

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-500163
(P2004-500163A)

(43) 公表日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 B 5/00
A 6 1 B 10/00

F I

A 6 1 B 5/00 1 O 1 K
A 6 1 B 10/00 U

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2001-532659 (P2001-532659)
(86) (22) 出願日 平成12年8月30日 (2000. 8. 30)
(85) 翻訳文提出日 平成14年4月18日 (2002. 4. 18)
(86) 国際出願番号 PCT/US2000/040785
(87) 国際公開番号 W02001/030236
(87) 国際公開日 平成13年5月3日 (2001. 5. 3)
(31) 優先権主張番号 09/427, 178
(32) 優先日 平成11年10月25日 (1999. 10. 25)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

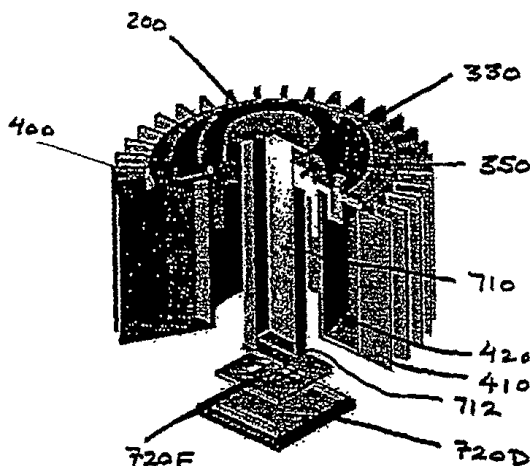
(71) 出願人 502062548
オブテイスカン・バイオメディカル・コー
ポレーション
アメリカ合衆国カリフォルニア州9450
1アラメダ・アトランティックアベニュー
1105・スイート101
(74) 代理人 100060782
弁理士 小田島 平吉
(72) 発明者 ブレイグ, ジェイムズ・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州9461
1ビードモント・マウンテン280
(72) 発明者 スターリング, バーンハード・ピー
アメリカ合衆国カリフォルニア州9452
6ダンビル・エルピントロード882

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体非侵襲性熱サイクリング分光計

(57) 【要約】

標本組織からの熱勾配スペクトルを非侵襲的に作りかつ獲得するための固体装置である。この装置は、赤外線透過の層状ウインドウ組立体 (200)、及び標本組織 (350) に熱勾配を誘発させるための要素を備える。更に、標本組織内に一時的な温度勾配が進行したとき組織から出る赤外線エミッションを検出するための赤外線放射検出器 (720) も提供される。センサーは、検出された赤外線エミッションに比例した出力信号を提供する。誘発された一時的な温度勾配が標本組織内に進行したとき、赤外線放射検出器から受信した出力信号をサンプリングするために、データ獲得要素が設けられる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

標本組織内の解析物の濃度を決定するための装置であって、
赤外線放射検出器組立体、
前記赤外線放射検出器組立体と機能的に組み合っている赤外線透過ウインドウ、及び
前記標本組織内の温度勾配を誘発させるための冷却要素手段であって、前記ウインドウと
機能的に組み合っている前記冷却要素手段
を備えた装置。

【請求項 2】

前記ウインドウ及び前記加熱要素と機能的に組み合っている冷却要素手段を更に備える請
求項 1 の装置。 10

【請求項 3】

前記装置が、前記冷却要素及び前記加熱要素と機能的に組み合っている断熱要素を備える
請求項 2 の装置。

【請求項 4】

前記加熱要素、前記冷却要素手段、及び前記断熱要素の各が赤外線透過要素である請求項
3 の装置。

【請求項 5】

前記赤外線透過ウインドウが層状ウインドウであり、更に前記加熱要素と前記断熱要素と
の各が前記層状ウインドウの層よりなる請求項 4 の装置。 20

【請求項 6】

前記断熱要素が、前記層状ウインドウの層よりなる請求項 4 の装置。

【請求項 7】

前記加熱要素が、熱交換器、光ヒーター、赤外線ヒーター、高周波ヒーター、電気抵抗式
加熱格子、熱電ヒーター、及びワイヤーブリッジ加熱格子よりなるグループから選定され
る請求項 3 の装置。

【請求項 8】

前記加熱要素が、熱交換器、光ヒーター、赤外線ヒーター、高周波ヒーター、電気抵抗式
加熱格子、熱電ヒーター、及びワイヤーブリッジ加熱格子よりなるグループから選定され
る請求項 6 の装置。 30

【請求項 9】

前記冷却要素が、対流空気クーラー、受動型伝導クーラー、及び能動型伝導クーラーより
なるグループから選定される請求項 3 の装置。

【請求項 10】

前記冷却要素手段が、対流空気クーラー、受動型伝導クーラー、及び能動型伝導クーラー
よりなるグループから選定される請求項 6 の装置。

【請求項 11】

冷却用の前記冷却要素手段が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の
一方を誘発させる請求項 1 の装置。

【請求項 12】

標本組織内の解析物濃度を決定するための装置であって、
前記標本組織における温度勾配を誘発させるための複数の赤外線透過要素手段を有する層
状ウインドウ組立体であって、前記赤外線透過要素手段が、加熱要素、冷却要素、及び断
熱要素を含んでいる前記層状ウインドウ、
前記加熱要素及び冷却要素と機能的に組み合っている断熱要素、及び
赤外線放射検出器組立体
を機能的に組み合わせて備える装置。 40

【請求項 13】

前記加熱要素が加熱格子を備える請求項 12 の装置。

【請求項 14】

前記冷却要素が熱電クーラーである請求項 1 2 の装置。

【請求項 1 5】

前記冷却要素が、更にヒートシンクを備える請求項 1 2 の装置。

【請求項 1 6】

前記ヒートシンクが、更に相変化材料を備える請求項 1 5 の装置。

【請求項 1 7】

前記赤外線放射検出器組立体が光スクランブラーを備える請求項 1 2 の装置。

【請求項 1 8】

前記装置が、前記赤外線放射検出器組立体からデータを受信しかつ処理するための信号処理システムを更に備える請求項 1 2 の装置。

10

【請求項 1 9】

前記放射検出器組立体が、離散型赤外線帯域通過フィルター、及び検出器、干渉計、分光光度計、格子モノクロメーター、ファブリ・ペローフィルター、室温マイクロボロメーター、及び可変フィルターモノクロメーターよりなるグループから選定される放射検出器を備える請求項 1 2 の装置。

【請求項 2 0】

前記放射検出器が、少なくとも 1 個の特定の解析物の検出に対して最適化された複数の赤外線帯域通過フィルターと検出器とを備える請求項 1 2 の装置。

【請求項 2 1】

前記赤外線放射検出器が、ブドウ糖の検出に対して最適化される請求項 2 0 の装置。

20

【請求項 2 2】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが、約 9 . 3 μm 及び 9 . 6 μm の帯域通過波長を有する請求項 2 1 の装置。

【請求項 2 3】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが、約 8 μm から 9 μm 及び 1 0 μm から 1 1 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 1 の装置。

【請求項 2 4】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが水の測定に対して最適化されたフィルターを備え、前記フィルターが約 5 . 9 μm から 6 . 2 μm 及び 1 1 . 5 μm から 1 3 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 0 の装置。

30

【請求項 2 5】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが水の測定に対して最適化されたフィルターを備え、前記フィルターが約 1 0 μm から 1 1 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 0 の装置。

【請求項 2 6】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターがタンパク質の測定に対して最適化されたフィルターを備え、前記フィルターが約 6 . 2 μm から 6 . 6 μm 、7 . 9 μm から 8 . 1 μm 、9 . 1 μm から 9 . 4 μm 、及び 9 . 4 μm から 9 . 8 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 0 の装置。

【請求項 2 7】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターがタンパク質の測定に対して最適化されたフィルターを備え、前記フィルターが約 8 . 2 μm から 6 . 3 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 0 の装置。

40

【請求項 2 8】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが最大組織深さの情報の測定に対して最適化されたフィルターを備え、前記フィルターが約 5 . 0 μm 及び 5 . 5 μm の範囲の帯域通過波長を有する請求項 2 0 の装置。

【請求項 2 9】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが、約 6 . 1 μm 、6 . 9 μm 、8 . 5 μm 、9 . 3 μm 、9 . 7 μm 、1 0 . 4 μm 、1 1 . 0 μm 、及び 1 2 . 5 μm の波長に中

50

心を合わせられたフィルターを備える請求項 20 の装置。

【請求項 30】

前記加熱要素、及び冷却要素が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の一方を誘発させる請求項 12 の装置。

【請求項 31】

標本の赤外線スペクトルエミッションを測定することにより、標本組織内の解析物の濃度を決定するための装置であって、

赤外線透過ウインドウ組立体、

各が前記標本組織を加熱及び冷却するように位置決めされた加熱要素手段と冷却要素手段、及び

10

前記標本組織からの前記赤外線スペクトルエミッションが前記赤外線透過ウインドウ組立体を通過して検出器の上を通過するように位置決めされた赤外線放射検出器組立体を備えた装置。

【請求項 32】

前記加熱要素手段が前記赤外線透過ウインドウ組立体の一部である請求項 31 の装置。

【請求項 33】

前記加熱要素手段と前記冷却要素手段との間に位置決めされた赤外線透過断熱要素を更に備える請求項 32 の装置。

【請求項 34】

前記冷却要素手段がヒートシンクを更に備える請求項 31 の装置。

20

【請求項 35】

前記赤外線放射検出器組立体が、前記標本組織からの選択された赤外線スペクトルエミッションのみを検出するように最適化された請求項 31 の装置。

【請求項 36】

前記選択された赤外線スペクトルエミッションが、前記標本組織内のブドウ糖の存在を検出するように最適化された請求項 35 の装置。

【請求項 37】

前記加熱要素手段及び冷却要素手段が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の一方を誘発させる請求項 31 の装置。

