbank geladen. Das jeweilige Suchergebnis wurde für die spätere Wiederverwendung bzw. Aktualisierung, im Invention Navigator gespeichert.

Bei der anschließenden Nummernsuche (Suche über die Patentnummer), wurden die Patentnummern der zehn zu Beginn festgelegten Startpatente eingegeben. Dabei zeigte sich, dass bei einem dieser Patente der Patentschutz bereits abgelaufen war (vergleiche Tabelle 4).

Tabelle 4: Patentnummern der Startpatente

Patentnummer	Prioritätsdatum
EP07020684	23.10.2007
EP0789540	4.11.1994
EP1166808A2	20.08.1998
EP1522255	19.12.1995
US20070191702	15.02.2006
US5097841	Patentschutz abgelaufen, Anmeldung erfolgte 1989
US6770030	17.09.1999
WO2006103061	29.03.2005
WO2007003431	6.07.2005
WO2008005780	30.06.2006

Über die Zitierungssuche der Software ist es möglich, bis zu fünf Patent-Generationen zurück bzw. vor zu gehen. Wird z.B. im aktuellen Patent ein anderes zitiert, so findet man dieses über die Rückwärtszitierung. Sollte umgekehrt allerdings das aktuelle Patent in einem neueren Patent zitiert worden sein, findet man ein eventuell neueres Patent wiederum durch Vorwärtszitierung.

Wird in einem neueren Patent, das aktuelle, interessierende Patent zitiert, kann man davon ausgehen, dass die darin beschriebene Erfindung der bereits bekannten ähnlich ist, bzw. auf ähnlichen Ansätzen beruht. Dasselbe gilt auch für Rückwärtszitierungen.

Der Patentanmelder möchte die eigene Erfindung gegenüber den Konkurrenz-Ideen abgrenzen. Auch die bei der Nummernsuche gefundenen Patente wurden sofern sie als relevant erschienen, der eigenen Datenbank zugefügt.

Als einer der letzten Recherchepunkte, wurde in den internationalen Patent-Klassen gesucht. Diese wurde zuletzt am 1.01.2006 geändert (IPC8, Version 2010.01 im Zuge der Vereinfachung des Patentklassen-Systems)[104,105]. Gesucht wurde dabei in insgesamt 2362 Klassen und Unterklassen, mit den Suchbegriffen „Glucose“ und „Sensor“.

Die verwendete Software ermöglicht eine Zusammenfassung verschiedener Suchlisten. Damit konnten die Ergebnisse der Keyword-, Patent-Nummern-, Zitierungs- und IPC-Suche zum Abschluss noch einmal miteinander verknüpft werden. Mit Hilfe der zuvor bereits genannten automatischen Erkennung bekannter Patentedokumente („Old“), konnten auf diese Weise mehrfach vorhandene Patente ausgefiltert werden. Das Resultat wurde danach noch einmal manuell durchgesehen und vom Verfasser dieser Arbeit nach Priorität sortiert. Dabei wurde speziell den Patentansprüchen Aufmerksamkeit geschenkt, da vor allem auch das Punkte sind, an denen eine spätere Patentanmeldung möglicherweise scheitern kann. Im Anschluss daran wurden die relevantesten Patente herausgesucht und gemeinsam mit den 10 Startpatenten in einer Bewertungsmatrix dem Patent bzw. dem Hauptanspruch des Joanneum Research Patent es gegenübergestellt. Dieses Ergebnis wurde später in ein Excel-File übertragen und gemeinsam mit den entsprechenden Patenten, einem Patentanwalt zur weiteren Prüfung übergeben.

4.6 Ergebnisse

Die erste für die Recherche relevante Suche mit dem Invention-Navigator, lieferte ohne zusätzliche Filter für die zwei Start-Keywords „Glucose“ und „Sensor“, 4375 Patente. Nach der manuellen Überprüfung aller Abstracts dieser Dokumente, konnten vom Verfasser dieser Arbeit, 478 davon als „sicher nicht relevant“ aussortiert werden. In den verbleibenden 3897 Patenten, wurden weitere Suchdurchläufe mit den beiden zuvor verwendeten Keywords –jetzt einmal unter Verwendung des Filters „Near“¹, anschließend mit dem Filter „Span“- durchgeführt. Der Filter „Near“ reduzierte das Ergebnis auf 2089 Patente, alle zehn Startpatente waren enthalten². „Span“ lieferte 1759 Patente, dabei wurden jedoch einige der als wichtig eingestuft Startpatente ausgefiltert. Aus dem Grund wurde dieser Filter im Zusammenhang mit den beiden Keywords nicht weiter verwendet.

¹ Der Abstand zwischen den Suchworten wurde -aufgrund zuvor durchgeführter Testläufe- mit sechs Worten gewählt!

² Anmerkung: Recherchen in der SIP-Datenbank liefern auch abgelaufene Patente, eine Tatsache die bei den meisten kostenfreien Datenbanken nicht zutrifft!

Alle 2089 Patente verblieben in der lokalen Datenbank. Die nächste Suche in diesen Patenten lieferte bei einfügen des neuen Suchwortes „Fluorescence“ 207 Treffer. Nach Entfernung dieses Begriffes und einfügen des Wortes „Optical“, erbrachte die Suche in der lokalen Datenbank 754 Treffer.

Bei der Zitierungssuche, die wieder in der gesamten (globalen) SIP-Datenbank durchgeführt wurde, konnten über Vorwärtszitierung 194, über Rückwärtszitierung 252 neue Patente gefunden werden. Auch hier ermöglichte die manuelle Begutachtung der Ergebnisse, dass 92 Patente als „sicher nicht relevant“ aussortiert werden konnten. Die anschließende ebenfalls global ausgeführte Suche in den IP-Klassen, ergab für die Suchbegriffe „Glucose“ und „Sensor“ 2637 Treffer. Nach Einschränkung auf die für *I-Kath* relevanten Unterklassen A61B (*Diagnostik, Chirurgie, Identifizierung*) und A61M (*Vorrichtungen zum Einführen oder Aufbringen von Substanzen in oder auf den Körper*), sind 1122 Patente übrig geblieben.

Durch die anschließende Zusammenführung aller vier Suchlistenergebnisse („Fluorescence“, „Optical“, „Zitierungen“ und „IP-Klassen“), konnten über die Software 1021 doppelt oder mehrfach vorhandene Patente eliminiert werden. In den danach verbleibenden 1352 Patenten, wurden im Anschluss die Patentansprüche nach den Begriffen „Singleport“, „Closed Loop“ und „Artificial Pancreas“ durchsucht. Dadurch konnte letztendlich die Patentanzahl auf 156 Patente reduziert werden.

Diese wurden noch einmal manuell sortiert und nach Priorität geordnet. Wie erwähnt, wurde hier speziell auf die Patentansprüche und dabei vor allem auf den Hauptanspruch eingegangen. Jene Patente deren Ansprüche in weniger als zwei Punkten mit dem *I-Kath*-Patent übereinstimmten bzw. keine Ähnlichkeiten besaßen, wurden entfernt. Dadurch konnte das Endergebnis auf 14 relevante Patente (plus die 10 Startpatente) eingeschränkt werden, die zur weiteren professionellen Begutachtung an einen Patentanwalt übergeben werden konnten. Die Gegenüberstellung der Patentansprüche dieser 24 Patente, ist in der folgenden Bewertungsmatrix auf S.76 zu sehen (Tabelle 5).

Bewertung der Recherchenpatente

Tabelle 5: Bewertungsmatrix der Patentrecherche

Teil	Hauptanspruch		Startpatente									
			EP07020684	EP1522255	US2007191702	WO2006103061	EP1166808A2	US6770030	WO2007003431	US5097841	WO2008005780	EP0789540
	Patent des Joanneum Research (<i>I-Kath</i>)	AT507659B1										
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 den 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,	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2	dadurch gekennzeichnet, dass der Lumineszenzindikator (15) am äußeren Umfang eines Katheters (10) immobilisiert ist,	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
3	der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikamentes, in den Organismus (A) oder zum Absaugen von Körperflüssigkeit dient.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Zusätzliche Fragen											
	Single-Port Ansatz?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
	Optischer Glucose-Sensor?	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x	x	x
	Floureszenz- bzw. Lumineszenz-Indikator?	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Wireless-Technik?	✓	✓	x	x	✓	x	x	x	x	✓	x

Teil	Hauptanspruch	Priorität	Patente aus Recherche													
			#1	#2	#3	#3	#4	#5	#5	#5	#6	#7	#8	#8	#9	#9
	Patent des Joanneum Research (<i>I-Kath</i>)	AT507659B1	WO9636275A1	US6319540B1	US2008275318A1	EP0221005A2	US6304766B1	WO2008141241A1	US2008269714A1	WO2006124759A2	WO2006102412A2	EP0561239B1	US20050256384A1	US20070219437A1	EP0680727A1	WO2007097754A1
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 den 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,	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x	x	x	x	x
2	dadurch gekennzeichnet, dass der Lumineszenzindikator (15) am äußeren Umfang eines Katheters (10) immobilisiert ist,	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
3	der zur Abgabe eines flüssigen Mediums, beispielsweise eines Medikamentes, in den Organismus (A) oder zum Absaugen von Körperflüssigkeit dient.	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	x	x	x	x	x
	Zusatzpunkte															
	Single-Port Ansatz?	✓	✓	x	x	✓	x	x	✓	✓	x	x	x	x	x	x
	Optischer Glucose-Sensor?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	✓	✓	✓	x	x
	Floureszenz- bzw. Lumineszenz-Indikator?	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	x	x	✓	x	x	x	x
	Wireless-Technik?	✓	✓	✓	x	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Legende:
x: Nicht zutreffend
✓: Zutreffend
Rote Patentnummer: Patent abgelaufen

Mit der höchsten Priorität, wurde das Patent WO9636275 A1[106] (Abbildung 27, *A Method And Apparatus To Perform Trans-Cutaneous Analyte Monitoring*) bewertet. Dieses Patent wurde 1995 von Joseph L. Lakowicz von der Universität Maryland in Baltimore County angemeldet und beschreibt eine Apparatur bzw. Methode, die Fluoreszenz-Lebensdauer eines implantierten, glukoseabhängigen Elementes unblutig transdermal (durch die Haut) messen kann. Bei diesem Patent stimmen zwei der drei Punkte des Hauptanspruches nahezu überein. Zudem treffen auch die vier zusätzlich definierten Zusatzpunkte (Single-Port-Ansatz, Optischer Glukosesensor, Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzindikator, Wireless-Technik) zu.

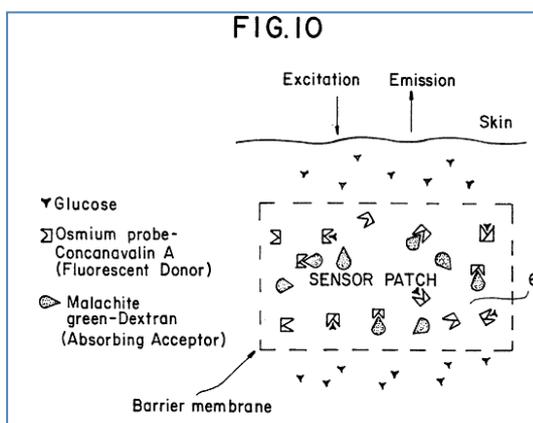


Abbildung 27: Patentzeichnung aus WO9636275A1[106]

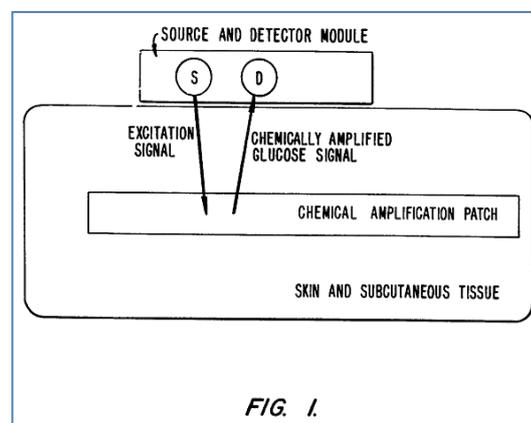


Abbildung 28: Patentzeichnung aus US6319540B1[107]

Die zweithöchste Priorität wurde dem Patent US6319540 B1[107] (Abbildung 28, *Detection Of Biological Molecules Using Chemical Amplification And Optical Sensors*) zugeordnet.

Im genannten Patent, welches von einem der „fleißigsten“ Erfinder des Glukosesmonitoring-Umfeldes, John Joseph Mastrototaro zusammen mit Peter Van Antwerp (beide Minimed Metronic), Ende 1999 angemeldet wurde, wird eine Erfindung beschrieben, mit deren Hilfe die Konzentration eines Analyten unter Zuhilfenahme eines Verstärkers, welcher aus einem –auf einer Polymermatrix immobilisierten- Analyten-Wandler besteht, optisch abgefragt werden kann. Auch hier stimmen zwei Punkte der Hauptansprüche und drei der definierten Fragepunkte überein.