【請求項 38】

30

標本の赤外線スペクトルエミッションを測定することにより、標本組織内の解析物の濃度を決定するための装置であって、

赤外線透過ウインドウ組立体、

前記標本組織を加熱及び冷却するための手段であって、前記標本組織を加熱し冷却するように位置決めされている前記手段、及び

前記標本組織からの前記赤外線スペクトルエミッションが前記赤外線透過ウインドウ組立体を通過して検出器の上を通過するように位置決めされた赤外線放射検出器組立体

を備えた装置。

【請求項 39】

前記加熱用及び冷却用の手段が、前記赤外線透過ウインドウ組立体の部分である請求項 38 の装置。

40

【請求項 40】

前記加熱用及び冷却用の手段がヒートシンクを更に備える請求項 39 の装置。

【請求項 41】

前記加熱用及び冷却用の手段が赤外線透過断熱具を更に備える請求項 40 の装置。

【請求項 42】

前記赤外線放射検出器組立体が、前記標本組織内のブドウ糖の検出に対して最適化された請求項 38 の装置。

【請求項 43】

前記検出器からの信号を受信し処理するための信号処理装置を更に備える請求項 38 の装

50

置。

【請求項 4 4】

前記標本組織を加熱及び冷却するための前記手段が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の一方を誘発させる請求項 3 8 の装置。

【請求項 4 5】

標本組織内の解析物の濃度を決定するための装置において、解析物の濃度の決定を行うために組織内に温度勾配を作りそして赤外線スペクトルを測定する装置であって、複数の赤外線透過要素を有する層状ウインドウ組立体、前記標本組織内に温度勾配を誘発させるための手段であって、前記透過ウインドウと機能的に組み合いかつ前記標本組織と熱伝導状態にある前記手段、及び前記ウインドウと機能的に組み合っている赤外線放射検出器組立体を機能的に組み合わせて備える装置。

10

【請求項 4 6】

温度勾配を誘発させるための前記手段が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の一方を誘発させる請求項 4 5 の装置。

【請求項 4 7】

温度勾配を誘発させるための前記手段が、赤外線透過の加熱要素と冷却要素とを備える請求項 4 5 の装置。

【請求項 4 8】

温度勾配を誘発させるための前記手段が、前記加熱要素と前記冷却要素との間の断熱を提供するように位置決めされた赤外線透過断熱要素を更に備える請求項 4 7 の装置。

20

【請求項 4 9】

前記冷却要素が更にヒートシンクを備える請求項 4 7 の装置。

【請求項 5 0】

前記ヒートシンクが更に相変化材料を備える請求項 4 9 の装置。

【請求項 5 1】

前記層状ウインドウ組立体を備えている前記複数の赤外線透過要素が、前記標本組織と前記加熱要素との間に位置決めされた熱伝導スプレッダー層を備える請求項 4 7 の装置。

【請求項 5 2】

前記スプレッダー層が、フローティングゾーンシリコン材料から形成される請求項 5 1 の装置。

30

【請求項 5 3】

前記スプレッダー層が、化学蒸着されたダイヤモンド材料より形成される請求項 5 2 の装置。

【請求項 5 4】

前記スプレッダー層が、保護層の形成された頂面を更に有する請求項 5 1 の装置。

【請求項 5 5】

保護層が、前記層状ウインドウを通る赤外線エネルギーの透過を強化する材料で形成される請求項 5 4 の装置。

【請求項 5 6】

保護層が、機械的耐久性の耐摩耗材料より形成される請求項 5 4 の装置。

40

【請求項 5 7】

前記保護層が、ダイヤモンド状の炭素材料より形成される請求項 5 4 の装置。

【請求項 5 8】

前記層状ウインドウ組立体を備えている前記複数の赤外線透過要素が、前記冷却要素に隣接して位置決めされた熱伝導性のベース層を備える請求項 5 4 の装置。

【請求項 5 9】

前記ベース層が、フローティングゾーンシリコン材料から形成される請求項 5 8 の装置。

【請求項 6 0】

前記ベース層が、広帯域反射防止材料で形成されたオーバーコート層を有する底面を更に

50

備える請求項 5 8 の装置。

【請求項 6 1】

前記赤外線放射検出器組立体が、複数の離散型赤外線帯域通過フィルターと検出器とを備える請求項 4 5 の装置。

【請求項 6 2】

前記複数の離散型赤外線帯域通過フィルターが、ある特定の解析物を検出するように最適化された帯域通過波長を有して選定される請求項 6 1 の装置。

【請求項 6 3】

前記複数の離散型帯域通過フィルターが、約 6 . 1 μm 、6 . 9 μm 、8 . 5 μm 、9 . 3 μm 、9 . 7 μm 、10 . 4 μm 、11 . 0 μm 、及び 12 . 5 μm の帯域通過波長を有するフィルターを備える請求項 6 1 の装置。

10

【請求項 6 4】

前記赤外線放射検出器組立体が、更に高反射スクランブラーを備える請求項 4 5 の装置。

【請求項 6 5】

前記赤外線放射検出器組立体から受信したデータを処理するための信号処理システムを更に備える請求項 4 5 の装置。

【請求項 6 6】

前記標本組織内に温度勾配を誘発させるための複数の層状赤外線透過要素手段であって、加熱要素及び断熱要素を含んでいる前記手段を機能的に組み合わせて備えている赤外線透過患者ウインドウ。

20

【請求項 6 7】

前記複数の層状赤外線透過要素手段が、更にスプレッター層とベースウインドウとを備える請求項 6 6 のウインドウ。

【請求項 6 8】

前記スプレッター層が前記加熱要素に隣接して位置決めされ、加熱要素が前記断熱要素に隣接し、更に前記断熱要素が前記ベースウインドウに隣接して位置決めされている請求項 6 7 のウインドウ。

【請求項 6 9】

前記スプレッター層が保護層を有する頂面を備え、前記保護層が、前記ウインドウのエネルギーエミッションを強化しかつ熱伝導性を有しかつ高度の機械的摩耗抵抗を有する赤外線透過材料で形成されている請求項 6 8 のウインドウ。

30

【請求項 7 0】

前記ベースウインドウが、オーバーコート層を有する底面を備える請求項 6 9 のウインドウ。

【請求項 7 1】

前記加熱要素及び断熱要素が、時間で変化する温度勾配又は周期的に変化する温度勾配の一方を誘発させる請求項 6 6 のウインドウ。

【請求項 7 2】

標本組織内の熱勾配を作りそして前記標本内の解析物の濃度を決定するために赤外線スペクトルを測定する方法であって、

40

複数の赤外線透過要素を有する層状ウインドウを設け、

温度勾配を誘発させるための手段であって前記ウインドウと機能的に組み合っている前記手段を設け、

前記ウインドウと機能的に組み合っている赤外線放射検出器を設け、更に

前記放射検出器と機能的に組み合っている信号処理システムを設ける

諸段階を含む方法。

【請求項 7 3】

複数の赤外線透過要素を有する層状ウインドウ組立体を設ける前記段階が赤外線透過断熱要素を設けることを含む請求項 7 2 の方法。

【請求項 7 4】

50

温度勾配を誘発させるための手段の前記段階が、間に前記赤外線透過断熱要素が配置された加熱要素と冷却要素とを設ける段階を更に含む請求項 7 3 の方法。

【請求項 7 5】

複数の赤外線透過要素を有する層状ウインドウ組立体を設ける前記段階が、前記複数の赤外線透過要素の一つとして前記加熱要素を設けることを含む請求項 7 4 の方法。

【請求項 7 6】

複数の赤外線透過要素手段を有する層状ウインドウ組立体を設ける前記段階が、第 1 の熱伝導赤外線透過要素を設けることを含み、前記第 1 の熱伝導要素は頂面と底面とを有し、前記頂面はその上に配置された赤外線透過保護層を有し、前記保護層が前記標本組織に隣接して配置されている請求項 7 5 の方法。

10

【請求項 7 7】

前記複数の赤外線透過要素手段の一つとして前記加熱要素を設ける前記段階が、前記第 1 の熱伝導要素の前記底面に隣接して前記加熱要素を位置決めすることを含む請求項 7 6 の方法。

【請求項 7 8】

前記加熱要素を設ける前記段階が、熱交換器、光ヒーター、赤外線ヒーター、高周波ヒーター、電気抵抗加熱格子、熱電ヒーター、及びワイヤブリッジ加熱格子よりなるグループから前記加熱要素を選定する更なる段階を含む請求項 7 4 の方法。

【請求項 7 9】

前記ウインドウと機能的に組み合っている赤外線放射検出器を設ける前記段階が、分散型赤外線帯域通過フィルターと検出器、干渉計、分光光度計、格子モノクロメーター、同調可能なファブリ・ペローフィルター、及び可変フィルターモノクロメーターよりなるグループから前記赤外線放射検出器を選定する更なる段階を含む請求項 7 4 の方法。

20

【請求項 8 0】

赤外線放射検出器を設ける前記段階が、相互に交換可能な複数の分散型赤外線帯域通過フィルターを設ける段階を含む請求項 7 9 の方法。

【請求項 8 1】

前記複数の分散型赤外線帯域通過フィルターを設ける前記段階が、約 6 . 1 μm 、6 . 9 μm 、8 . 5 μm 、9 . 3 μm 、9 . 7 μm 、10 . 4 μm 、11 . 0 μm 、及び 12 . 5 μm の帯域通過波長を有するフィルターを設けることを含む請求項 8 0 の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【関連特願】

本願は、1999年10月25日付け、米国特願09/427,178号の恩典を要求する。

【0002】

【技術分野】

本発明は、人又は動物の組織における一時的な熱勾配を起こすため、及び組織を通る熱勾配の伝播として組織から赤外線スペクトルを得るための装置に関する。次いで、得られた赤外線スペクトルが、組織内の物質（分析物）、例えばブドウ糖の濃度を決定するために使用することができる。

40

【0003】

【発明の背景】

毎日、何百万もの糖尿病患者が、血液のブドウ糖レベルを決定するために採血される。血中のブドウ糖濃度を正確に決定するための非侵襲的な方法の探索に大きな努力が払われてきた。この目的で、カルフォルニア州アラメダの Optiscan Biomedical Corporation は、非侵襲性血中ブドウ糖解析の現状技術を大きく進展させた。一連の特許及び特願において、Optiscan 社は非侵襲性血中ブドウ糖決定の技術状態を定めている。

【0004】

50

米国特願 08 / 820 , 378 号及び 09 / 267 , 121 号において教示された方法は、米国特願 08 / 816 , 723 号及び 09 / 265 , 195 号において教示された装置により実施することができる。これら諸文献は、ここに参考文献として取り入れられる。

【 0005】

- 273 . 16 (絶対零度)以上の温度の物体は赤外線エネルギーを放出する。かかる放出は、プランクの式により記述されることが多く、「黒体曲線」と呼ばれる。理論的には、放射率 1 . 0 の物体はプランクの式と完全な一致を示す。具合よいことに、多くの物体が 1 . 0 に近い放射率を持つ。特に人の組織は約 0 . 9 から 0 . 98 の放射率を持つ。人体からの赤外線放射がプランクの式でよく近似でき、黒体タイプの放射スペクトルを生ずることがよく知られる。

10

【 0006】

人体は、プランクの式で記述されたものに近似した分布を有するエネルギーを放射するが、プランクの式は、人体から放射された全てのエネルギーの総和を完全には記述しない。プランクの式との完全な一致からの変動は、組織の層及び人体内の体液による放射の選択的吸収により生ずる。従って、組織の層及び血液又はその他の液体は、人体の深層から放射されたエネルギーを、エネルギーが皮膚の表面の達するより前に吸収する。更に、人体の深層部は外側の層より温度が高く、体内に温度勾配が存在する。これが、理論的黒体の放射の放出からの更なる偏差を発生させる。

【 0007】

しかし、発明者は、上の 2 条件があるとき、人体から放出された総エネルギーの本来の解析から、組成依存吸収スペクトルを構成できることを発見した。不均質な物体については、物質の組成は深度依存であることができ、逆に、深い層で作られた吸収スペクトルは、組織内にある個々の成分の正確な濃度決定を許すに十分な組成情報を含む可能性がある。これは、温度勾配が事前に発生し、又は体内に誘発させたときに可能である。

20

【 0008】

米国特願 08 / 820 , 378 号(以下 ' 378 号)に教示された発明は、赤外線放射源として自発の体温を使用する。体の内部深層から生じた赤外線放射が、表面に近い組織の層を通過するとき、遭遇した組織によりある波長のエネルギーが選択的に吸収される。信号のこの選択的吸収は、エネルギーが調査対象物質から最終的に放出されたときの期待放射スペクトルにおけるエネルギー減少バンドを作る。このスペクトルは、材料の吸収スペクトルと呼ばれる。

30

【 0009】

特願 08 / 816 , 723 号(以下 ' 723 号)に教示された発明は、温度勾配を組織の選択された層に伝達させることにより放射の選択的な吸収を助けるように積極的に誘発された冷却を使用する。この選定された層は、典型的に組織表面の下方 40 から 250 μ m の範囲である。特願 ' 723 号に例示されたように、組織の吸収スペクトルが測定され、ブドウ糖濃度の決定がなされる。

【 0010】

組織標本における物質(解析物)の濃度を決定するための追加の技術が、米国特願 09 / 267 , 121 号(以下 ' 121 号)に説明される。特願 ' 121 号は温度勾配に曝された組織標本から放出される赤外線放射の測定方法を説明する。選定された波長で放出された信号を検出し、これに選定された基準信号を注意深く含ませることにより、基準信号と解析信号との間の周波数、大きさ又は位相の差を、解析物濃度の決定のために使用することができる。更に、' 121 号に教示された方法は、温度勾配を断続的又は周期的に変化させることの使用、及び解析物濃度を決定するために解析物吸収により生じた周波数、大きさ、又は位相の差の連続測定を教える。更に特願 ' 121 号は、組織表面により生じた影響の修正方法を教える。

40

【 0011】

米国特願 08 / 820 , 378 号(以下 ' 378 号)により、人又は動物の組織からの熱勾配スペクトルの非侵襲性発生及び獲得のための分光計が提供される。' 378 号の

50

分光計は、組織との誘導熱伝達手段による組織内の一時的熱勾配を誘導するための赤外線伝達熱質量、及びこの熱質量を冷却するために熱質量と機能的に組み合わせる冷却手段を備える。組織内への勾配の進行と同時に被観察組織から放出される赤外線放射を検出するための赤外線センサーも設けられる。また、組織内への勾配の進行と同時にセンサーが受信した出力信号をサンプリングするためのデータ獲得手段も備える。'723号の発明は、検査対象の組織と断続的に接触させられる冷却されたゲルマニウムの円筒体を使用する。得られた勾配が、特願'723号の教示された方法の実行に使用される。この発明による皮膚の再加温は、各冷却接触の後で単に患者の皮膚の自然の再加温を許すことにより達成される。或いは、再加温は、第2の暖かいゲルマニウム円筒体の形式の外部熱源により達成される。米国特願09/265,195号(以下'195号)は、組織の一時的な熱勾配の効果を作りかつ測定するための「固体(solid-state)」装置を提供する。特願'195号は、組織の加温と冷却の双方ができ、かつ勾配により作られた吸収スペクトルを透過し得る単一の熱質量構造(「熱質量ウインドウ」)を教示する。これは、全測定時間中、「ウインドウ」が組織と接触したままでいることを許し、これにより精度と測定の再現性を改善する。

10

20

30

40

50

【0012】

発明者は、周期的な温度勾配を含むことにより幾つかの測定の利点の生じることを見いだした。これらの利点は、かなり急速な冷却/再加温サイクル時間(以下「サイクル時間」と呼ぶ)が使われたときにより現れる。2ヘルツ台のサイクル時間が好ましい。現存の装置は、加熱段階及び冷却段階の後に熱質量構造内に残っている残留熱又は低温のため、所要のサイクル時間を得るには幾つかの難点がある。従って、周期的に冷却段階及び加熱段階にするには大きな時間とエネルギーとを取る。より速やかに温度勾配を誘発させかつ少ないエネルギーを使用する熱勾配装置に対する要求がある。少ないエネルギーを使って勾配を作る装置の利点は、より小さい装置を構成し得ることである。

【0013】

【発明の概要】

本発明の原理により、標本組織内の解析物の濃度を決定するための固体装置が提供される。この装置は、組織内の熱勾配を作り、組織の解析物濃度を決定するために赤外線放射スペクトルを測定する。装置は、複数の赤外線透過要素を有する赤外線透過ウインドウ組立体を備え、前記要素の一つは加熱要素であり、他の要素は断熱要素である。装置は、断熱要素と機能的に組み合わせられた冷却要素も備える。装置は、赤外線放射が前記ウインドウ組立体を通過するとき、そのスペクトルを検出するための赤外線検出器も備える。

【0014】

本発明の重要な態様は、加熱要素と冷却要素との間に位置決めされた断熱用及びインピーダンス整合用の要素である。本発明のなお別の実施例は、冷却要素と熱的に接触しているヒートシンクを備えることにより冷却/再加温サイクルを迅速に繰り返すように装置の性能を強化する。これにより、サイクル中の装置の温度を効果的に安定させる。この熱安定は、相の変化する材料の使用により強化される。

【0015】

本発明のその他の特徴は「発明の詳細な説明」において開示され、又は明らかにされる。

【0016】

【本発明の詳細な説明】

本発明をより総合的に理解するために、付属図面を参照する。図面を通して、番号は、同じ部品又は相当する部品を指す。

【0017】

本発明は、不均一な物体から放出される赤外線(IR)放射の測定に関する。特に、組織標本に温度勾配を誘発させかつ組織から放出されるIR放射スペクトルを測定する装置に関する。以下の説明は、本技術の通常の熟練者が、特定の用途及びその要求の状況に置かれたとき、本発明を作りかつ使用できるように与えられる。好ましい実施例についての種々の変更は、本技術の熟練者には容易に明らかであり、更にここに定められる一般原理は

その他の実施例に対して適用することができる。本発明は、示された実施例に限定されることを意図したのではなく、ここに明らかにされる原理及び新規な特徴と合致する最も広い範囲を認めるべきである。

【0018】

解析物の定量に適用される非侵襲性赤外線分光計の原理は、組み込まれた参考文献において見いだすことができる。

【0019】

本発明は、熱勾配を作り、かつその大きさ、伝搬、速度、及び形状を制御し、更に標本観察部位の周期的な冷却と再加温とを組み入れた方法及び装置を教示する。更に、本発明は、標本部位からの赤外線スペクトルエミッションの検出と測定を教示する。

10

【0020】

図1を参照すれば、本発明の実施例のブロック図が示される。示された実施例は、組織標本100内で温度勾配を誘発する固体熱勾配誘発装置500を与える。物体からの赤外線エミッションは熱勾配装置500を経て伝達され、赤外線放射検出器組立体700により集められる。検出器組立体700は、組織100からの赤外線エミッションを受け、情報処理用の1個の処理システム800に通過するある波長の情報を測定する。システムの幾つかの要素が、以下説明されるであろう。

【0021】

固体熱勾配装置500は、次の3個の一般的な構成要素よりなる。組織標本からIR放射検出器組立体700に赤外線放射の透過を許しつつ組織標本100との直接接触を提供する赤外線透過ウインドウ組立体200。固体熱勾配装置500は、組織標本100内に温度勾配を誘発させるための手段300も備える。この手段300は、典型的に加熱要素と冷却要素とを備える。加熱要素は、赤外線透過ウインドウ組立体200と一体にすることができる。最後に、固体熱勾配装置500は、冷却要素に熱伝導するヒートシンク400を組み入れる。

20

【0022】

【ウインドウ組立体200】

本発明の一実施例においては、図2に示されるように、固体熱勾配装置500は、赤外線透過ウインドウ組立体200を備える。ウインドウ組立体200は、層状様式に構成し得る複数の赤外線透過要素を備える。