Mit dritthöchster Priorität wurden die beiden Patente US2008275318 A1[108] und EP0221005 A2[109] (siehe Abbildung 29) bewertet. Beide stimmen in zwei Punkten des Hauptanspruches sowie zwei der definierten Zusatzpunkte überein. Ersteres ist relativ neu, es wurde 2008 vom US-Konzern *Becton, Dickinson & Company* angemeldet und beschreibt eine Apparatur bzw. Methode zur Messung der Blutglukose in interstitieller Flüssigkeit unter Zuhilfenahme eines fluoreszierenden Markermoleküls.

Bei Letzterem handelt es sich um ein bereits abgelaufenes Patent (Anmeldung erfolgte am 7.09.1985), welches eine automatische Injektionsvorrichtung mit integriertem Glukosesensor und Single-Port-Ansatz beschreibt (künstliche Bauchspeicheldrüse, *Artificial Pancreas*).

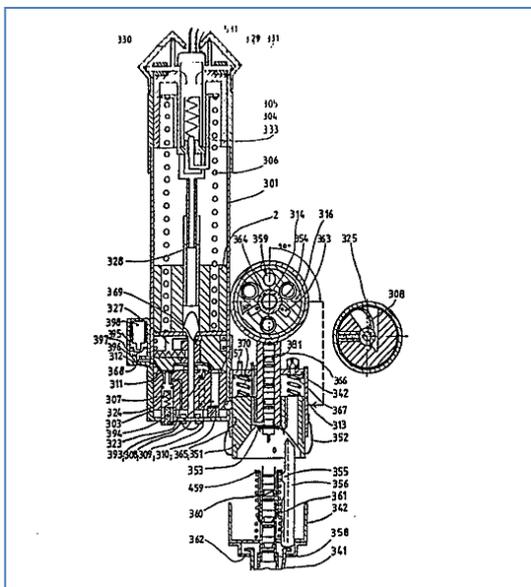


Abbildung 29: Patentzeichnung aus EP0221005A2[109]

Bei der Recherche konnten 1087 verschiedene Anmelder identifiziert werden, wobei es sich dabei um 675 Privatpersonen und 412 Firmen bzw. öffentliche Institutionen (auch Universitäten und Kliniken) handelte. Wie auch aus Abbildung 30 bzw. Tabelle 6 auf S.79 ersichtlich, ist der Anmelder mit den meisten Anmeldungen im Bereich der Glukosemessung die Firma Roche, knapp gefolgt von LifeScan Inc. und Medtronic Minimed Inc. Es zeigt sich auch hier, dass die vier größten Konzerne (*Big Four*, siehe auch Kap. 3.2, S.42) auch bei den Patentanmeldungen deutlich vorne liegen.

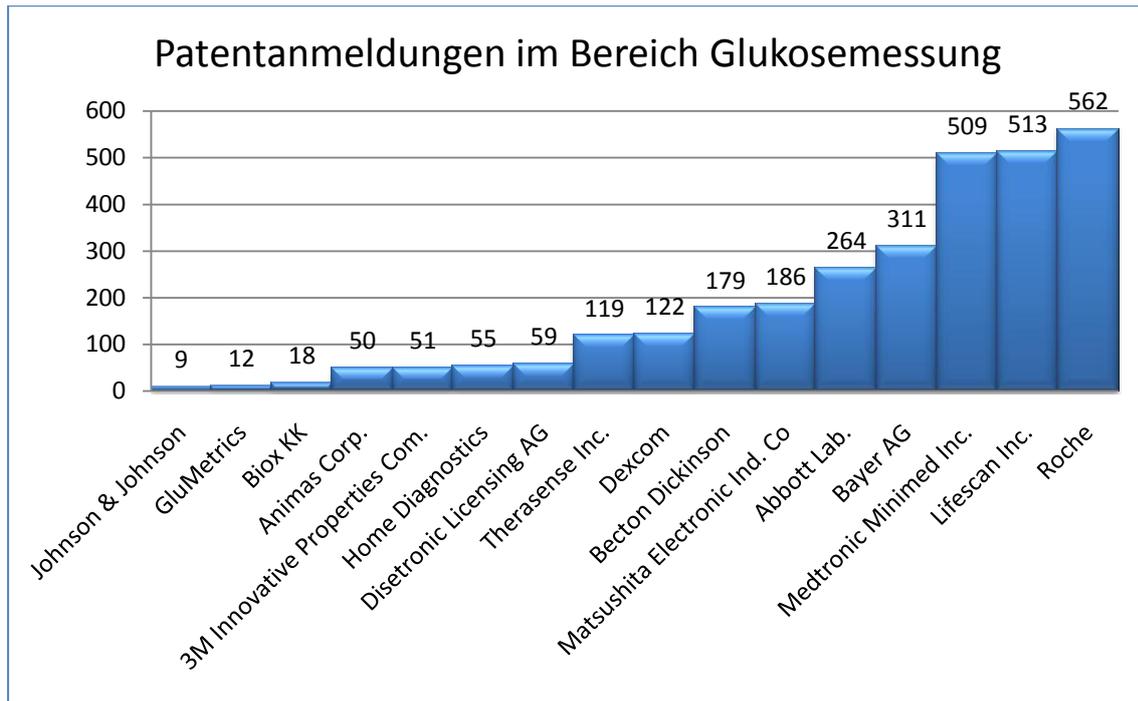


Abbildung 30: Angemeldete Patente im Bereich der Glukosemessung

Tabelle 6: Anzahl der Patentanmeldungen; Anmerkung: Farbmarkierungen zeigt zusammengehörende Firmen

Applicant	Number of Patents	Pat.-Families	Applications since
Johnson & Johnson	9	3	1997
GluMetrics	12	7	2008
Biox KK	18	18	1999
Animas Corp.	50	25	1998
3M Innovative Properties Com.	51	24	1998
Home Diagnostics	55	26	1992
Disetronic Licensing AG	59	32	1990
Therasense Inc.	119	32	1996
Dexcom	122	16	2002
Becton Dickinson	179	62	1990
Matsushita Electronic Ind. Co	186	117	1989
Abbott Lab.	264	88	1989
Bayer AG	311	145	1989
Medtronic Minimed Inc.	509	167	1992
Lifescan Inc.	513	145	1989
Roche	562	247	1990

4.7 Diskussion

Wie auch die Recherche auf den Hersteller-Webseiten im Internet gezeigt hat (siehe diverse Produkt-Bilder in Kapitel 1 und 2), sind derzeit noch keine Endverbraucher-Produkte mit optischen Glukosesensoren erhältlich. Alle derzeitig erhältlichen kontinuierlichen Glukosesensoren, arbeiten nach dem elektrochemischen oder amperometrischen Prinzip. Es gibt zwar einige Patente zu optischen Sensoren sowie auch zum Single-Port-Ansatz, allerdings noch keine Umsetzungen in reale Produkte. Trotzdem zeigt der folgende Plot (Abbildung 31) eine interessante Entwicklung, der letzten Jahre im entsprechenden Forschungsbereich: Das Patentsegment „optische Glukosesensoren“ liegt gegenüber kontinuierlichen und sonstigen Sensoren klar vorne:

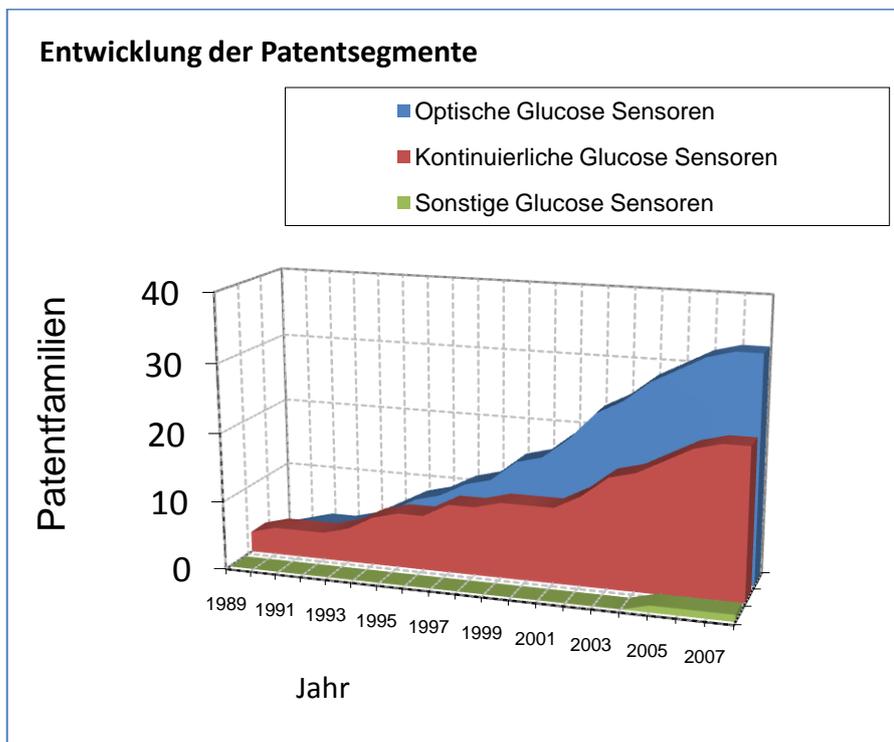


Abbildung 31: Patente zu Glukosesensoren

Trotz der heutigen sehr umfangreicher Recherchemöglichkeiten, sollte einem Patentrechercheur klar sein, dass nie der komplette Patent-Datenbestand durchsucht werden kann. Einer der Gründe liegt darin, dass noch nicht alle Staaten ihre Patente in digitalisierter Form in öffentlich zugängigen Datenbanken gespeichert haben. Zudem sind Patente zumeist erst 18 Monate nach der Anmeldung verfügbar.

Ein wesentlicher Schwachpunkt bei der Suche in Online erhältlichen Patentdaten liegt darin, dass diese zumeist als Bild- und nicht als Text-PDF abgespeichert sind. Für den Forscher bedeutet das aber, dass keine Suchen im Text des Original-Dokumentes möglich sind. Die Daten die z.B. in Ansprüche, Titel und Rechtsstand geschrieben stehen, werden von den entsprechenden Patentämtern manuell in die zugehörigen Datenbanken eingegeben. Dabei werden nicht immer alle Zitierungen und Ansprüche genannt, die im entsprechenden PDF-Dokument sichtbar sind. Das wurde u.a. beim österreichischen Patentamt sowie vom Hersteller der zur Verfügung gestellten Software –SIP-GmbH- verifiziert.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der, dass bei einer Recherche auch mögliche eigene bereits erteilte Patente mit ähnlichen Techniken nicht vergessen werden dürfen, denn selbstverständlich würden auch eigene Patente eine neuerliche Patentierung ggf. unmöglich machen. Auch eines der zehn Startpatente gehörte bereits dem Joanneum Research selbst.

Aufgrund der bei der Patent-Digitalisierung verwendeten Scan-Technik und der späteren Speicherung als PDF-Bild, bedeutet das aber auch, z.B. Ansprüche der gescannten Original-Patente manuell durchzulesen. So wurden z.B. bei der in dieser DA durchgeführten Recherche einige –später als relevant eingestufte- Patente, nur über Zitierungen in den PDF-Dateien nicht aber mit der Patentsoftware gefunden.

Bereits über eine Produktsuche kann man relevante Firmen und damit meist auch Anmelder von interessanten Patenten finden. Auch Suchen über die Erfinder bringen gute Ergebnisse, da es zumeist immer die gleichen Teams sind, die in den entsprechenden Forschungseinrichtungen an neuen Projekten arbeiten.

Wie bereits bei den vier relevantesten Patenten genannt, ist John Joseph Mastrototaro, ein Mitarbeiter bei Minimed Medtronic Inc., mit derzeit 43 Patentanmeldungen, einer der führenden Köpfe im Bereich Glukosemonitoring.

Bei den Anmeldungen von Patenten mit Bezug auf Insulin-Verabreichung, liegt der Koreaner Choi Bang Soo mit über 20 Patenten weit vorne.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Patentrecherche, welche mithilfe der SIP-Datenbank und des Invention Navigators gefunden wurden, konnte am 9. Juni 2009 eine Patentanmeldung erfolgen. Mittlerweile wurde bereits ein Patent für Österreich erteilt (AT507659 B1[110], siehe Anhang). Das kann als eine Bestätigung der Vollständigkeit dieser Patentrecherche dargestellt werden.

5 Klassifizierung nach Richtlinie 93/42/EWG:2007

5.1 Allgemein

Gemäß der Begriffsbestimmung in Artikel 1 (2) a) der europäischen Richtlinie 93/42/EWG:2007[111] über Medizinprodukte, versteht man unter

„Medizinprodukt“: alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe oder anderen Gegenstände, einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische und/oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinprodukts eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen für folgende Zwecke bestimmt sind:

- *Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;*
- *Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen;*
- *Untersuchung, Ersatz oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;*
- *Empfängnisregelung,*

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch

erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Im österreichischen Medizinproduktegesetz (MPG)[112] erfolgt die nationale Umsetzung folgender drei europäischer Richtlinien

- Richtlinie 90/385/EWG:2007[113] über aktive implantierbare medizinische Geräte,
- Richtlinie 98/79/EG:2009[114] über In-vitro-Diagnostika (IVD) und die –bereits genannte–
- Richtlinie 93/42/EWG:2007[111]

Letztere wird auch als *Medizinprodukte-Direktive* oder Englisch als *Medical Device Directive (MDD)* bezeichnet. Von den genannten drei Richtlinien für Medizinprodukte der Humanmedizin, umfasst die MDD dabei den größten Produktbereich.

Will ein Hersteller oder Importeur innerhalb der EU ein neues Medizinprodukt erstmalig auf den Markt bringen (Inverkehrbringen), muss dieses den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG:2007[111] (MDD) entsprechen:

Der Hersteller definiert die vorgesehene Verwendung (Zweckbestimmung) und damit die spätere Positionierung des Medizinproduktes am Markt. Diese ist gemäß 93/42/EWG:2007[111] *Artikel 1 (2) g)* aus Gebrauchsanweisung, Etikettierung und/oder Werbematerial ersichtlich und muss mit der genannten Marktpositionierung des Produktes übereinstimmen.

Medizinprodukte dürfen laut § 15. (1) des österr. Medizinprodukte-Gesetzes, nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung gemäß diesem Bundesgesetz oder den auf der Grundlage der Richtlinien 90/385/EWG:2007[113] und 93/42/EWG:2007[111] ergangenen nationalen Vorschriften anderer Vertragsparteien des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum versehen sind.

Gemäß Artikel 17 (1) 93/42/EWG:2007[111] sind von dieser Kennzeichnungspflicht lediglich

- Sonderanfertigungen und
- Produkte die für klinische Prüfungen vorgesehen sind

ausgenommen.

Damit Medizinprodukte mit der CE-Kennzeichnung versehen werden dürfen, müssen diese gemäß § 15 (2) MPG[112] nachweisbar

- 1. die grundlegenden Anforderungen im Sinne der §§ 8 und 9 und einer Verordnung nach § 10 erfüllen,*
- 2. allfällige weitere für Medizinprodukte geltende Vorschriften gemäß § 16 erfüllen, die auf sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind, und*
- 3. einer für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenen Konformitätsbewertung gemäß einer Verordnung nach § 28, die die Berechtigung zur Führung der CE-Kennzeichnung verleiht, unterzogen worden sein.*

Das CE-Kennzeichen ist ein Zulassungszeichen für den Europäischen Markt (EU). Grundsätzlich ist der Hersteller für die Kennzeichnung verantwortlich. Gemäß dem Leitfaden für die Umsetzung der nach dem neuen Konzept und dem Gesamtkonzept verfassten Richtlinien gilt:

Mit der Anbringung an einem Produkt bekundet die natürliche bzw. juristische Person, die die Anbringung der CE-Kennzeichnung vorgenommen oder veranlasst hat, dass das Produkt allen geltenden Vorschriften entspricht und es den vorgeschriebenen Konformitätsbewertungsverfahren unterzogen wurde.[115]

Bei Medizinprodukten der Konformitätsklasse I, darf der Hersteller nach entsprechender Konformitätsprüfung und Dokumentation, das CE-Kennzeichen in Eigenverantwortung anbringen (wenn diese nicht der Klasse I_S (steril) bzw. I_M (mit Messfunktion) angehören).

Für alle anderen Produkte ist zur Anbringung des CE-Zeichens das Beziehen einer „Benannten Stelle“ oder „Notified Body“ erforderlich. Abbildung 32 zeigt die verschiedenen Wege zum CE-Kennzeichen³.

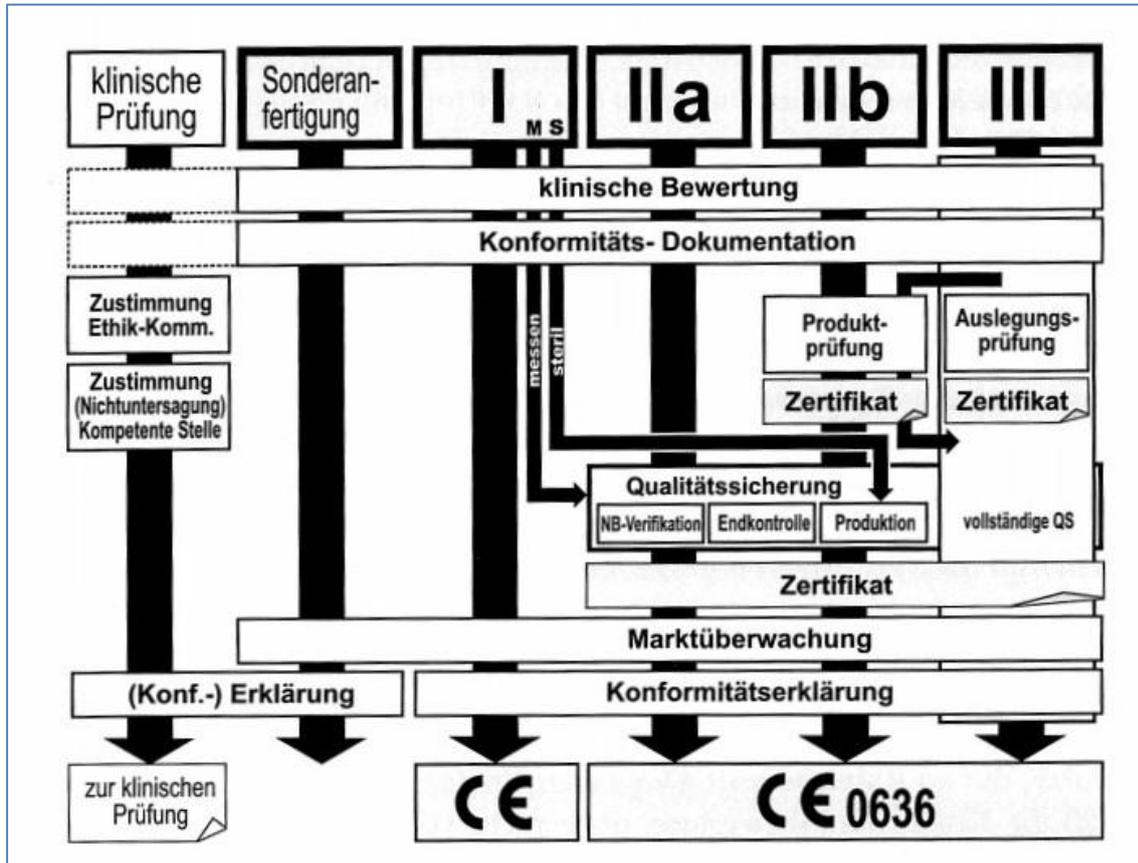


Abbildung 32: Wege zum CE-Kennzeichen mit Einbindung von Europaprüfstellen zur Ausstellung von Zertifikaten[116]

Die Einteilung der Medizinprodukte in Konformitätsklassen, erfolgt unter Verwendung der 18 -im Anhang IX der MDD[111] enthaltenen- Klassifizierungsregeln. Medizinprodukte werden dabei nach steigendem Risiko gestaffelten Klassen (I, IIa, IIb oder III) zugeteilt. Diese Einteilung erfolgt nach Art der Anwendung, Anwendungsdauer und Anwendungsort. Die Regeln sind folgenden vier Gruppen zugeordnet:

- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1. Nichtinvasive Produkte | Regel 1 – 4 |
| 2. Invasive Produkte | Regel 5 – 8 |
| 3. Aktive Produkte | Regel 9 – 12 und |
| 4. Besondere Regeln | Regel 13 – 18 |

³ Als Beispiel ist hier CE0636 für die Europaprüfstelle PMG der Technischen Universität Graz angegeben.

Gemäß Punkt 1.2 Anhang IX MDD[111], gilt ein Medizinprodukt dann als *invasiv*, wenn dieses durch die Körperoberfläche oder über eine Körperöffnung ganz oder teilweise in den Körper eindringt. Wobei Körperöffnung eine natürliche Öffnung in der Haut, sowie die Außenfläche des Augapfels oder eine operativ hergestellte ständige Öffnung (z.B. Stoma) bezeichnet.

Ein *aktives Medizinprodukt* ist laut Definition unter 1.4 Anhang IX MDD[111], ein Medizinprodukt, dessen Betrieb von einer Stromquelle oder einer anderen Energiequelle (ausgenommen direkt vom menschlichen Körper oder durch die Schwerkraft erzeugten Energie) abhängig ist. Ein Produkt, das zur Übertragung von Energie, Stoffen oder Parametern zwischen einem aktiven Medizinprodukt und dem Patienten eingesetzt wird, ohne dass dabei eine wesentliche Veränderung von Energie, Stoffen oder Parametern eintritt, wird nicht als aktives Medizinprodukt angesehen.

Sind mehrere Regeln zutreffend, so gilt jene, welche die höchste Klasse für das Produkt ergibt. Für die Klassifizierung gilt der normale Anwendungsfall des Produktes, gemäß der Zweckbestimmung des Herstellers. Gemäß den Anwendungsregeln unter Punkt 2.2 Anhang IX MDD[111], werden die Klassifizierungsregeln auf jedes Produkt gesondert angewendet, wenn dieses Produkt dazu bestimmt ist, in Verbindung mit einem anderen Produkt angewendet zu werden. Zubehör wird unabhängig von dem Produkt, mit dem es verwendet wird, gesondert klassifiziert. Eventuell notwendige Software zur Steuerung eines Medizinproduktes, wird derselben Klasse zugerechnet wie das Produkt selbst.

5.2 Aufgabenstellung und Methoden:

Die Aufgabenstellung in diesem Teil der Diplomarbeit lautete, das zukünftige *I-Kath*-Closed-Loop-Glucose-Control-System (CLGC-System) zu klassifizieren. Dieses besteht aus einer wiederverwendbaren Sensoreinheit mit integrierter Auswerteelektronik und einer Insulinpumpe. Das für den bestimmungsgemäßen Gebrauch notwendige Zubehör -ein Infusionsset bestehend aus einer Kanüle mit glukosesensitiver Beschichtung und einem daran befestigten Infusionsschlauch- ist ein Einmalprodukt mit einer vorgesehenen Tragedauer bis zu 7 Tagen. Als Zubehör wurde es im Anschluss zum *I-Kath*-CLGC-System separat klassifiziert.

Zu Beginn erfolgte die Bestimmung der Kontaktdauer und Kontaktart. Daran anschließend erfolgte die Klassifizierung anhand der 18 Klassifizierungsregeln aus Anhang IX MDD[111]. Nachdem es sich beim *I-Kath*-CLGC-System um ein Medizinisches System -bestehend aus mehreren Komponenten- handelt, erfolgte gemäß Punkt 2.2 Anhang IX MDD[111], zuerst die Bewertung der einzelnen Systemteile (Sensoreinheit und Insulinpumpe) und im Anschluss die, des zukünftigen CLGC-Systems.

Die Erstellung der Bewertungstabellen erfolgte in Anlehnung an die Tabellen aus dem Fachbuch „Sicherheit von Medizingeräten Recht – Risiko - Chancen“[116]. Die Klassifizierungsregeln wurden jedoch direkt aus Anhang IX der MDD[111] übernommen. Mithilfe dieser Tabellen, wurde schließlich jede Klassifizierungsregel einzeln abgefragt und ggf. zutreffende Regeln mit einem „X“ markiert. Wie auch aus dem Abfragebaum auf S.88 ersichtlich (Abbildung 33), können sich dabei durchaus mehrere zutreffende Zuordnungen ergeben. Herangezogen wurde die jeweils höchst-gefundene Konformitätsklasse. Als zusätzliche Klassifizierungshilfe wurden die „Guidelines for the classification of medical devices“⁴ (MEDDEV 2.4/1 Rev.9, June 2010[117]) verwendet, da in diesen die 18 Klassifizierungsregeln aus Anhang IX MDD[111], sehr detailliert und mit Beispielen aufgeführt sind. Nach der Auswertung der Tabellen, erfolgte die schriftliche Zusammenfassung.