30

【0023】

図3は層状ウインドウ組立体200を示す。ウインドウ組立体は、赤外線を透過する熱伝導性のスプレッダー(spreader)層205を特徴とする。スプレッダー層205の下にヒーター又は加熱要素220がある。この加熱要素220は、薄い電気絶縁層(図示せず)で処理することができる。加熱要素220に隣接して断熱及びインピーダンス整合要素230がある。断熱要素230に隣接して熱伝導ベース層240がある。熱伝導スプレッダー層205は、その上面に保護コーティングの薄層201が塗布される。ベース層の底面は薄いオーバーコート層242が塗布される。保護コーティング201とオーバーコート層242とは反射防止特性を有することが好ましい。

【0024】

スプレッダー層205は、ヒーター要素220から組織標本100内への均一な熱伝導を容易にするに十分な大きい熱伝導率を有する赤外線透過材料より形成することが好ましい。満足な材料は、フローティングゾーン結晶成長法を使用して形成されたシリコン結晶である。このシリコン製造方法の一般的な説明は、Peter Van ZantのMicrochip Fabrication. A Practical Guide to Semiconductor Processing. 3rd. Ed., McGraw Hill 1997に見いだすことができ、これはここに参考文献として取り入れられている。その他の効果的な材料は、限定するものではないが、CVDダイヤモンド、ダイヤモンド状炭素、ガリウム砒素、ゲルマニウム、及び十分に大きい熱伝導率を有するその他のIR透過材料を含む。スプレッダー層205の好ましい寸法は、直径が約25.4mm

40

50

(1インチ)で厚さが約0.254mm(0.010インチ)である。図3は、斜めにされた縁を有するスプレッター層205の好ましい実施例を示す。要求されないが、約45°の面取り角度が好ましい。

【0025】

保護層201は、スプレッター層205の頂面上に形成される。保護層は、スプレッター層205の上面を破損から保護するために意図される。保護層は、引掻き及びその他の摩擦のような機械的損傷に対して高い抵抗を有することが理想的である。更に、保護層は赤外線透過する。保護層201は反射防止特性も有し、約5から12 μ mの波長範囲の光の放射の透過を増加させれば特に有利である。例えば、スプレッター層205としてフローティングゾーンシリコンが使用されたときは、スプレッター層は、シリコンの比較的大きい反射率のため、空気とシリコンとの境界において入射光の30%を反射する。保護層201は、組織の反射率と整合しかつスプレッター層205の表面反射を減らし、これによりウインドウ組立体200を通過するエネルギーの量を最適にするように設計される。保護層201は、大きい熱伝導率も持たねばならない。満足な保護層の材料は、ミシシッピ州セントチャールズのDeposition Research Lab., Inc.で作られた専売の多層Broad Band Anti-Reflective Coatingである。ダイヤモンド状炭素コーティングもまた満足である。

10

【0026】

スプレッター層205の下に加熱要素220がある。加熱要素220も、最大に満足できる光学出力を提供しなければならず、かつスプレッター層の基盤材料から電気的に絶縁されねばならない。好ましい加熱要素220は、ウインドウ組立体200の約10%又は20%以下を覆い隠す(observe)。満足な加熱要素は、限定するものではないが、熱交換器、電気抵抗式加熱格子、熱電ヒーター、高周波(RF)ヒーター、赤外線放射ヒーター、光ヒーター、又はワイヤーブリッジ加熱格子を含む。更に、高い固有抵抗域及び低い固有抵抗域を有するドーピングされた赤外線透過材料を使うことができる。例えば、ドーピングされたシリコン層をヒーターとして使うことができる。

20

【0027】

かかるヒーター要素220の一実施例が図4に示された加熱格子である。図4に示された実施例は、Deposition Research Lab., Inc.により設計され製造された金属ヒーター格子221を示す。ヒーター格子221は、約2オームの抵抗を有し、かつ1500の好ましい厚さを持つ。好ましい格子材料は金合金であるが、その他の受容し得る材料は、限定するものではないが、白金(Pt)、チタン(Ti)、タングステン(W)、銅(Cu)、及びニッケル(Ni)を含む。格子の周囲は、導電線との接触のためのバスバー222により囲まれる。ヒーター220は電気絶縁用のコーティングで覆われ、これは同時にスプレッター層205への接着を強化する。好ましい覆いの一つは格子パターン上方の酸化アルミニウム(Al_2O_3)コーティングであり、これにより、スプレッター層205が電流を組織100内に伝達することを防止する。 Al_2O_3 もヒーター要素220のスプレッター層205への接着を増強する。その他の受容し得る材料は、限定するものではないが、二酸化チタン(TiO_2)又はセレン化亜鉛(ZnSe)を含む。ヒーター格子221は、バスバー222を経て電源に電気接続される。好ましいバスバー材料は金である。ヒーター格子の好ましい一例は、格子221全体にわたり一定の出力密度を維持するように導電線間に可変のピッチ距離dを取り入れる。この実施例においては、好ましい線幅wは約25 μ mである。

30

40

【0028】

格子221の全体にわたり一定の出力密度を維持するための別のデザインは、ピッチ距離dを一定に保ちつつ可変の線幅wを取り入れる。

【0029】

再び図2及び3を参照すれば、ヒーター220の下に断熱層230がある。断熱層230は、以下なお詳細に説明されるであろう幾つかの新規かつ驚くべき機能をする。断熱層230は、冷却要素(図示せず)からの低温が組織100を効果的に冷却することを許すと

50

同時にヒーター要素 220 からの熱の分散を防止する。断熱層 230 は、断熱性（例えば、スプレッター層より小さい熱伝導率）及び赤外線透過特性を有する材料よりなる。好ましい材料は、テキサス州ガーランドの Amorphous Materials, Inc. で作られた AMTIR-1 として知られるカルコジェナイドガラス (calcogenide glass) 族のゲルマニウム砒素セニウム化合物である。この材料の更なる記述は、この会社の材料データ安全シート (MSDS) に見いだすことができる。図示実施例は、約 21.59 mm (0.85 インチ) の直径、及び好ましくは約 0.127 から約 0.254 mm (0.005 から 0.010 インチ) の範囲の厚さを持つ。加熱要素 220 がスプレッター層 205 を通して組織 100 内を加熱するとき、(小さい熱伝導率を有する) 断熱層 230 がこの熱を絶縁する。断熱層 230 の下に、伝熱性材料で形成されたベース層 240 がある。好ましい材料は、フローティングゾーン結晶成長を使って形成された結晶シリコンである。このベース層 240 の目的は、層状ウインドウ組立体全体のための低温伝導用の機械的ベースとして働くことである。ベース層の底面はオーバーコート層 242 で処理される。オーバーコート層 242 は、約 5 μm から約 12 μm の間の波長範囲における放射の透過に対して最適にされかつ空気の屈折率を有する専売の多層 Broad Band Anti-Reflective Coating である。かかるコーティング材料は、ミズーリ州セントチャールズの Deposition Research Lab., Inc. より入手可能である。

【0030】

層状ウインドウ組立体 200 の光の総合透過率は 70% に等しいか又はそれ以上である。層状ウインドウ組立体 200 は、保持用ブラケットにより勾配装置 500 に固定され一緒に保持される。ブラケットは、ガラス充填プラスチック、例えば General Electric により作られた Ultem 2300 より形成されることが好ましい。Ultem 2300 は、層状ウインドウ組立体 200 からの熱伝導を絶縁する低い熱伝導率を持つ。そこで、組織 100 は、層状ウインドウ組立体 200 から出る高温及び低温によるのみ加熱され冷却される。

【0031】

図 5 を参照すれば、標本組織における解析物の濃度を決定するための全固体式の非侵襲性装置の一部が示される。層状ウインドウ組立体 200 は、冷却要素 350 に隣接した低温レーザー 330 上に置かれて示される。冷却要素 350 は、空冷式の通常のクーラー、ヒートシンクのような受動的な伝導式クーラー、又は熱電クーラーのような能動的なクーラーのような要素から選定することができる。冷却要素 350 は、限定するものではないが、水槽、低温窒素ガス又はその他のガスを使ったガスクーラー、又は赤外線透過冷却用液体のグループから選ぶこともできる。好ましい冷却要素は、熱電クーラー、例えば、ニュージャージー州トレントンの Melcor により製造された 25 W 熱電クーラーである。冷却要素 350 (以下「熱電クーラー」又は TEC と呼ぶ) は、低温レーザー 330 と熱的に接触して位置決めされる。好ましい低温レーザー 330 は、層状ウインドウ組立体 220 及び TEC 350 の両者と熱的に接触している銅のリング構造である。

【0032】

組織 100 内に温度勾配を誘発させる手段は、加熱要素 220、断熱要素 230、低温レーザー 330、及び冷却要素 350 の組合せを備える。典型的に、これは、冷却要素 350 を約 8 - 15 の範囲内の一定温度に設定することにより達成される。加熱要素 220 は、最高約 40 に加熱するように周期的に作動される。加熱要素 220 の熱サイクルが層状ウインドウ組立体 200 を周期的に加熱し、組織 100 内に温度勾配を誘発させる。

【0033】

続けて図 5 を参照すれば、発明者は、熱電クーラーが冷却要素 350 として選ばれたとき、ある量の廃熱が勾配装置 500 内に蓄積されることを見いだした。この装置の運転温度を安定させるために、ヒートシンク 400 が TEC 350 と熱伝導する。ヒートシンク 400 は、TEC 350 から廃熱を効果的に取り去り、装置 500 は一定の温度範囲内で機

能することができる。更に、ヒートシンク400は、その冷却効果を強化するために冷却フィン410を持つことができる。加えて、ヒートシンク400は、空洞部420を特徴とする。この空洞部は、ヒートシンク400の温度安定効果を強化するために相変化材料430(図示せず)で満たすことができる。ここで定義される相変化材料430は、温度に依存して相が変化する適宜の材料である。例えば、水は、氷から水に相が変化する。相変化の過程中、かかる材料は熱の多くの部分を吸収し、これによりヒートシンク400の効果を強調する。好ましい相変化材料は、カルシウムクロライドヘキサヒドレート(calcium chloride hexahydrate)のような水和物塩である。この材料の適切なバージョンTH29が、イリノイ州ネーパービルのPhase Change Solutionにより製造される。この材料の更なる説明は、参考文献として組み入れたこの会社のMSDSに含まれる。この材料は、装置の作動温度に近い29の融点を持つ。この相変化材料の効果が、装置の正常に運転する時間を通しての温度安定のグラフである図6に明らかに示される。TH29610を使用しているヒートシンクの時間を通しての温度の安定は、水620及び相変化材料630なしのヒートシンク400の両者と比較して優れた温度安定性能を持つ。