⁴ Richtlinien zur Klassifikation von Medizinprodukten Rev. 9, Juni 2010[117]

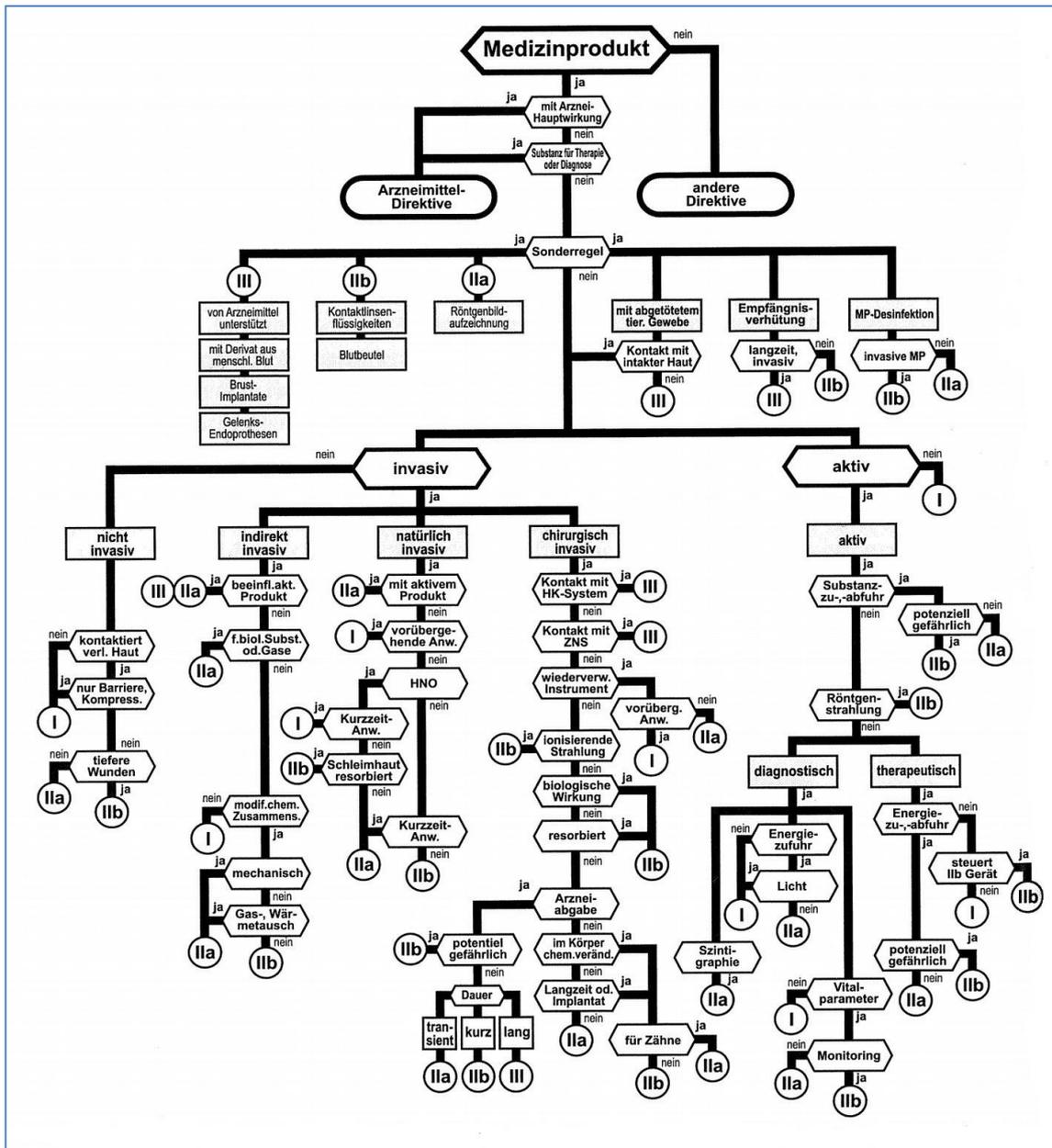


Abbildung 33: Umsetzung der 18 Klassifizierungsregeln in einem grafischen Abfragebaum mit den daraus folgenden Mehrfachergebnissen. Es zählt die höchst-gefundene Klasse[116]

5.3 Ergebnisse:

5.3.1 Klassifikation der Systemteile des zukünftigen *I-Kath*-CLGC-Systems:

5.3.1.1 Klassifikation der wiederverwendbaren Sensoreinheit

Die Sensoreinheit kann man –neben der glukosesensitiven Beschichtung der Kanüle– als den wichtigsten Teil der Erfindung des *I-Kath*-Katheters sehen. Im Inneren dieser Einheit befinden sich eine Quelle zur Erzeugung der Anregungsstrahlung und ein Detektor, welcher der Erfassung der Messstrahlung dient. Ein weiterer wichtiger Bauteil der Sensoreinheit ist die Auswerteelektronik. Diese ermöglicht, in Abhängigkeit der gemessenen Analytkonzentration, eine Medikamentendosis festzulegen und in weiterer Folge eine Insulinpumpe zu steuern (siehe auch Punkt 21 bis 24 der Patentschrift[110]). Damit wird ein zukünftiger Closed-Loop-Betrieb erst möglich. Ohne die genannten Einheiten funktionieren weder Glukosemessung noch Insulinzufuhr. Fehler die z. B. bei der Messung der Analytkonzentration, Berechnung der Medikamentendosis oder Steuerung der Insulinpumpe auftreten würden, hätten ggf. gefährliche Auswirkungen für den Patienten.

Wie einleitend erwähnt, ist die Sensoreinheit wiederverwendbar. Sie wird nach Applikation der Kanüle (Infusionsset, Zubehör) auf einer entsprechenden Halterung an dieser befestigt und beim Wechsel des Infusionssets wieder abgenommen. Die Energieversorgung erfolgt mittels wiederaufladbarer Akkumulatoren. Eine durchschnittliche Akkulaufzeit kann mit rund 14 Tagen angegeben werden (siehe auch CGM-Systeme von Medtronic und Dexcom[20,21]).

Bei der Sensoreinheit handelt es sich um ein aktives Medizinprodukt. Die Quelle im Inneren der Sensoreinheit strahlt elektromagnetische Anregungsstrahlung transkutan durch die Haut des Patienten auf die glukosesensitive Schicht der Kanüle vom Infusionsset. Die Erfassung der Messstrahlung erfolgt ebenfalls transkutan. Nachdem die Sensoreinheit ein nichtinvasives Medizinprodukt ist, ist die Kontaktdauer bei der Klassifizierung kein Kriterium.

In den folgenden Tabellen erfolgte die Abarbeitung der Klassifikationsregeln aus Anhang IX MDD[111] für die Sensoreinheit (siehe Tabelle 7-11).

Tabelle 7: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Sensoreinheit

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Sensoreinheit	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Nichtinvasive Produkte	1	Alle nicht invasiven Produkte gehören zur Klasse I, es sei denn, es findet eine der folgenden Regeln Anwendung.	I	x	
	2	Alle nicht invasiven Produkte für die Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten oder -geweben, Flüssigkeiten oder Gasen zum Zwecke einer Perfusion, Verabreichung oder Einleitung in den Körper gehören zur Klasse IIa, — wenn sie mit einem aktiven medizintechnischen Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse verbunden werden können;	IIa		x
		— wenn sie für die Aufbewahrung oder Durchleitung von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten oder für die Aufbewahrung von Organen, Organteilen oder Körpergeweben eingesetzt werden;	IIa		x
		in allen anderen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet.	I		x
	3	Alle nicht invasiven Produkte zur Veränderung der biologischen oder chemischen Zusammensetzung des Blutes, anderer Körperflüssigkeiten oder Flüssigkeiten, die in den Körper perfundiert werden sollen, gehören zur Klasse IIb,	IIb		x
		es sei denn, die Behandlung besteht aus einer Filtration, Zentrifugierung oder dem Austausch von Gasen oder Wärme. In diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	4	Alle nicht invasiven Produkte, die mit verletzter Haut in Berührung kommen, — werden der Klasse I zugeordnet, wenn sie als mechanische Barriere oder zur Kompression oder zur Absorption von Exsudaten eingesetzt werden;	I		x
		— werden der Klasse IIb zugeordnet, wenn sie vorwiegend bei Wunden eingesetzt werden, bei denen die Dermis durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können;	IIb		x
		— werden in allen anderen Fällen der Klasse IIa zugeordnet; hierzu zählen auch Produkte, die vorwiegend zur Beeinflussung der Mikroumgebung einer Wunde bestimmt sind.	IIa		x

Tabelle 8: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Sensoreinheit

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Sensoreinheit	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	5	Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die nicht zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt bestimmt sind oder die zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt der Klasse I bestimmt sind, gehören: — zur Klasse I, wenn sie zur vorübergehenden Anwendung bestimmt sind;	I		x
		— zur Klasse IIa, wenn sie zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIa		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt; in diesen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— zur Klasse IIb, wenn sie zur langzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIb		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt und sie können nicht von der Schleimhaut resorbiert werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die zum Anschluß an ein aktives Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa.	IIa		x
	6	Alle zur vorübergehenden Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte werden der Klasse IIa zugeordnet, es sei denn,	IIa		x
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— es handelt sich um wiederverwendbare chirurgische Instrumente; in diesem Fall werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— die sind speziell zur Verwendung in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind zur Verabreichung von Arzneimitteln über ein Dosiersystem bestimmt, wenn das hierbei verwendete Verfahren unter Berücksichtigung der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x

Tabelle 9: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Sensoreinheit

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Sensoreinheit	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	7	Alle zur kurzzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIa, es sei denn,	IIa		x
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— oder sie sollen speziell in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesem Fall gehören sie zur Klasse III;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	8	Alle implantierbaren Produkte sowie zur langzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIb, es sei denn,	IIb		x
		— sie sollen in die Zähne implantiert werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIa zugeordnet;	IIa		x
		— sie sollen in direktem Kontakt mit dem Herz, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x

Tabelle 10: Klassifizierung für aktive Produkte, Sensoreinheit

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Sensoreinheit	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Aktive Produkte	9	Alle aktiven therapeutischen Produkte, die zur Abgabe oder zum Austausch von Energie bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa,	IIa		x
		es sei denn, die Abgabe oder der Austausch von Energie an den bzw. mit dem menschlichen Körper kann unter Berücksichtigung der Art, der Dichte und des Körperteils, an dem die Energie angewandt wird, aufgrund der Merkmale des Produkts eine potentielle Gefährdung darstellen; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, die Leistung von aktiven therapeutischen Produkten der Klasse IIb zu steuern oder zu kontrollieren oder die Leistung dieser Produkte direkt zu beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb	x	
	10	Alle aktiven diagnostischen Produkte gehören zur Klasse IIa, — wenn sie dazu bestimmt sind, Energie abzugeben, die vom menschlichen Körper absorbiert wird — mit Ausnahme von Produkten, deren Funktion es ist, den Körper des Patienten im sichtbaren Spektralbereich auszuleuchten;	IIa	x	
		— wenn sie zur In-vivo-Darstellung der Verteilung von Radiopharmaka bestimmt sind;	IIa		x
		— wenn sie dazu bestimmt sind, eine direkte Diagnose oder Kontrolle von vitalen Körperfunktionen zu ermöglichen,	IIa		x
		es sei denn, sie sind speziell für die Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern bestimmt, bei denen die Art der Änderung zu einer unmittelbaren Gefahr für den Patienten führen könnte, z. B. Änderung der Herzfunktion, der Atmung oder der Aktivität des zentralen Nervensystems; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb	x	
		Aktive Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung sowie für die radiologische Diagnostik oder die radiologische Therapie bestimmt sind, einschließlich Produkte, die solche Produkte steuern oder kontrollieren oder die deren Leistung unmittelbar beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	11	Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder andere Stoffe an den Körper abzugeben und/oder aus dem Körper zu entfernen, werden der Klasse IIa zugeordnet,	IIa		x
		es sei denn, daß die Vorgehensweise — unter Berücksichtigung der Art der betreffenden Stoffe, des betreffenden Körperteils und der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	12	Alle anderen aktiven Produkte werden der Klasse I zugeordnet.	I		x

Tabelle 11: Klassifizierung „Besondere Regeln“ und höchst-gefundene Konformitätsklasse , Sensoreinheit

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Sensoreinheit	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Besondere Regeln	13	Alle Produkte, zu deren Bestandteilen ein Stoff gehört, der bei besonderer Verwendung als Arzneimittel im Sinne des Artikels 1 der Richtlinie 2001/83/EG angesehen werden kann und der ergänzend zur Wirkung der Produkte auf den menschlichen Körper einwirken kann, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
		Alle Produkte, die als festen Bestandteil ein Derivat aus menschlichem Blut enthalten, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
	14	Alle Produkte, die zur Empfängnisverhütung oder zum Schutz vor der Übertragung von sexuell übertragbaren Krankheiten eingesetzt werden sollen, werden der Klasse IIb zugeordnet,	IIb		x
		es sei denn, es handelt sich um implantierbare Produkte oder um invasive Produkte zur langzeitigen Anwendung; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x
	15	Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren, Reinigen, Abspülen oder gegebenenfalls Hydratisieren von Kontaktlinsen bestimmt sind, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren von Produkten bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Es sei denn, sie sind speziell dazu bestimmt, invasive Produkte zu desinfizieren; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet. Diese Regel gilt nicht für Produkte, die zur Reinigung von anderen Produkten als Kontaktlinsen durch physikalische Einwirkung bestimmt sind.	IIb		x
	16	Produkte, die speziell für die Aufzeichnung von Röntgendiagnosebildern bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	17	Alle Produkte, die unter Verwendung von abgetöteten tierischen Geweben oder Folgeerzeugnissen hergestellt wurden, werden der Klasse III zugeordnet, es sei denn, diese Produkte sind dazu bestimmt, nur mit unversehrter Haut in Berührung zu kommen.	III		x
	18	Abweichend von anderen Regeln werden Blutbeutel der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
				Sensoreinheit	
Höchste Bewertung der Einzelteile				IIb	

Die Sensoreinheit ein aktives, nichtinvasives Medizinprodukt. Die erste Klassifizierungsregel (Regel 1) für nichtinvasive Produkte besagt

Alle nicht invasiven Produkte gehören zur Klasse I, es sei denn, es findet eine der folgenden Regeln Anwendung. (Anm.: Regel 2-4)

Nachdem bei den nichtinvasiven Produkten keine weitere Regel (2-4) zutrifft, gilt für die Sensoreinheit nach Durchsicht dieser vier Regeln erst einmal die Konformitätsklasse I. Beim weiteren Abarbeiten der Klassifizierungsregeln zeigt sich, dass auch bei den Regeln für aktive Medizinprodukte (Regel 9-12) einige zutreffend sind. So besagt der letzte Unterpunkt von Regel 9

Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, die Leistung von aktiven therapeutischen Produkten der Klasse IIb zu steuern oder zu kontrollieren oder die Leistung dieser Produkte direkt zu beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.

Wie zu Beginn von Unterkapitel 5.3.1.1 erwähnt, dient die Sensoreinheit zukünftig u.a. zur Steuerung einer Insulinpumpe. Beide Einheiten sollen zukünftig gemeinsam im Closed-Loop-Betrieb als künstliche Bauchspeicheldrüse arbeiten. Die Sensoreinheit hat dabei direkten Einfluss auf die Insulinpumpe und damit auf die Insulinzufuhr. Daher gilt bei diesem Unterpunkt die Konformitätsklasse IIb.

Bei Klassifizierungsregel 10 gilt zuerst einmal der erste Unterpunkt

*Alle aktiven diagnostischen Produkte gehören zur Klasse IIa,
— wenn sie dazu bestimmt sind, Energie abzugeben, die vom menschlichen Körper absorbiert wird — mit Ausnahme von Produkten, deren Funktion es ist, den Körper des Patienten im sichtbaren Spektralbereich auszuleuchten;*

Nachdem die Sensoreinheit Energie in Form von elektromagnetischer Anregungsstrahlung in den Patientenkörper einstrahlt, trifft auch dieser Unterpunkt von Regel 10 und damit die Konformitätsklasse IIa zu.

Als letzter zutreffender Punkt gilt der vierte Unterpunkt von Regel 10 der besagt

...es sei denn, sie sind speziell für die Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern bestimmt, bei denen die Art der Änderung zu einer unmittelbaren Gefahr für den Patienten führen könnte, z. B. Änderung der Herzfunktion, der Atmung oder der Aktivität des zentralen Nervensystems; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.

Zu hohe bzw. zu niedere Blutzucker-Werte können für den Patienten schwerwiegende Konsequenzen haben[5,17]. Klagen viele Diabetiker bei zu hohen BZ-Werten (Anm.: Hyperglykämie) meist von Schwindelzuständen und Schweißausbrüchen, kann bei zu niederen Werten (Anm.: Hypoglykämie) Ohnmacht bzw. Bewusstlosigkeit eintreten. Man kann sich vorstellen, welche Auswirkungen eine derartige Bewusstlosigkeit z. B. im Straßenverkehr haben könnte. Da Fehler bei der korrekten messtechnischen Erfassung der BZ-Werte dementsprechend gravierende Auswirkungen hervorrufen könnten, trifft hier Klasse IIb zu.

Das Medizinprodukt Sensoreinheit wird gemäß den Anwendungsregeln unter Punkt 2.5 Anhang IX MDD[111], der höchsten zutreffenden Konformitätsklasse zugerechnet. Wie auch aus den Tabellen 7-11 ersichtlich (S.90-94), ist das im Fall der Sensoreinheit die Klasse IIb.

5.3.1.2 Klassifikation der Insulinpumpe

Wie bereits in Kapitel 5.2 erwähnt, besteht das zukünftige *I-Kath*-CLGC-System neben der Sensoreinheit auch aus einer Insulinpumpe. Diese ist ein aktives nichtinvasives Medizinprodukt und dazu bestimmt, Arzneimittel an den Körper abzugeben. Eine herkömmliche tragbare Insulinpumpe hat keinen direkten Körperkontakt. Aus dem Grund ist die Kontaktdauer –wie auch bei der Sensoreinheit- bei der Klassifikation einer Insulinpumpe kein Kriterium. Ausgenommen davon sind in der Regel Patch-Pumpen, welche direkt auf die Patentenhaut geklebt werden. Die integrierte Kanüle wird dabei gleichzeitig ins Subkutangewebe eingestochen.

Diese Pumpen haben in der Regel eine Kontaktdauer von rund 3 Tagen. Danach werden sie komplett entfernt, entsorgt und gegen eine neue Pumpeneinheit getauscht[118]. Die Klassifizierung der Insulinpumpe erfolgt getrennt vom Infusionsset in den Tabellen 12-16 (S.97-101). Das Infusionsset wird im Anschluss als Zubehör separat bewertet.

Tabelle 12: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Insulinpumpe

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Insulinpumpe	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Nichtinvasive Produkte	1	Alle nicht invasiven Produkte gehören zur Klasse I, es sei denn, es findet eine der folgenden Regeln Anwendung.	I	x	
	2	Alle nicht invasiven Produkte für die Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten oder -geweben, Flüssigkeiten oder Gasen zum Zwecke einer Perfusion, Verabreichung oder Einleitung in den Körper gehören zur Klasse IIa, — wenn sie mit einem aktiven medizintechnischen Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse verbunden werden können;	IIa		x
		— wenn sie für die Aufbewahrung oder Durchleitung von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten oder für die Aufbewahrung von Organen, Organteilen oder Körpergeweben eingesetzt werden;	IIa		x
		in allen anderen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet.	I		x
	3	Alle nicht invasiven Produkte zur Veränderung der biologischen oder chemischen Zusammensetzung des Blutes, anderer Körperflüssigkeiten oder Flüssigkeiten, die in den Körper perfundiert werden sollen, gehören zur Klasse IIb,	IIb		x
		es sei denn, die Behandlung besteht aus einer Filtration, Zentrifugierung oder dem Austausch von Gasen oder Wärme. In diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	4	Alle nicht invasiven Produkte, die mit verletzter Haut in Berührung kommen, — werden der Klasse I zugeordnet, wenn sie als mechanische Barriere oder zur Kompression oder zur Absorption von Exsudaten eingesetzt werden;	I		x
		— werden der Klasse IIb zugeordnet, wenn sie vorwiegend bei Wunden eingesetzt werden, bei denen die Dermis durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können;	IIb		x
		— werden in allen anderen Fällen der Klasse IIa zugeordnet; hierzu zählen auch Produkte, die vorwiegend zur Beeinflussung der Mikroumgebung einer Wunde bestimmt sind.	IIa		x

Tabelle 13: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Insulinpumpe

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Insulinpumpe	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	5	Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die nicht zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt bestimmt sind oder die zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt der Klasse I bestimmt sind, gehören: — zur Klasse I, wenn sie zur vorübergehenden Anwendung bestimmt sind;	I		x
		— zur Klasse IIa, wenn sie zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIa		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt; in diesen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— zur Klasse IIb, wenn sie zur langzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIb		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt und sie können nicht von der Schleimhaut resorbiert werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die zum Anschluß an ein aktives Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa.	IIa		x
	6	Alle zur vorübergehenden Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte werden der Klasse IIa zugeordnet, es sei denn,	IIa		x
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— es handelt sich um wiederverwendbare chirurgische Instrumente; in diesem Fall werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— die sind speziell zur Verwendung in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind zur Verabreichung von Arzneimitteln über ein Dosiersystem bestimmt, wenn das hierbei verwendete Verfahren unter Berücksichtigung der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x

Tabelle 14: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Insulinpumpe

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Insulinpumpe	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	7	Alle zur kurzzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIa, es sei denn,	IIa		x
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— oder sie sollen speziell in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesem Fall gehören sie zur Klasse III;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle implantierbaren Produkte sowie zur langzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIb, es sei denn,	IIb		x
	8	— sie sollen in die Zähne implantiert werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIa zugeordnet;	IIa		x
		— sie sollen in direktem Kontakt mit dem Herz, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x

Tabelle 15: Klassifizierung für aktive Produkte, Insulinpumpe

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Insulinpumpe	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Aktive Produkte	9	Alle aktiven therapeutischen Produkte, die zur Abgabe oder zum Austausch von Energie bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa,	IIa		x
		es sei denn, die Abgabe oder der Austausch von Energie an den bzw. mit dem menschlichen Körper kann unter Berücksichtigung der Art, der Dichte und des Körperteils, an dem die Energie angewandt wird, aufgrund der Merkmale des Produkts eine potentielle Gefährdung darstellen; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, die Leistung von aktiven therapeutischen Produkten der Klasse IIb zu steuern oder zu kontrollieren oder die Leistung dieser Produkte direkt zu beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	10	Alle aktiven diagnostischen Produkte gehören zur Klasse IIa, — wenn sie dazu bestimmt sind, Energie abzugeben, die vom menschlichen Körper absorbiert wird — mit Ausnahme von Produkten, deren Funktion es ist, den Körper des Patienten im sichtbaren Spektralbereich auszuleuchten;	IIa		x
		— wenn sie zur In-vivo-Darstellung der Verteilung von Radiopharmaka bestimmt sind;	IIa		x
		— wenn sie dazu bestimmt sind, eine direkte Diagnose oder Kontrolle von vitalen Körperfunktionen zu ermöglichen,	IIa		x
		es sei denn, sie sind speziell für die Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern bestimmt, bei denen die Art der Änderung zu einer unmittelbaren Gefahr für den Patienten führen könnte, z. B. Änderung der Herzfunktion, der Atmung oder der Aktivität des zentralen Nervensystems; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Aktive Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung sowie für die radiologische Diagnostik oder die radiologische Therapie bestimmt sind, einschließlich Produkte, die solche Produkte steuern oder kontrollieren oder die deren Leistung unmittelbar beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	11	Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder andere Stoffe an den Körper abzugeben und/oder aus dem Körper zu entfernen, werden der Klasse IIa zugeordnet,	IIa	x	
		es sei denn, daß die Vorgehensweise — unter Berücksichtigung der Art der betreffenden Stoffe, des betreffenden Körperteils und der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb	x	
	12	Alle anderen aktiven Produkte werden der Klasse I zugeordnet.	I		x

Tabelle 16: Klassifizierung „Besondere Regeln“ und höchst-gefundene Konformitätsklasse , Insulinpumpe

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Insulinpumpe	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Besondere Regeln	13	Alle Produkte, zu deren Bestandteilen ein Stoff gehört, der bei besonderer Verwendung als Arzneimittel im Sinne des Artikels 1 der Richtlinie 2001/83/EG angesehen werden kann und der ergänzend zur Wirkung der Produkte auf den menschlichen Körper einwirken kann, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
		Alle Produkte, die als festen Bestandteil ein Derivat aus menschlichem Blut enthalten, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
	14	Alle Produkte, die zur Empfängnisverhütung oder zum Schutz vor der Übertragung von sexuell übertragbaren Krankheiten eingesetzt werden sollen, werden der Klasse IIb zugeordnet,	IIb		x
		es sei denn, es handelt sich um implantierbare Produkte oder um invasive Produkte zur langzeitigen Anwendung; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x
	15	Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren, Reinigen, Abspülen oder gegebenenfalls Hydratisieren von Kontaktlinsen bestimmt sind, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren von Produkten bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Es sei denn, sie sind speziell dazu bestimmt, invasive Produkte zu desinfizieren; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet. Diese Regel gilt nicht für Produkte, die zur Reinigung von anderen Produkten als Kontaktlinsen durch physikalische Einwirkung bestimmt sind.	IIb		x
	16	Produkte, die speziell für die Aufzeichnung von Röntgendiagnosebildern bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	17	Alle Produkte, die unter Verwendung von abgetöteten tierischen Geweben oder Folgeerzeugnissen hergestellt wurden, werden der Klasse III zugeordnet, es sei denn, diese Produkte sind dazu bestimmt, nur mit unversehrter Haut in Berührung zu kommen.	III		x
	18	Abweichend von anderen Regeln werden Blutbeutel der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
				Insulinpumpe	
Höchste Bewertung der Einzelteile				IIb	

Auch für die Insulinpumpe gilt als erste zutreffende Klassifizierungsregel die Regel 1 für nichtinvasive Produkte:

Alle nicht invasiven Produkte gehören zur Klasse I, es sei denn, es findet eine der folgenden Regeln Anwendung. (Anm.: Regel 2-4)

Nachdem bei den nichtinvasiven Produkten keine weitere Regel (2-4) zutrifft, gilt für die Insulinpumpe nach Durchsicht dieser vier Regeln bis auf weiteres, die Konformitätsklasse I. Wie zu erwarten, ist keine der Regeln für invasive Produkte (Regel 5-8) zutreffend. Somit bleiben die Tabellen 13 und 14 (S.98, 99) leer bzw. werden die entsprechenden Regeln mit „nicht zutreffend“ bewertet. Als zusätzliche Regeln für aktive Medizinprodukte gelten die Regeln 9-12. Das weitere Durcharbeiten dieser Regeln zeigt, dass hier erst einmal Unterpunkt 1 von Regel 11 zutrifft

Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder andere Stoffe an den Körper abzugeben und/oder aus dem Körper zu entfernen, werden der Klasse IIa zugeordnet,

Die Insulinpumpe gibt ein Arzneimittel (Medikament bzw. Hormon) an den Körper ab. Daher kann die Konformitätsklasse nach Bewertung dieses Unterpunktes von Regel 11, mit IIa angegeben werden.