【0034】

勾配誘発手段の性能は、層状ウインドウ組立体200の断熱層230の存在により更に強化される。断熱層230は、加熱要素220とベース240との間に置かれる。発明者により、断熱層230のない場合は、冷却要素350からの低温が、加熱要素220の温度を下げ過ぎることが見いだされた。このため、再加熱が困難となる。かかる冷却の後で加熱要素220を十分に再加熱するには、大量の動力が必要であった。更に、冷却要素220を作動温度に加熱するに要する時間が、サイクル時間を禁止的に制限した。このため、加熱速度及び冷却速度を上げてサイクル時間を増加させるように断熱層230が加えられた。断熱層230の存在は、加熱要素220を、一貫したかつ比較的高温に維持することを助け、これにより加熱要素220とスプレッダー層205の、従って組織100の再加熱をより迅速にすることを可能とした。同じく重要な点として、断熱層は、より少ない動力を使って再加熱することを可能とした。これらの要因が、より早いサイクル時間を可能とした。断熱層230の存在がTEC350の冷却効果を大きく妨げないことは驚くべき結果である。このため、勾配誘発手段(即ち、加熱要素220、断熱層230、及び冷却要素350)は、断熱層230の存在により、その効果がかなり強化される。

【0035】

層状ウインドウ組立体200は、ウインドウ200を通して最大量の光エネルギーを透過するという理念で設計される。更に、低温レザーバー330、熱冷却要素350、及びヒートシンク400は、全て、光放射の透過の妨害を最小にするように設計される。層状ウインドウ組立体200の下に赤外線検出器組立体700が置かれる。

【0036】

図5及び7を参照すれば、赤外線検出器組立体700の一部を形成する赤外線放射検出器720の好ましい実施例が示される。限定するものではないが、干渉計、分光光度計、格子モノクロメーター、可変フィルターモノクロメーター、及び分散型赤外線帯域通過フィルター(又は同調可能なファブリ・ペローフィルターを含むファブリ・ペローフィルター)と検出器のグループを含む多くの異なる種類の放射検出器を使用し得ることを指摘しなければならない。前記赤外線放射検出器組立体700の有効性は、高反射スクランブラー(scrambler)710の存在により強化することができる。スクランブラー710は、層状ウインドウ組立体200に入る放射の方向を不規則にさせるように設計される。スクランブラー710は、組織の不規則性の影響を効果的に最小にし、これにより検出可能な信号を最大にする。スクランブラー710は、好ましくは約5 μ mから約12 μ mの範囲の光放射を吸収しない材料から作られ又はこの材料でコーティングされる。満足なスクランブラー710は、電鍍された金の層を有して構成することができる。満足な高反射率の金の電鍍された光スクランブラー710は、ニューヨーク、ブルックリンのE p n e r Technologyにより製造される。スクランブラーの出口712に検出器

要素 720 がある。上述のように、検出器要素 720 は、多くの適切な装置の中から選ぶことができる。好ましい一実施例は、一連の放射検出器 720 D が下にある一連の帯域通過フィルター 720 F を使用する。

【0037】

一実施例は、組織標本内のブドウ糖解析物の存在を検知するために最適化された数個の帯域通過波長を使用する。ブドウ糖は、 $9\ \mu\text{m}$ と $10\ \mu\text{m}$ との間に数個の強くかつ判然とした吸収のピークを持つ。これは、ブドウ糖を通る光エネルギーの伝達がこの波長範囲内で大きく低下することを意味する。内部組織から自然に放出された赤外線エネルギーが組織の外層におけるブドウ糖を通過すると、 $9.3\ \mu\text{m}$ から $9.6\ \mu\text{m}$ の帯域におけるエネルギーの幾らかが吸収される。

10

【0038】

ブドウ糖が強力に吸収する特定波長においては、組織内の深層から出るエネルギーの大部分は、これが表面に達する以前に吸収される。ブドウ糖が僅かしか吸収しないその他の波長では、組織の深層からのエネルギーの大部分は表面へのその経路を見いだす。更に、ブドウ糖が吸収しない波長範囲、例えば約 $8 - 9\ \mu\text{m}$ の波長範囲において、ブドウ糖の識別に使用し得る基準信号を測定することができる。従って、特定の大きいブドウ糖吸収ピークにより、他の干渉物質とブドウ糖との識別ができる。

【0039】

人体はほとんど水より構成されているので、人体の大量の水の中にある少量のブドウ糖を識別することが必要である。水は、ほとんどの波長において遠赤外線及び中赤外線のエネルギーを吸収する。しかし、赤外線エネルギーが完全に吸収されない赤外線透過「ウインドウ」が存在する。この「ウインドウ」は、 9.3 から $9.6\ \mu\text{m}$ のブドウ糖吸収帯域の解析を許す。これは、かなり減らされる水吸収の領域が、ブドウ糖の強く吸収する領域と同じであるためである。より特別には、約 $10 - 11\ \mu\text{m}$ の波長範囲においては、水もブドウ糖生体物質も強く吸収しない。このため、この波長範囲は、水とブドウ糖の両者に対して基準波長を提供し、それらの識別を許す。

20

【0040】

他方、水が強く吸収する波長範囲は、目標組織の吸収、従って表面放射を決定するために使用できる。例えば、約 $5.9 - 6.2\ \mu\text{m}$ の範囲の波長は、水の定量化に使用することができる。更に、約 $11.5 - 13\ \mu\text{m}$ の範囲においては、強くかつ明確な水の吸収ピークが存在し、組織表面の吸収の解析に理想的な波長を与える。

30

【0041】

その他の波長範囲を調べることができる。これらは、組織内に水がない、ブドウ糖がないときの効果を識別する装置の性能を強化する。例えば、放射は $5.0 - 5.5$ の波長範囲において最大に組織に進入する。従って、 H_2O も生体成分も吸収しないこの範囲において、最大の解析組織深度の付近の情報を得ることができる。ある種のタンパク質及びある種のグリコシル化したタンパク質は、血液中のブドウ糖の正確な測定を妨害する重要な妨害物質の例である。これらタンパク質は ($6.2 - 6.6$) 及び ($7.9 - 8.1$) 及び ($9 - 10$) μm の波長範囲付近に主要な吸収のピークを有するため、これらは分離しかつ補償することができる。更に、タンパク質についての適切な基準信号を、これら範囲の外側、例えば約 8.2 又は $8.3\ \mu\text{m}$ において測定することができる。

40

【0042】

同様に、その他の妨害解析物を検出するために異なったフィルターの組合せを最適化することができる。グリコシル化タンパク質に加えて、その他の物質を補償することができる。その他の妨害物質の例は、限定するものではないが、ビタミン C、アセトアミノフェン、アルコール、及び尿素を含む。

【0043】

組織標本におけるブドウ糖解析物の存在を検知するために最適化された好ましい一実施例は、次の帯域通過波長を有する 8 個のフィルター 720 F を使用する。即ち、 $6.1\ \mu\text{m}$ 、 $6.9\ \mu\text{m}$ 、 $8.5\ \mu\text{m}$ 、 $9.3\ \mu\text{m}$ 、 $9.7\ \mu\text{m}$ 、 $10.4\ \mu\text{m}$ 、 $11.0\ \mu\text{m}$ 、及

50

び12.5 μ mである。より少数又は異なるフィルターを使用するフィルター組合せを使用することができる。満足なフィルターは、カルフォルニア州サンタローザのOptical Coating Lab., Inc. (OCL I) から得ることができる。本発明の原理により、別の解析物の検出に対して最適化された別のフィルター又はフィルター組合せを使用し得ることが考えられる。また、別の検出方法又は装置が本発明により意図される。濾波された放射は、複数の検出器720D、例えばPhoto Volt iac Mercury Cadmium (PVMCT) 検出器のレイにより検出することができる。満足な検出器は、カルフォルニア州シミバレイのFERMIONICSから得ることができ、例えばPVA-481-1増幅器付きのPV-9.1検出器を使うことができる。Optiscanにより作られた特製の熱ボードは、検出器及び赤外線透過ウインドウ組立体の温度の制御に使用することができる。他の製造業者から入手可能な同様な装置も使用できる。更に、室温のマイクロボロメーターを使うことができる。これら検出器は、信号処理システム800に送られる電気信号を作る。Optiscanにより作られた特製の回路板は、検出器及び赤外線透過ウインドウ組立体の温度の制御に使用することができる。他の製造業者より入手し得る同様な装置も使用できる。

10

20

30

40

50

【0044】

満足な信号処理システム800は、IBM、Dell、Gatewayなどの会社から市販されている一般用のパソコンである。その他の多くのコンピューター又はデータ処理装置を同じ容易さで使うことができる。更に、ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア又はこれらの組合せを組み込んだ特殊化したコンピューターを、必要な信号処理機能を達成するために使うことができる。コンピューターは、計算エンジン、ディスプレイ、及びユーザーインターフェースを提供する。検出器のアナログ信号を適切なコンピューター入力信号に変換するためにアナログ・デジタル(A/D)システムを使うことができる。例えば、受け入れ得るA/D変換器は、テキサス州オースチンのNational Instrumentsにより製造されたPCI-MIO-16XE10である。

【0045】

本発明の精神及び範囲から離れることなく上述された実施例に多くの変更をなし得ることが認められるであろう。

【0046】

特に、多くの異なった層状ウインドウ組立体で可能であったように、ヒートシンクに関連して多く異なった相変化材料を使用できることに注意すべきである。また、帯域通過フィルターが赤外線検知器と関連して使用されるときは、多くの異なったフィルターを使用でき、更に前記フィルターをブドウ糖以外の解析物の検出に最適化させることができる。