Als letzter Punkt bei der Insulinpumpe, trifft Unterpunkt 2 von Regel 11 zu

...es sei denn, dass die Vorgehensweise — unter Berücksichtigung der Art der betreffenden Stoffe, des betreffenden Körperteils und der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.

Nachdem Insulin ein Hormon ist, welches den Blutzuckerspiegel senken kann, könnte es bei einer zu hohen Dosierung zu einer –zuvor bereits genannten- „Hypoglykämie“ kommen. Wie bereits erwähnt, können Diabetiker durch eine Unterzuckerung bewusstlos werden. Neben den möglichen Gefahren, die aus einer plötzlichen Bewusstlosigkeit heraus entstehen können (siehe auch Text S.96), benötigen sie dann auch rasche fachliche Hilfe.

Aufgrund dieser in Regel 11 sogenannten „potentiellen Gefährdung“, wird die Insulinpumpe in die höchst-gefundene Konformitätsklasse als Medizinprodukt der Klasse IIb eingestuft.

5.3.2 Klassifikation des zukünftigen *I-Kath*-CLGC-Systems

Bei der Klassifikation eines medizinischen Systems, werden die einzelnen Systemteile zuerst separat bewertet bzw. klassifiziert. Anschließend wird das Gesamt-System klassifiziert. Dabei wird diesem jene Klasse zugeteilt, die das höchstklassifizierte Systemteil erhalten hat. Gemäß Punkt 2.3 der Anwendungsregeln in Anhang IX MDD[111] wird Software, die ein Produkt steuert oder dessen Anwendung beeinflusst, automatisch derselben Klasse zugerechnet wie das Produkt.

Aus den jeweils höchst-gefundenen Klassen (Tabellen 11 und 16) geht hervor, dass die beiden Systemteile Sensoreinheit und Insulinpumpe, mit derselben Klasse bewertet wurden. Beide wurden als Produkte der Konformitätsklasse IIb eingestuft.

Damit ist auch das zukünftige *I-Kath*-CLGC-Systems ein Medizinprodukt der Klasse IIb.

5.3.2.1 Klassifikation des Zubehörs: Infusionsset

Wie in der Aufgabenstellung erwähnt, wird das Infusionsset als Zubehör separat klassifiziert. Das Infusionsset besteht aus einem Infusionsschlauch und einer Kanüle, auf der die glukosesensitive Schicht aufgebracht ist. Bei der betreffenden Schicht handelt es sich um einen Lumineszenzindikator, welcher auf Änderungen des Analyten, mit Änderung zumindest einer optischen Eigenschaft reagiert. Es handelt sich dabei um kein Arzneimittel (siehe auch Punkte 1-13 Patentbeschreibung[110]). Das Infusionsset dient beim zukünftigen *I-Kath*-CLGC-System einerseits, der Zufuhr von Medikamenten oder Hormonen (Insulin) zum Patient oder andererseits, der Abfuhr von Wundsekret oder interstitieller Flüssigkeit vom Patient. Zudem ist die aufgebrachte Lumineszenzindikator-Schicht zur transkutanen Messung der Glukosekonzentration notwendig. Aus dem Grund wird die Kanüle mit aufgebrachtem Lumineszenzindikator ausschließlich zusammen mit dem Infusionsschlauch verwendet. Das kann z. B. bereits durch eine entsprechende Produktfertigung geschehen.

Die Kontaktdauer liegt beim Infusionsset -wie bereits erwähnt- zwischen 1 bis 7 Tagen. Somit ist diese auch hier als „kurzfristig“ einzustufen, als Kontaktart gilt „invasiv“. Im bestimmungsgemäßen Gebrauch, wird das Infusionsset mit der Sensoreinheit und z. B. einer Insulinpumpe verbunden. Die Bewertung der Klassifizierungsregeln erfolgte in den Tabellen 17-21 (S.104-108).

Tabelle 17: Klassifizierung für nichtinvasive Produkte, Zubehör: Infusionsset

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Infusionsset	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Nichtinvasive Produkte	1	Alle nicht invasiven Produkte gehören zur Klasse I, es sei denn, es findet eine der folgenden Regeln Anwendung.	I		x
	2	Alle nicht invasiven Produkte für die Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten oder -geweben, Flüssigkeiten oder Gasen zum Zwecke einer Perfusion, Verabreichung oder Einleitung in den Körper gehören zur Klasse IIa, — wenn sie mit einem aktiven medizintechnischen Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse verbunden werden können;	IIa		x
		— wenn sie für die Aufbewahrung oder Durchleitung von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten oder für die Aufbewahrung von Organen, Organteilen oder Körpergeweben eingesetzt werden;	IIa		x
		in allen anderen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet.	I		x
	3	Alle nicht invasiven Produkte zur Veränderung der biologischen oder chemischen Zusammensetzung des Blutes, anderer Körperflüssigkeiten oder Flüssigkeiten, die in den Körper perfundiert werden sollen, gehören zur Klasse IIb,	IIb		x
		es sei denn, die Behandlung besteht aus einer Filtration, Zentrifugierung oder dem Austausch von Gasen oder Wärme. In diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	4	Alle nicht invasiven Produkte, die mit verletzter Haut in Berührung kommen, — werden der Klasse I zugeordnet, wenn sie als mechanische Barriere oder zur Kompression oder zur Absorption von Exsudaten eingesetzt werden;	I		x
		— werden der Klasse IIb zugeordnet, wenn sie vorwiegend bei Wunden eingesetzt werden, bei denen die Dermis durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können;	IIb		x
		— werden in allen anderen Fällen der Klasse IIa zugeordnet; hierzu zählen auch Produkte, die vorwiegend zur Beeinflussung der Mikroumgebung einer Wunde bestimmt sind.	IIa		x

Tabelle 18: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 1, Zubehör: Infusionsset

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Infusionsset	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	5	Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die nicht zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt bestimmt sind oder die zum Anschluss an ein aktives Medizinprodukt der Klasse I bestimmt sind, gehören: — zur Klasse I, wenn sie zur vorübergehenden Anwendung bestimmt sind;	I		x
		— zur Klasse IIa, wenn sie zur kurzzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIa		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt; in diesen Fällen werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— zur Klasse IIb, wenn sie zur langzeitigen Anwendung bestimmt sind,	IIb		x
		es sei denn, sie werden in der Mundhöhle bis zum Rachen, im Gehörgang bis zum Trommelfell oder in der Nasenhöhle eingesetzt und sie können nicht von der Schleimhaut resorbiert werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Alle invasiven Produkte im Zusammenhang mit Körperöffnungen — außer chirurgisch-invasive Produkte —, die zum Anschluß an ein aktives Produkt der Klasse IIa oder einer höheren Klasse bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa.	IIa		x
	6	Alle zur vorübergehenden Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte werden der Klasse IIa zugeordnet, es sei denn,	IIa		x
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— es handelt sich um wiederverwendbare chirurgische Instrumente; in diesem Fall werden sie der Klasse I zugeordnet;	I		x
		— die sind speziell zur Verwendung in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind zur Verabreichung von Arzneimitteln über ein Dosiersystem bestimmt, wenn das hierbei verwendete Verfahren unter Berücksichtigung der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x

Tabelle 19: Klassifizierung für invasive Produkte Teil 2, Zubehör: Infusionsset

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Infusionsset	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Invasive Produkte	7	Alle zur kurzzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIa, es sei denn,	IIa	x	
		— sie sind speziell zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislaufsystem in direktem Kontakt mit diesen Körperteilen bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— oder sie sollen speziell in direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesem Fall gehören sie zur Klasse III;	III		x
		— sie sind zur Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung bestimmt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet;	IIb		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	8	Alle implantierbaren Produkte sowie zur langzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIb, es sei denn,	IIb		x
		— sie sollen in die Zähne implantiert werden; in diesem Fall werden sie der Klasse IIa zugeordnet;	IIa		x
		— sie sollen in direktem Kontakt mit dem Herz, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sind dazu bestimmt, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet;	III		x
		— sie sollen im Körper eine chemische Veränderung erfahren — mit Ausnahme solcher Produkte, die in die Zähne implantiert werden sollen —, oder sie sollen Arzneimittel abgeben; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x

Tabelle 20: Klassifizierung für aktive Produkte, Zubehör: Infusionsset

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Infusionsset	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Aktive Produkte	9	Alle aktiven therapeutischen Produkte, die zur Abgabe oder zum Austausch von Energie bestimmt sind, gehören zur Klasse IIa,	IIa		x
		es sei denn, die Abgabe oder der Austausch von Energie an den bzw. mit dem menschlichen Körper kann unter Berücksichtigung der Art, der Dichte und des Körperteils, an dem die Energie angewandt wird, aufgrund der Merkmale des Produkts eine potentielle Gefährdung darstellen; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, die Leistung von aktiven therapeutischen Produkten der Klasse IIb zu steuern oder zu kontrollieren oder die Leistung dieser Produkte direkt zu beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	10	Alle aktiven diagnostischen Produkte gehören zur Klasse IIa, — wenn sie dazu bestimmt sind, Energie abzugeben, die vom menschlichen Körper absorbiert wird — mit Ausnahme von Produkten, deren Funktion es ist, den Körper des Patienten im sichtbaren Spektralbereich auszuleuchten;	IIa		x
		— wenn sie zur In-vivo-Darstellung der Verteilung von Radiopharmaka bestimmt sind;	IIa		x
		— wenn sie dazu bestimmt sind, eine direkte Diagnose oder Kontrolle von vitalen Körperfunktionen zu ermöglichen,	IIa		x
		es sei denn, sie sind speziell für die Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern bestimmt, bei denen die Art der Änderung zu einer unmittelbaren Gefahr für den Patienten führen könnte, z. B. Änderung der Herzfunktion, der Atmung oder der Aktivität des zentralen Nervensystems; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Aktive Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung sowie für die radiologische Diagnostik oder die radiologische Therapie bestimmt sind, einschließlich Produkte, die solche Produkte steuern oder kontrollieren oder die deren Leistung unmittelbar beeinflussen, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	11	Alle aktiven Produkte, die dazu bestimmt sind, Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder andere Stoffe an den Körper abzugeben und/oder aus dem Körper zu entfernen, werden der Klasse IIa zugeordnet,	IIa		x
		es sei denn, daß die Vorgehensweise — unter Berücksichtigung der Art der betreffenden Stoffe, des betreffenden Körperteils und der Art der Anwendung eine potentielle Gefährdung darstellt; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
	12	Alle anderen aktiven Produkte werden der Klasse I zugeordnet.	I		x

Tabelle 21: Klassifizierung „Besondere Regeln“ und höchst-gefundene Konformitätsklasse, Zubehör: Infusionsset

Gruppe	Regel-Nr.:	Beschreibung laut Anhang IX MDD[111]	Klasse	Infusionsset	
				Zutreffend?	
				Ja	Nein
Besondere Regeln	13	Alle Produkte, zu deren Bestandteilen ein Stoff gehört, der bei gesonderter Verwendung als Arzneimittel im Sinne des Artikels 1 der Richtlinie 2001/83/EG angesehen werden kann und der ergänzend zur Wirkung der Produkte auf den menschlichen Körper einwirken kann, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
		Alle Produkte, die als festen Bestandteil ein Derivat aus menschlichem Blut enthalten, werden der Klasse III zugeordnet.	III		x
	14	Alle Produkte, die zur Empfängnisverhütung oder zum Schutz vor der Übertragung von sexuell übertragbaren Krankheiten eingesetzt werden sollen, werden der Klasse IIb zugeordnet,	IIb		x
		es sei denn, es handelt sich um implantierbare Produkte oder um invasive Produkte zur langzeitigen Anwendung; in diesem Fall werden sie der Klasse III zugeordnet.	III		x
	15	Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren, Reinigen, Abspülen oder gegebenenfalls Hydratisieren von Kontaktlinsen bestimmt sind, werden der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
		Alle Produkte, die speziell zum Desinfizieren von Produkten bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
		Es sei denn, sie sind speziell dazu bestimmt, invasive Produkte zu desinfizieren; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet. Diese Regel gilt nicht für Produkte, die zur Reinigung von anderen Produkten als Kontaktlinsen durch physikalische Einwirkung bestimmt sind.	IIb		x
	16	Produkte, die speziell für die Aufzeichnung von Röntgendiagnosebildern bestimmt sind, werden der Klasse IIa zugeordnet.	IIa		x
	17	Alle Produkte, die unter Verwendung von abgetöteten tierischen Geweben oder Folgeerzeugnissen hergestellt wurden, werden der Klasse III zugeordnet, es sei denn, diese Produkte sind dazu bestimmt, nur mit unversehrter Haut in Berührung zu kommen.	III		x
	18	Abweichend von anderen Regeln werden Blutbeutel der Klasse IIb zugeordnet.	IIb		x
				Infusionsset	
Höchste Bewertung der Einzelteile				IIb	

Das Infusionsset wird –wie erwähnt- als untrennbare Einheit bewertet. Es ist damit auf jeden Fall invasiv (Regeln 5-8). Regel 5 gilt für natürlich invasive Produkte (Körperöffnungen), Regel 6 nur für vorübergehende chirurgisch invasive Anwendungen. Beide Regeln sind somit für das Infusionsset nicht zutreffend.