【0047】

本発明は、その好ましい実施例及び特徴に関して特に図示され説明された。示された実施例は本発明の現在の好ましい実施例であり、従って本発明により広範に意図された事項を与えるものである。本発明の範囲は、本技術の熟練者に明らかとなるその他の実施例を完全に含み、従って、特許請求の範囲以外の何物によっても限定されず、また要素に関しては、単数は「1個でかつ唯一」を意味するのではなく「1個又はそれ以上」を意味するものである。本技術の熟練者に知られ又は後で知られる上述の好ましい実施例の要素のすべての構造及び機能的相当品は、明らかに関連してここに取り込まれ、そして請求範囲内にあることが意図される。更に、本発明により解決された諸問題に対処するための装置又は方法は、特許請求の範囲内に含まれるために不必要である。更に、本開示における要素、構成部品、又は方法段階は、その要素、構成部品、又は方法段階が請求範囲において明白に列挙されているか否かに無関係に一般に示すべきとは考えていない。ここに請求されない要素は、その要素が、用語「のための手段」を使用して明らかに示された場合を除いて、米国特許法112条第6項の規定により解釈すべきでない。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の原理により構成された装置の図式的表現である。

- 【図 2】
本発明の層状ウインドウ組立体の断面図である。
- 【図 3】
図 2 の層状ウインドウ組立体の分解断面図である。
- 【図 4】
本発明のヒーター格子の平面図である。
- 【図 5】
本発明の原理を図解している装置の断面斜視図である。
- 【図 6】
温度安定曲線のグラフである。
- 【図 7】
本発明の検出要素の分解斜視図である。

【図 1】

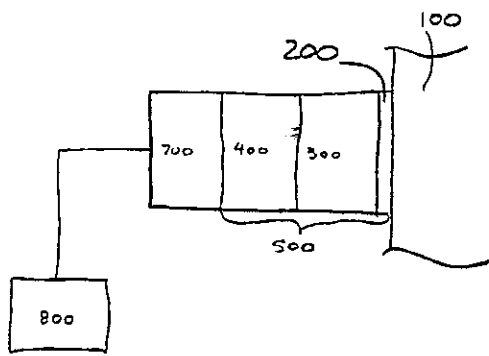
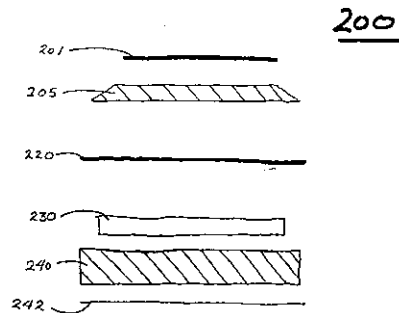


Figure 1

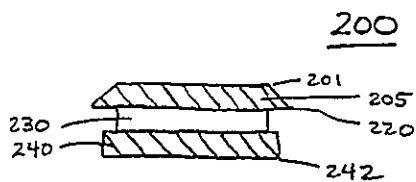
【図 3】

Fig 3



【図 2】

Figure 2



【 図 4 】

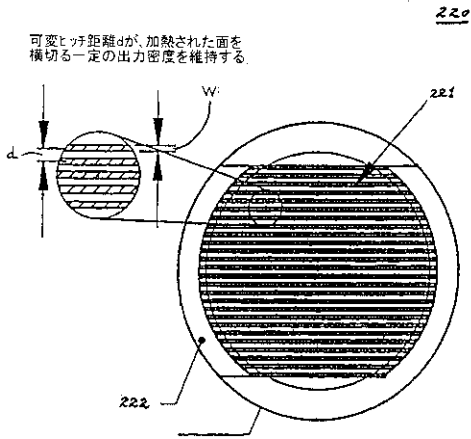


Figure 4

【 図 5 】

Figure 5.

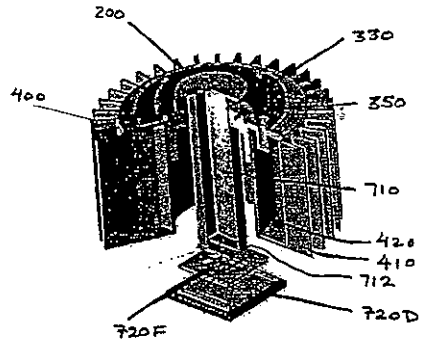
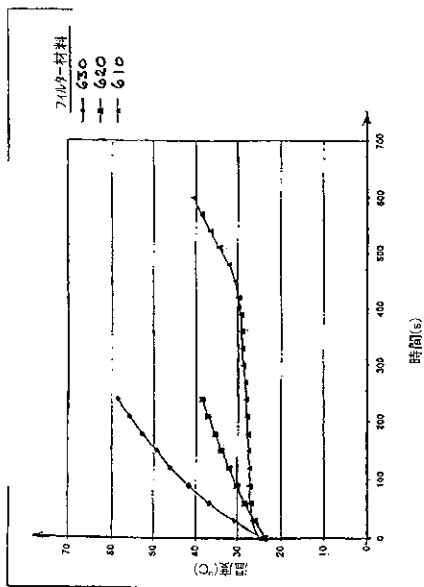


Figure 5.0

【 図 6 】

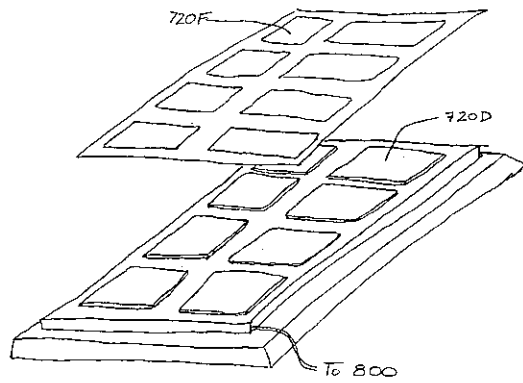
Figure 6



【 図 7 】

Fig 7

720



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



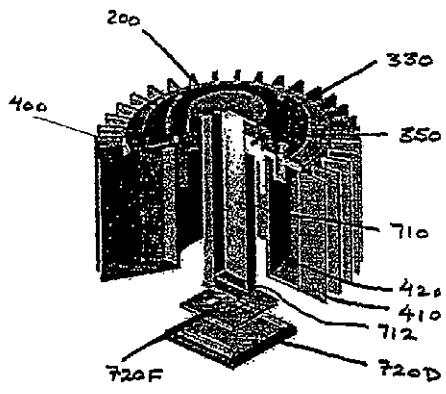
(43) International Publication Date
3 May 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/30236 A1

- (51) International Patent Classification: A61B 5/00 CA 92064 (US); SHULENBERGER, Arthur, M., 252 San Benito Road, Brisbane, CA 94003 (US).
 - (21) International Application Number: PCT/US00/04078S
 - (22) International Filing Date: 30 August 2000 (30.08.2000)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (30) Priority Data: 09/427,178 25 October 1999 (25.10.1999) US
 - (71) Applicant: OPTISCAN BIOMEDICAL CORPORATION [US/US]; Suite 101, 1105 Atlantic Avenue, Alameda, CA 94501 (US).
 - (72) Inventors: BRAIG, James, R.; 280 Mountain, Piedmont, CA 94611 (US); STERLING, Bernhard, B.; 882 El Pintado Road, Danville, CA 94526 (US); GODFREY, Juan, C.; 34972 Helvedere Terrace, Fremont, CA 94535 (US); CORTEJEA, Julian, M.; 2720 San Jose Avenue, Alameda, CA 94501 (US); CORNEIA, David, J.; 4756 Redwood Avenue, Fremont, CA 94536 (US); KRAMER, Charles, E.; 15475 Sky Ridge Road, Poway,
 - (73) Agent: FLORES, Victor; Lavigne Grubman & Payne, LLP, P.O. Box 3140, Monterey, CA 93942 (US).
 - (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
 - (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GL, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— With international search report.
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SOLID-STATE NON INVASIVE THERMAL CYCLING SPECTROMETER



(57) Abstract: A solid-state device for the non-invasive generation and capture of thermal gradient spectra from sample tissues. The device includes an infrared transmissive-layered window assembly (200) and elements for inducing a thermal gradient in sample tissues (350). Also provided is an infrared radiation detector (720) for detecting infrared emissions emanating from the tissue as the transient temperature gradient progresses into the sample tissues. The sensor provides output signals proportional to the detected infrared emissions. A data capture element is provided for the sampling of output signals received from the infrared radiation detector as the induced temperature gradient progresses into the sample tissue.



WO 01/30236 A1

WO 01/30236

PCT/US00/40785

SOLID-STATE NON-INVASIVE THERMAL CYCLING SPECTROMETER

RELATED APPLICATION

5

This application claims the benefit of U. S. Patent Application Serial No.: 09/427,178 filed October 25, 1999.

TECHNICAL FIELD

10

The present invention relates to an apparatus for inducing transient thermal gradients in human or animal tissue, and for obtaining infrared spectra from the tissue as the thermal gradient propagates through the tissue. The resulting infrared spectra may then be used to determine concentration of substances (analytes) present in the tissue, for example, glucose.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15

Millions of diabetics draw blood daily to determine blood glucose levels. Substantial effort has been expended in a search for a non-invasive method of accurately determining blood glucose concentrations. To that end, Optiscan Biomedical Corporation of Alameda, California, has significantly advanced the state of the art of non-invasive blood glucose analysis. In a series of patents and patent applications, Optiscan has defined the state of the art for non-invasive blood glucose determination.

20

The methodologies taught in U.S. Patent Application Serial Nos. 08/820,378 and 09/267,121 may be performed by the apparatuses taught in U.S. Patent Application Serial Nos. 08/816,723 and 09/265,195, and each of these references is hereby incorporated by reference.

25

By way of introduction, objects at temperatures greater than -273.16°C (absolute zero) emit infrared energy. Such emissions are often described by Planck's Equation and referred to as "black body curves". Theoretically, a body having an emissivity of 1.0 shows perfect agreement with Planck's Equation. Advantageously, many objects have emissivity close to 1.0. In particular, human tissue has emissivity of approximately 0.9 to 0.98. It is well known

WO 01/30236

PCT/US00/40785

that infrared emissions from the human body may be closely approximated by Planck's Equation and yield black body type emission spectra.

Although the human body emits energy having a distribution that approximates that described by Planck's Equation, Planck's Equation does not completely describe the sum total of all energy emitted by a human body. Variations from perfect agreement with Planck's Equation are caused by selective absorption of radiation by the layers of tissue and body fluid in the human body. Thus, layers of tissue and blood or other fluids may selectively absorb emitted energy from the deeper layers of the body before that energy can reach the surface of the skin. Furthermore, because the deeper layers of the human body are warmer than the outer layers, a temperature gradient exists within the body. This causes a further deviation from theoretical black body radiation emission.

However, the inventors have determined that, when the above two conditions exist, a composition-dependent absorption spectra may be constructed from proper analysis of the total energy emitted from the body. For heterogeneous bodies, the composition of matter may be depth dependent and, conversely, absorption spectra generated from deeper layers may contain sufficient composition information to allow accurate determinations of concentration of the individual constituents present in the tissue. This is possible when a temperature gradient either occurs naturally, or is induced in the body.

The invention taught in U.S. Patent Application Serial No. 08/820,378 ('378) uses the naturally occurring body temperature as the source of infrared emissions. As these infrared emissions, which have emanated from deeper inside the body, pass through layers of tissue that are closer to the surface, certain wavelengths of energy are selectively absorbed by the intervening tissue. This selective absorption of signal produces bands of reduced energy in the expected emission spectra when the energy finally exits the material under study. This spectra is referred to as the absorption spectra of the material.

The invention taught in Patent Application Number 08/816,723 ('723) uses actively induced cooling to promote the selective absorption of radiation by causing a temperature gradient to propagate to selected layers of tissue, which typically range between 40 and 250 μ below the tissue surface. As explained in the '723 application, absorption spectra of the tissue may be measured and the determination of glucose concentration may be made.

An additional technique for determining the concentration of substances ("analytes")

WO 01/30236

PCT/US00/40785

in a tissue sample is set forth in U.S. Patent Application Serial No. 09/267,121 ('121). The '121 application describes a method of measuring infrared emissions emitted by a tissue sample subject to a temperature gradient. By detecting emitted signals at selected wavelengths and comparing them to carefully selected reference signals, a frequency or a magnitude or a phase difference between the reference signal and an analytical signal may be used to determine analyte concentration. Furthermore, the method taught in the '121 application teaches the use of an intermittently or periodically modulated temperature gradient and the continuing measurement of frequency, magnitude, or phase differences caused by analyte absorbance to determine analyte concentration. Furthermore, the '121 application teaches a method of correcting for the effects caused by tissue surfaces.

According to U.S. Patent Application Serial No. 08/820,378 ('378), there is provided a spectrometer for the non-invasive generation and capture of thermal gradient spectra from human or animal tissue. The '378 spectrometer includes an infrared transmissive thermal mass for inducing a transient temperature gradient in the tissue by means of conductive heat transfer with the tissue, and a cooling means in operative combination with the thermal mass for cooling this thermal mass. There is also provided an infrared sensor for detecting infrared emissions emanating from the observed tissue as the gradient progresses into the tissue. Also included is a data capture means for sampling the output signals received from the sensor as the gradient progresses into the tissue. The '723 invention uses a cooled germanium cylinder brought into intermittent contact with the test subject's tissue. The resulting gradients are used to perform the methodology taught in Application '378. Skin rewarming, according to this invention, is accomplished by simply allowing the patient's skin to naturally rewarm after each cooling contact. Alternatively, rewarming may be accomplished by an external heat source in the form of a second warmer germanium cylinder. U.S. Patent Application Serial No. 09/265,195 ('195) provides a "solid-state" apparatus for creating and measuring the effects of transient thermal gradients on tissue. The '195 application teaches a single thermal mass structure ("a thermal mass window") which both heats and cools the tissue and is capable of transmitting the absorption spectra generated by the gradient. This allows the window to remain in contact with the tissue during the entire time measurements are made, thereby improving accuracy and measurement repeatability.

The inventors discovered that by inducing a cyclic temperature gradient certain

WO 01/02236

PCT/US00/40785

measurement advantages accrue. These advantages are more apparent when a fairly rapid cooling/rewarming cycle time (hereinafter referred to as "cycle time") is used. Cycle times on the order of 2 Hz are preferred. Existing devices encountered some difficulties obtaining the requisite cycle times due to residual heat or cooling remaining in the thermal mass structures after heating and cooling steps. Thus, it took excessive time and energy to cyclically induce the cooling and heating steps. There is a need for a thermal gradient device that can induce temperature gradients more quickly and using less energy. An advantage of devices which generate gradients using less energy is that smaller devices may be constructed.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

According to the principles of the present invention there is provided a solid-state device for determining analyte concentrations within sample tissues. The device generates a thermal gradient in the tissue and measures infrared radiation spectra to make determinations of tissue analyte concentration. The device comprises an infrared transmissive window assembly having a plurality of infrared transmissive elements, one of which being a heating element, another being an insulating element. The device also has a cooling element in operative combination with the insulating element. The device also comprises an infrared detector for detecting an infrared radiation spectrum as it passes through said window assembly.

15

20

An important aspect of the invention is a thermal insulating and impedance matching element positioned between the heating and cooling elements. Yet another embodiment of the invention enhances the ability of the device to rapidly cycle through the cooling/rewarming cycle by including a heat sink in thermal contact with the cooling element. This effectively stabilizes the temperature in the device during cycling. This heat stability is enhanced through the use of a phase change material.

25

Other features of the invention are disclosed or apparent in the section entitled "DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION".

30

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

For a more comprehensive understanding of the present invention, reference is made

WG 01/30236

PCT/US00/40785

to the accompanying drawings in the following Detailed Description of the Invention. In the drawings:

Figure 1 is a schematic depiction of an apparatus constructed in accordance with the principles of the present invention;

5 Figure 2 is a cross-sectional view of a layered window assembly of the present invention;

Figure 3 is an exploded cross-sectional view of the layered window assembly of Figure 2;

Figure 4 is a plan view of a heater grid of the present invention;

10 Figure 5 is a cut-away perspective view of an apparatus illustrating the principles of the present invention;

Figure 6 is a graph of a temperature stability curve;

Figure 7 is an exploded perspective view of a detector element of the present invention.

15 Reference numbers refer to the same or equivalent parts of the invention throughout the several figures of the drawings.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to the measurement of infrared (IR) radiation emitted by heterogenous bodies. In particular, an apparatus for inducing a temperature gradient in a tissue sample and measuring the IR radiation spectra emitted from the tissue. The following description is presented to enable one of ordinary skill in the art to make and use the invention as provided in the context of a particular application and its requirements. Various modifications to the preferred embodiments will be readily apparent to those skilled in the art, and the generic principles defined herein may be applied to other embodiments. The present invention is not intended to be limited to the embodiments shown, but is to be accorded the widest scope consistent with the principles and novel features disclosed herein.

25 A discussion of the principles of non-invasive infrared spectrometry applied to analyte quantification can be found in the incorporated references.

The present invention teaches a method and apparatus for creating and controlling the magnitude, propagation, velocity, and contour profile of a thermal gradient, and incorporates cyclic cooling and rewarming of a sample observation site. Furthermore, the present invention

WO 01/30236

PCT/US00/40785

teaches the detection and measurement of infrared spectral emissions from the sample tissues.

Referring to Figure 1, a block diagram of an embodiment of the present invention is shown. The embodiment shown provides a solid-state thermal gradient inducing device 500 for inducing a temperature gradient within a tissue sample 100. The infrared emissions from the body are then transmitted through the thermal gradient device 500 where they are collected by an infrared radiation detector assembly 700. The detector assembly 700 receives the infrared emissions from the tissue 100 and measures certain wavelength information which is passed on to a signal processing system 800 which processes the information. The several elements of the system will be described below.

The solid-state thermal gradient device 500 is comprised of three general components: An infrared transmissive window assembly 200 which provides direct contact with a tissue sample 100 permitting the transmission of infrared radiation from the tissue sample to the IR radiation detector assembly 700. The solid-state thermal gradient device 500 also includes a means 300 for inducing a temperature gradient in the tissue sample 100. This means 300 typically includes a heating element and a cooling element. The heating element may be integral to the infrared transmissive window assembly 200. Finally, the solid-state thermal gradient device 500 incorporates a heat sink 400 which is in thermal communication with the cooling element.

Window Assembly 200

In one preferred embodiment of the present invention, as shown in Figure 2, the solid-state thermal gradient device 500 includes an infrared transmissive window assembly 200. The window assembly 200 includes a plurality of infrared transmissive elements which may be constructed in a layered fashion.

Figure 3 depicts a layered window assembly 200. The window assembly features an infrared transmissive thermally conductive spreader layer 205. Underlying the spreader layer 205 is a heater or heating element 220. This heating element 220 can be treated with a thin electrically insulating layer (not shown). Adjacent to the heating element 220 is a thermal insulating and impedance matching element 230. Adjacent to the thermal insulating element 230 is a thermally conductive base layer 240. The thermally conductive spreader layer 205 is coated on its top surface with a thin layer of protective coating 201. The bottom surface of the

WO 01/30236

PCT/US00/40785

base layer is coated with a thin overcoat layer 242. Preferably, protective coating 201 and overcoat layer 242 have antireflective properties.