Der erste zutreffende Punkt ist daher Unterpunkt 1 von Regel 7

Alle zur kurzzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIa, ...

Somit ergibt sich für das Infusionsset mit der ersten zutreffenden Regel die Konformitätsklasse IIa.

Die weiteren Unterpunkte von Regel 7 sind nicht zutreffend. Regel 8 bezieht sich auf implantierbare Produkte sowie zur langzeitigen Anwendung bestimmte chirurgisch-invasiven Produkte. („langzeitig“ entspricht gemäß Definition 1.1 Anhang IX MDD[111] einer ununterbrochenen Anwendung von mehr als 30 Tagen).

Das Infusionsset ist kein aktives Medizinprodukt, damit sind auch die Regeln 9-12 nicht zutreffend. Die weitere Abarbeitung zeigt, dass auch die „Besondere Regeln“ (Regeln 13-18) nicht zutreffend sind.

Die höchstgefundene Konformitätsklasse für das Infusionsset bleibt damit die Klasse IIa.

5.4 Diskussion

Aufgabe in diesem Teil der Diplomarbeit war es, das *I-Kath*-CLGC-System und das Zubehör (Infusionsset) zu klassifizieren. Wie auch durch die Patentierung gezeigt werden konnte, gibt es weltweit derzeit kein Medizinprodukt wie das *I-Kath*-CLGC-System. Das bedeutet allerdings auch, dass noch keine Produktklassifizierung für ein transportables Closed-Loop-System mit Single-Port-Ansatz vorliegt. Ein derartiges System „ersetzt“ eine Bauchspeicheldrüse und damit ein Organ des menschlichen Körpers und das bedeutet, es wird „langzeitig“ getragen. Gemäß Definition Punkt 1.1 Anhang IX MDD[111], versteht man darunter eine ununterbrochene Anwendung über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen. Bei den bereits erhältlichen Open-Loop-Systemen (z.B. das Paradigm® REAL-Time-System von Medtronic[20]) entscheidet über die tatsächliche Insulinabgabe bzw. deren Dosis, letztendlich noch immer der Patient. Ein Closed-Loop-System kann diese Entscheidung in Zukunft selbstständig treffen.

5.5 Zusammenfassung

Die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Diabetes-Technologie (Insulinpumpen, neue Glukosesensoren und Insuline, Algorithmen, ect.), ermöglichen es, Closed-Loop-Systeme zu entwickeln. Derzeit ist die punktuelle Blutzuckermessung (Spotmessung) und die Insulinverabreichung mittels multipler Injektionen (MDI) Stand der Technik.

Mittlerweile gibt es drei Hersteller, die kontinuierliche Glukosesensoren mit Auswerteeinheiten anbieten. Das Interesse steigt vor allem auch deshalb, da seit einiger Zeit das erste System (Medtronic) am Markt erhältlich ist, bei dem Insulinpumpe und Glukosesensor, kommunizieren können. Das ist bereits ein Schritt in Richtung künstliche Bauchspeicheldrüse. Die Akzeptanz für kontinuierliche Glukosemonitoring-Systeme, ist aufgrund der hohen Preise derzeit allerdings gering. Hier könnte einerseits ein Umdenken der nationalen Gesundheitsdienstleister helfen (werden CGM-Systeme gestützt, muss man weniger für Diabetes-Folgeerkrankungen ausgeben), andererseits könnten Verbesserungen an der Technik (z.B. Single-Port-Ansatz, wiederverwendbare Sensoreinheit) den Preis senken und somit die Akzeptanz erhöhen.

Wie bereits aus dem Titel dieser Diplomarbeit hervorgeht, bestand eine der Hauptaufgaben darin, die Prüfung der Patentierbarkeit eines neuen Systems zur Glukosemessung und Insulinzufuhr durchzuführen. Im Zuge der dabei durchgeführten Patentrecherche zeigte sich, dass es im Bereich Glukosemonitoring bzw. Glukosesensoren eine sehr große Zahl an Patenten gibt. Bereits der erste Suchdurchgang lieferte fast 4500 Patente zu den Begriffen „Glucose“ und „Sensor“. Eines der wichtigsten Kriterien für die Bewertung von Patenten sind die Patentansprüche. Diese stecken das Feld der Erfindung möglichst weiträumig ab, ziehen aber gleichzeitig eindeutige Grenzen zu Mitbewerbern. Aus diesem Grund wurden die mittels diverser Filter vorsortierten Patente am Schluss in einer Bewertungsmatrix dem Hauptanspruch des *I-Kath*-Patentes gegenübergestellt.

Obwohl die Anzahl der Patente bei CGM-Systemen seit Ende der 1980er Jahre nahezu kontinuierlich wächst, wurden am Ende nur vier Patente gefunden, deren Hauptanspruch anschließend als kritisch bewertet wurde. Trotzdem war die in *I-Kath* verwendete Technik eine andere, und aus diesem Grund, konnte im Juni 2009 eine Patentanmeldung erfolgen.

Die Klassifizierung des *I-Kath*-CLGC-System hat ergeben, dass dieses als Medizinprodukt der Klasse IIb eingestuft werden muss. Auf ein aktives invasives Glukosemesssystem treffen Regel 2, 7, 10 und 11 der 18 Klassifizierungsregeln aus Anhang IX der MDD[111] zu.

Wie aus zahlreichen Studien hervorgeht, gibt es für kontinuierlich messende Systeme zur Kontrolle der Blutglukose ebenso wie für Insulinpumpen und kombinierte Systeme, einen vielversprechenden Markt[66,64]. Ein Grund dafür liegt u.a. in der weltweit stark wachsenden Zahl an Diabetikern[7,8,10]. Den Markt teilen sich derzeit die vier größten Anbieter im Diabetes-Care Bereich.

6 Literaturverzeichnis⁵

- [1] [Online] International Diabetes Federation: **Insulin Fact File**
(http://www.idf.org/insulin_fact_file 14.02.2010)
- [2] [Online] Artificial Pancreas, **Biostator**, (<http://www.diabetes-gate.org/forschung/2003/biostator.php> 07.04.2010)
- [3] Roche, Mannheim 2002: **Neue Ansätze zur Diabetesbekämpfung**, (siehe Daten-CD im Anhang)
- [4] [Online] **Bauchspeicheldrüse**, Wikipedia, die freie Enzyklopädie
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Bauchspeicheldr%C3%BCse> 15.07.2009)
- [5] Scherbaum, W. A.: **Psyhyrembel Diabetologie** 2. Auflage, Berlin – New York, de Gruyter Verlag (2006)
- [6] Dörner, K.: **Klinische Chemie und Hämatologie** 6. Auflage, Stuttgart – New York, Thieme Verlag (2006), (Anm.: Online als Google-Book)
- [7] [Online] World Health Organization, WHO, **Fact Sheet Diabetes**
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> 02.07.2009)
- [8] [Online] American Diabetes Assciation (ADA), Diabetes Journal January: **The Expert Committee** (siehe Daten-CD im Anhang)
- [9] Janka, H.-U.: **Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen** in Schatz, H.: **Diabetologie Kompakt** 4. Erweiterte Auflage, Stuttgart – New York, Thieme Verlag (2006)
- [10] [Online] International Diabetes Federation: **Diabetes Atlas**
(<http://www.diabetesatlas.com/content/background-papers-pdf> 16.02.2010)
- [11] [Online] **World Diabetes Day**, (<http://www.worlddiabetesday.org/> 09.07.2009)

⁵ Anmerkung: Besonders lange URL-Adressen wurden mithilfe von www.linkpin.de gekürzt!

- [12] [Online] **Entwicklungsland**, Wikipedia, die freie Enzyklopädie, (<http://de.wikipedia.org/wiki/Entwicklungsland> 07.07.2009)
- [13] Martin, S., Schloot, N.C., Kolb, H.: **Immunpathogenese, Immunintervention und Immunprävention** in Schatz, H.: **Diabetologie Kompakt 4**. Erweiterte Auflage, Stuttgart – New York, Thieme Verlag (2006)
- [14] [Online] International Diabetes Federation: **Types of Diabetes** (<http://www.idf.org/node/1052?unode=3B9689B0-C026-2FD3-879219B2881892E7>, 20.07.2009)
- [15] Österreichische Diabetesgesellschaft, Leitlinien Behandlung Typ-2 Diabetes modifiziert 2009 (siehe Anhang)
- [16] Martin, S., et.al.: **Diabetologe 2009**, online publiziert im Springer Medizin Verlag, 28.08.2009 (siehe Daten-CD im Anhang)
- [17] Hien, P., Böhm, B.: **Diabetes-Handbuch** 5. Auflage, Heidelberg, Springer Verlag (2007)
- [18] Schatz, H.: **Diabetologie kompakt 4**. Erweiterte Auflage, Stuttgart – New York, Thieme Verlag (2006)
- [19] [Online] Abbot, **FreeStyle Lite**[®] (http://www.abbott-diabetes-care.at/freestyle_lite.html 23.09.2009)
- [20] [Online] Metronic, **Paradigm**[®] und **Guardian**[®] REAL-Time Systeme, (<http://www.minimed.com/products/guardian/>
<http://www.minimed.com/products/insulinpumps/index.html> 13.09.2009)
- [21] [Online] DexCom **Seven**[®]+**Plus**, (<http://www.dexcom.com/200-dexcom-products.aspx> 13.09.2009)

- [22] [Online] Abbott **FreeStyle Navigator**,
(<http://www.abbottdiabetescare.co.uk/inspired-products/freestyle-navigator>
13.09.2009)
- [23] [Online] **Roche Geschäftsbericht 2008**, (<http://www.roche.com/de/gb08d05.pdf>
21.09.2009), (siehe Daten-CD im Anhang)
- [24] [Online] **Broteinheit**, Wikipedia, die freie Enzyklopädie,
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Broteinheit> 29.09.2009)
- [25] [Online] **Insulintherapie**, Wikipedia, die freie Enzyklopädie,
(http://de.wikipedia.org/wiki/Insulintherapie#Intensivierte_konventionelle_Insulin_therapie_.28ICT.29 29.09.2009)
- [26] [Online] LillyDiabetes, (<http://www.lillydiabetes.com/Pages/index.aspx>
20.10.2010)
- [27] [Online] Novonordisk, (<http://novonordisk.com/> 20.10.2010)
- [28] [Online] **Swisspumpers**
(http://www.swisspumpers.ch/index.php?option=com_content&task=view&id=216&Itemid=203 7.10.2009)
- [29] [Online] **Diabetes Ambulanz Graz**, Kursangebot:
(<http://www.diabetesambulanz.at/schulung/index.htm> 2.10.2009)
- [30] [Online] International Diabetes Federation, **Search: Arteriosclerosis**,
(http://www.idf.org/webdata/docs/Diabetes_meta_syndrome.pdf 21.07.2009)
- [31] Boston University News: **Artificial Pancreas System** (siehe Daten-CD im Anhang)
- [32] Regittnig W. et al.; **Glucose levels at the site of subcutaneous insulin administration and their relationship to plasma levels**. Diabetes Care, April 2010; Issue 33(4): 833-8.

- [33] Regittnig W. et al.; *Use of the site of subcutaneous insulin administration for the measurement of glucose in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care, March 2010; Issue 33(3): 595-601.
- [34] [Online] **OmniPod Patch-Pumpe** (<http://www.myomnipod.com/about-omnipod/system-overview/> 17.02.2010)
- [35] Patent Nr.: **WO2010013264 A1, JP2009078173 A, US2008269580 A1** u.a. (siehe Daten-CD im Anhang)
- [36] [Online] Mendosa.com, Living with diabetes: *The GlucoWatch Biographer*, (<http://www.mendosa.com/glucowatch.htm> 19.10.2010)
- [37] [Online] **Selbstmessung der Blutglukose** (<http://www.springerlink.com/content/x632526621207j11/> online publiziert bei Springer Verlag 10.02.2010)
- [38] [Online] Bayer HealthCare, **Subsite Contour®USB** (<http://www.bayercontourusb.com/> 18.02.2010)
- [39] [Online] **Abbott Diabetes Care** (http://www.abbottdiabetescare.com/adc_dotcom/url/home/en_US 18.02.2010)
- [40] [Online] **Sooil Development Co. Ltd.**, Korea (<http://sooil.com/NEW/eng/main.htm> 18.02.2010)
- [41] [Online] **DexCom Inc.** (<http://www.dexcom.com/> 13.02.2010)
- [42] [Online] **Medtronic Diabetes** (<http://www.minimed.com/> 10.01.2010)
- [43] [Online] **FDA: US Food and Drug Administration** (<http://www.fda.gov/> 18.02.2010)
- [44] [Online] International Diabetes Federation (IDF), *Treatment for Diabetes* (<http://www.idf.org/treatment-diabetes> 22.04.2010)

- [45] [Online] International Diabetes Federation, **Prevalence 2030:**
(<http://www.diabetesatlas.org/content/prevalence-estimates-diabetes-mellitus-dm-2030> 21.02.2010)
- [46] [Online] Center for Disease Control and Prevention (<http://cdc.gov/diabetes/>
20.10.2010)
- [47] Hughes, M.D., *Enterprise Analysis Corporation: The Business of Self-Monitoring of Blood Glucose: A Market Profile* (Journal of Diabetes Science and Technology, Vol.3, Issue 5, September 2009, siehe Daten-CD im Anhang)
- [48] Arani, M.: Frost & Sullivan, Healthcare & Life Science "Vital Signs", **Patient Monitoring** (19 November 2007, siehe Daten-CD im Anhang)
- [49] [Online] **Juvenile Diabetes Research Foundation Canada** (<http://www.idrf.ca>
Factsheets Type 1 Diabetes, Mai 2009)
- [50] [Online] Online Versandapotheke **Medpex** (<http://www.medpex.de/diabetes/>
22.02.2010)
- [51] [Online] American Diabetes Association, **Diabetes Care Vol.23**
(<http://care.diabetesjournals.org/content/23/4/477.abstract> 23.02.2010)
- [52] [Online] Institute for Clinical Evaluation Sciences, ICES, **At A Glance**
(http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site_id=1&org_id=31&morg_id=0&gsec_id=0&item_id=5951 23.02.2010)
- [53] [Online] **CMAJ Research**, Blood glucose test strips: option to reduce usage
(<http://linkpin.de/1o7zur> 23.02.2010)
- [54] [Online] Roche Diagnostics (<http://www.roche.com/products/product-list.htm?type=diseases&id=8> 25.09.2010)

- [55] [Online] LifeScan, Inc. (seit 1986 eine Johnson & Johnson Company),
(<http://www.lifescan.com/products/;jsessionid=1TP5LH1IXE44SCQPCAMFRZAKB2IIWTT1> 25.09.2010)
- [56] [Online] Bayer Diabetes Care, (<http://www.bayerdiabetes.com/> 25.09.2010)
- [57] [Online] Abbott Diabetes Care,
(http://www.abbottdiabetescare.com/adc_dotcom/url/home/en_US 25.10.2010)
- [58] Piper, B., Head Roche Diabetes Care: **Renewed portfolio for growth** (Präsentation Kopenhagen, 15. September 2006, siehe Daten-CD im Anhang)
- [59] [Online] HomeCare: **Medtronic to Buy MiniMed for \$3.7 Billion, 1.July 2001**
(http://homecaremag.com/mag/medical_medtronic_buy_minimed/ 21.10.2010)
- [60] Newman, J.D., Turner, A.P.F.: Elsevier Review **Home blood glucose biosensors: a commercial perspective** (18 Jänner 2005, siehe Daten-CD im Anhang)
- [61] HSBC Global Research, Healthcare US Equipment & Supplies, **Medtronic, Diabetes: Sizing the market for real-time, continuous blood glucose monitors from MDT, DXCM, and ABT**, 22.June 2006 (siehe Daten-CD im Anhang)
- [62] [Online] Children with Diabetes, **Continuous Glucose Sensors**
(<http://www.childrenwithdiabetes.com/continuous.htm> 23.02.2010)
- [63] [Online] Bruttomessa, D.: **Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy**, February 2009, (PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172576> 20.10.2010)
- [64] HSBC Global Research, Healthcare US Equipment & Supplies, **Diabetes, Proprietary survey on insulin pumps and continuous blood glucose monitoring**, 29.November 2005 (siehe Daten-CD im Anhang)

- [65] [Online] Walmart ReliOn, (http://www.walmart.com/search/search-ng.do?search_query=ReliOn&ic=48_0&Find=Find&search_constraint=0
10.11.2010)
- [66] HSBC Global Research, Healthcare US Equipment & Supplies, **MTD, DXCM, Takeaways from the ADA conference and our proprietary June diabetes survey**, 3.July 2007 (siehe Daten-CD im Anhang)
- [67] [Online] DiaShop.de powered by DiabeticExpress
(http://www.diashop.de/category183_185/product824/product_info.html
10.11.2010)
- [68] [Online] International Diabetes Federation (IDF), **About Insulin**
(<http://www.idf.org/about-insulin> 22.04.2010)
- [69] Sonn, H., Pawloy, P., Alge, D.: **Patentwissen leicht gemacht** 3. Auflage 2005, Verlag Redline Wirtschaft
- [70] Dybdahl, L.: **Europäisches Patentrecht** 2. Auflage 2004, Heymanns Verlag KG, Köln – Berlin - München
- [71] **Österreichisches Patentgesetz 1970** (BGBl. 1970/259 idF BGBl. I 2009/135 (PatG))
- [72] [Online] Europäisches Patentamt: **Richtlinien für die Prüfung im EPA** PDF
(http://www.epo.org/patents/law/legal-texts/html/guix/d/c_iii_1.htm
25.07.2010)
- [73] [Online] World Intellectual Property Organization (WIPO), **PCT Contracting States (14. January 2010)** PDF,
(http://www.wipo.int/pct/guide/en/gdvol1/annexes/annexa/ax_a.pdf 26.07.2010)
- [74] Österreichisches Patentamt: **Informationsblatt Gebühren** (Version 1.Juli 2010)

- [75] Zawodsky, R.: **Erfindungsschutz Anmeldeverfahren** Patentrecherche Seminar
11. März 2009, Österreichisches Patentamt Wien
- [76] [Online] World Intellectual Property Organization (WIPO), **FAQs**
(http://www.wipo.int/patentscope/en/patents_faq.html#patent 25.07.2010)
- [77] Österreichisches Patentamt: **Jahres- und Erneuerungsgebühren ab 1. Jänner 2010**
- [78] [Online] **Europatent GmbH + Co. OHG**, Moosstrasse 16, D-82319 Starnberg;
(<http://linkpin.de/wmgcti> 23.07.2010)
- [79] [Online] Google Books: Corsten, H., Reiß, M.: **Betriebswirtschaftslehre, Volume 2**
4. Auflage 2008, Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, München
(<http://linkpin.de/mtiv8d> 28.07.2010)
- [80] Europäisches Patentamt, Jahresbericht 2009; **Annual Report 2009** PDF-Download
- [81] [Online] **Espacenet** Suchabfrage Datenbank (Titel/Abstrakt: Diabetes,
Prioritätsdatum: 2009, IPC: A61) (<http://linkpin.de/790ed4> 24.07.2010)
- [82] **Journal of Diabetes Science Technology** 2008; 2(6); p971-976 (siehe Daten-CD im
Anhang)
- [83] Bendl, E., Weber, G.: **Patentrecherche und Internet** 3. Auflage 2008, Carl
Heymanns Verlag GmbH Köln
- [84] [Online] **Paretoprinzip**, Wikipedia, die freie Enzyklopädie,
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Paretoprinzip> 3.08.2010)
- [85] [Online] Patent Simple, **Conducting a Patentability Search**,
(<http://www.patentsimple.com/patentabilitysearch.htm> 1.08.2010)
- [86] [Online] Österreichisches Patentamt, **Richtlinien für die Prüfung von
Patentanmeldungen** PDF,
(http://www.patentamt.at/Media/Richtlinien_Patent_01042008.pdf 6.08.2010)

- [87] [Online] **Espacenet**, Europäische Patent Organisation
(<http://www.espacenet.com/access/index.en.htm> 26.02.2010)
- [88] [Online] **US Patent und Markenamt**, USPTO
(<http://www.uspto.gov/patents/process/search/index.jsp> 26.02.2010)
- [89] [Online] Patentscope®, **World Intellectual Property Organization**, WIPO
(<http://www.wipo.int/pctdb/en/> 26.02.2010)
- [90] [Online] **Google Patent-Search Beta** (<http://www.google.com/patents>
15.03.2010)
- [91] [Online] **Europäisches Patentamt**, EPO, (http://www.epo.org/index_de.html
[15.03.2010](http://www.epo.org/index_de.html))
- [92] [Online] TU-Graz, Forschungs- und Technologie-Haus, Technologieverwertung,
Recherche,(http://portal.tugraz.at/portal/page/portal/FTH/Technologieverwertung/Recherche_de 28.07.2010)
- [93] [Online] WIPO, World Intellectual Property Indicators 2009 PDF,
(http://www.wipo.int/export/sites/www/ipstats/en/statistics/patents/pdf/wipo_public_941.pdf 16.04.2010)
- [94] [Online] Wikipedia, die freie Enzyklopädie, **Entwicklungsland**,
(http://de.wikipedia.org/wiki/Entwicklungsland#Industriestaaten_und_Nicht-Industriestaaten 28.07.2010)
- [95] [Online] WIPO, **Patent Information Services for Developing Countries**,
(http://www.wipo.int/patentscope/en/data/developing_countries.html
15.08.2010)
- [96] [Online] Europäisches Patentamt, Rechtsdatenbank INPADOC,
(<http://www.epo.org/patents/patent-information/raw-data.html> 20.07.2010)

- [97] [Online] Österreichisches Patentamt, *Expressrecherche 4 Wochen*,
(http://www.patentamt.at/Beratung/Recherche_und_Produkte/Patentrecherche/Expressrecherche_4_Wochen/ 26.02.2010)
- [98] [Online] *Österr. Patentamt* via Espacenet (<http://at.espacenet.com/> 26.02.2010)
- [99] [Online] Deutsches Patent- und Markenamt, *DEPATISnet*
(<http://depatismet.dpma.de/DepatisNet/depatismet?window=1&space=menu&content=index&action=recherche> 26.02.2010)
- [100] [Online] Espacenet, *Fair use charter for espacenet and OPS*,
(http://ep.espacenet.com/?locale=en_EP&view=fairusecharter 1.08.2010)
- [101] [Online] *Eidologic GmbH*, Im Reitwinkel 61, D-45661 Recklinghausen,
(<http://www.eidologic.com> 12.08.2010)
- [102] [Online] *IPR Systems UG*, Pascalstraße 10, 10587 Berlin,
(<http://www.patentexplorer.de> 2.08.2010)
- [103] [Online] *SIP-GmbH* (Software for Intellectual Property), Gewerbering 14a, D-83607 Holzkirchen (<http://www.patentfamily.de> 2.08.2010)
- [104] [Online] WIPO, *International Patent Classification*
(<http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipc8/?lang=en> 17.03.2010)
- [105] [Online] WIPO, *Simplified Revision and Publication of the IPC*
(http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/simplification/simplification_revision_publication.html 17.03.2010)
- [106] Lakowicz, J.L.: University of Maryland Baltimore County, Patent Nr.:
WO9636275A1 (siehe Daten-CD im Anhang)
- [107] Mastrototaro, J.J., Van Antwerp, P.: Medtronic Minimed, Patent Nr.:
US6319540B1 (siehe Daten-CD im Anhang)

- [108] Lastovich, A., Hartsell, J.: Becton, Dickinson & Company, Patent Nr.: **US2008275318A1** (siehe Daten-CD im Anhang)
- [109] Wagner, W.: Patent Nr.: **EP0221005A2** (siehe Anhang)
- [110] Köhler, H., Klimant, I.: Joanneum Research Forschungs-GesmbH, Technische Universität Graz, Patent Nr: **AT507659B1**
- [111] [Online] Europäische Union, Eur-Lex, **Richtlinie 93/42/EWG:2007**, (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:DE:HTML> 9.11.2010)
- [112] [Online] Bundeskanzleramt: Rechtsinformationssystem RIS: **Bundesgesetz betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)**, (aktuelle Fassung nach Änderung BGBL.143, <http://linkpin.de/z3yr7u> 18.01.2010)
- [113] [Online] Europäische Union, Eur-Lex, **Richtlinie 90/385/EWG:2007**, (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0385:DE:HTML> 9.11.2010)
- [114] [Online] Europäische Union, Eur-Lex, **Richtlinie 98/79/EG:2009**, (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31998L0079:de:HTML> 9.11.2010)
- [115] [Online] Europäische Kommission, **Leitfaden für die Umsetzung der nach dem neuen Konzept und dem Gesamtkonzept verfassten Richtlinien**, Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, 2000, (http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/files/blue-guide/guidepublic_de.pdf 15.02.2011)
- [116] Leitgeb, N.: **Sicherheit von Medizingeräten Recht – Risiko – Chancen**, SpringerWienNewYork, Springer-Verlag/Wien 2010

- [117] [Online] Europäische Kommission, DG Health and Consumer: **MEDDEV 2.4/1 Rev.9, June 2010**, (<http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/guidelines/> 14.01.2011)
- [118] [Online] OmniPod, **Patch-Pumpe**, (<http://www.myomnipod.com/about-omnipod/> 15.01.2011)

7 Anhang

- Daten CD