5 The spreader layer 205 is preferably formed of infrared transmissive material having a high thermal conductivity sufficient to facilitate heat transfer from the heater element 220 uniformly into the tissue sample 100. A satisfactory material is silicon crystal formed using a float zone crystal growth method. A generalized discussion of this method of silicon
10 fabrication may be found in Microchip Fabrication, A Practical Guide to Semiconductor Processing, 3rd Ed., Peter Van Zant, McGraw Hill 1997, which is hereby incorporated by reference. Other effective materials include, but are not limited to, chemical vapor deposited diamond, diamondlike carbon, gallium arsenide, germanium, and other IR transmissive materials having sufficiently high thermal conductivity. Preferred dimensions for the spreader layer 205 are about one inch in diameter and about 0.010 of an inch thick. Figure 3 shows a preferred embodiment of the spreader layer 205 with a beveled edge. Although not required, an approximate 45° bevel is preferred.

15 A protective layer 201 is formed on the top surface of the spreader layer 205. The protective layer is intended to protect the top surface of the spreader layer 205 from damage. Ideally, the protective layer is highly resistant to mechanical damage, such as scratching and other abrasive forces. Additionally, the protective layer is infrared transmissive. It is particularly advantageous if the protective layer 201 is also optimized to have antireflective properties and to increase transmission of optical radiation in the wavelength range of about
20 5 to 12 μ . For example, when a float zone silicon is used as a spreader layer 205, the spreader layer reflects 30% of the incident light at the air:silicon interface because of the relatively high refractive index of silicon. The protective layer 201 is designed to match the refractive index of tissue and reduce the surface reflectance of the spreader layer 205, thereby optimizing the amount of energy passing through the window assembly 200. The protective layer 201 must
25 also have high thermal conductivity. A satisfactory protective layer material is a proprietary multi-layer Broad Band Anti-Reflective Coating produced by Deposition Research Laboratories, Inc. of St. Charles, Missouri. Diamondlike carbon coatings are also satisfactory.

30 Underlying the spreader layer 205 is a heating element 220. The heating element 220

WO 01/30236

PCT/US00/40785

must also provide a maximum acceptable optical throughput and should be electrically insulated from the spreader layer substrate material. A preferred heating element 220 obscures about 10% or less of the window assembly 200. Satisfactory heating elements include, but are not limited to, heat exchangers, electrical resistance heating grids, thermal electric heaters, radio frequency (RF) heaters, infrared radiation heaters, optical heaters, or wire bridge heating grids. Additionally, a doped infrared transmissive material with regions of higher and lower resistivity may be used. For example, a doped silicon layer may be used as a heater.

One embodiment of such a heater element 220 is the heating grid shown in Figure 4. The embodiment shown in Figure 4 shows a metal heater grid 221 designed and manufactured by Deposition Research Laboratories, Inc. The heater grid 221 has a resistance of about 2 ohms and has a preferred thickness of 1,500 Å. A preferred grid material is a gold alloy, but other acceptable materials include, but are not limited to, platinum (Pt), titanium (Ti), tungsten (W), copper (Cu), and nickel (Ni). The perimeter of the grid is surrounded by a bus bar 222 for contacting electrode leads. The heater 220 is covered with an electrically insulating coating which also enhances adhesion to the spreader layer 205. One preferred covering is an aluminum oxide (Al_2O_3) coating over the grid pattern to prevent electrical current from conducting through the spreader layer 205 into the tissue 100. Al_2O_3 also advantageously increases the adhesion of the heater element 220 to the spreader layer 205. Other acceptable materials include, but are not limited to, titanium dioxide (TiO_2) or zinc selenide (ZnSe). The heater grid 221 is electrically connected to an electrical power source through the bus 222. A preferred bus bar material is gold. One preferred example of a heater grid incorporates a variable pitch distance "d" between the conducting lines to maintain a constant power density across the entire grid 221. In this embodiment a preferred line width "w" is about 25 microns. Another design for maintaining a constant power density across the entire grid 221 incorporates varying line widths "w" while keeping the pitch distance "d" constant.

Referring again to Figures 2 and 3, underlying the heater 220 is a thermal insulating layer 230. The thermal insulating layer 230 serves several novel and surprising functions which will be discussed in more detail below. The thermal insulating layer 230 prevents the dissipation of heat from the heater element 220 while allowing the cold from a cooling element (not shown) to effectively cool the tissue 100. The thermal insulating layer 230 is comprised

WO 01/30236

FCT/US00/40785

of a material having thermally insulative (e.g., lower thermal conductivity than the spreader layer) and infrared transmissive qualities. A preferred material is a germanium arsenic selenium compound of the calcogenide glass family known as AMTIR-1 produced by Amorphous Materials, Inc. of Garland, Texas. A further description of this material may be
5 found on that firm's material data safety sheet (MSDS). The pictured embodiment has a diameter of about 0.85 of an inch and a preferred thickness in the range of about 0.005 to about 0.010 of an inch. As the heating element 220 heats through the spreader layer 205 into the tissue 100, the thermal insulating layer 230 (having a low thermal conductivity) insulates this heat. Underlying the thermal insulating layer 230 is a base layer 240 which is formed of
10 thermally conducting material. A preferred material is crystalline silicon formed using float zone crystal growth. The purpose of this base layer 240 is to serve as a cold-conducting mechanical base for the entire layered window assembly. The bottom surface of the base layer is treated with an overcoat layer 242. The overcoat layer 242 is preferably a proprietary multi-layer Broad Band Anti-Reflective Coating optimized for the transmission of radiation in the
15 wavelength range between about 5 to about 12 μ and having the refractive index of air. Such coating materials are available from Deposition Research Laboratories, Inc. in St. Charles, Missouri.

The overall optical transmission of the layered window assembly 200 is equal to or greater than 70%. The layered window assembly 200 is held together and secured to the
20 gradient device 500 by a holding bracket. The bracket is preferably formed of a glass-filled plastic, for example, Ultem 2300, manufactured by General Electric. The Ultem 2300 has a low thermal conductivity which insulates the heat transfer from the layered window assembly 200. As such, the tissue 100 is solely heated and cooled by the heat and cold emanating from the layered window assembly 200.

Referring to Figure 5, a portion of the entire solid-state non-invasive device for
25 determining analyte concentration in sample tissues is shown. The layered window assembly 200 is depicted as resting above a cold reservoir 330 which is adjacent to the cooling element 350. The cooling element 350 may be selected from such elements as air cooled convection coolers, passive conduction coolers, such as heat sinks, or active conduction coolers, such as,
30 thermal electric coolers. The cooling element 350 may be also selected from the group of

WO 01/30236

PCT/US00/40785

cooling elements including, but not limited to, water baths, gas coolers using cold N_2 or other gases, or infrared transmissive cooling fluids. The preferred cooling element is a thermal electric cooler, for example, a 25 W thermal electric cooler manufactured by Melcor in Trenton, New Jersey. The cooling element 350 (hereinafter referred to as "thermal electric cooler" or "TEC") is positioned in thermal contact with the cold reservoir 330. A preferred cold reservoir 330 is a copper ring structure which is in thermal contact with both the layered window assembly 220 and the TEC 350.

It is the combination of the heating element 220, the thermal insulating element 230, the cold reservoir 330, and the cooling element 350 that comprises a means for inducing a temperature gradient in the tissue 100. Typically, this is accomplished by setting the cooling element 350 to a constant temperature of in the range of about 8-15°C. The heating element 220 is then cyclically activated to heat to a maximum of about 40°C. Thermal cycling the heating element 220 cyclically heats the layered window assembly 200 and induces a temperature gradient in the tissue 100.

With continuing reference to Figure 5, the inventors discovered that when a thermal electric cooler is chosen as the cooling element 350, a certain amount of waste heat builds up in the gradient device 500. In order to stabilize the operational temperature of the device, a heat sink 400 is in thermal communication with the TEC 350. The heat sink 400 effectively bleeds off the waste heat from the TEC 350, enabling the device 500 to function within a constant temperature range. Furthermore, the heat sink may have cooling fins 410 to enhance the cooling effectiveness of the heat sink 400. Additionally, the heat sink 400 features a cavity 420. The cavity may be filled with a phase change material 430 (not shown) to enhance the temperature stabilizing effect of the heat sink 400. A phase change material 430 as defined herein is any material which undergoes a temperature dependent change of phase. For example, water undergoes a phase change from ice to water. In the process of undergoing the phase change, such materials absorb a great deal of heat, thereby enhancing the effectiveness of the heat sink 400. A preferred phase change material 430 is a hydrated salt, such as calcium chloride hexahydrate. A proprietary version of this material, TH29, is produced by Phase Change Solutions, of Naperville, Illinois. Further description of this material is included in that firm's MSDS which is incorporated by reference. This material has a melting point of

WO 01/30236

PCT/US00/40785

29°C, which is close to the working temperature of the device. The effectiveness of this phase change material 430 is clearly demonstrated in Figure 6, which is a graph of temperature stability over time with the instrument operating normally. The temperature stability, over time, of a heat sink using TH29 610 has superior temperature stability performance than both water 620 and a heat sink 400 with no phase change material 630.

5 The ability of the gradient inducing means is further enhanced by the presence of the thermal insulating layer 230 of the layered window assembly 200. The thermal insulating layer 230 is positioned between the heating element 220 and the base 240. It was discovered by the inventors that, in the absence of the insulating element 230, the cold from the cooling element 350 excessively reduced the temperature of the heating element 220. This led to difficulties in reheating. In order to sufficiently rewarm the heating element 220 after such cooling, a great deal of power was required. Furthermore, the time required to heat the cooling element 220 to operational temperature prohibitively restricted the cycle time. Therefore, in an effort to increase the rate of heating and cooling and increase cycle time, a thermally insulating element 230 was added. The presence of the insulating element 230 helps the heating element 220 to maintain a consistent and relatively high temperature, thereby making it possible to reheat the heating element 220 and spreader layer 205 and, consequently, the tissue 100 more quickly. Of equal importance the insulating element makes reheating possible using less power. These factors make quicker cycle times possible. The surprising result is that the presence of the insulating layer 230 does not significantly inhibit the cooling effects of the TEC 350. Therefore, the gradient inducing means (i.e. the heating element 220, the thermally insulating element 230, and the cooling element 350) are substantially enhanced in their effectiveness by the presence of the thermally insulating layer 230.

10 15 20 25 The layered window assembly 200 is designed with the idea of transmitting the maximum amount of optical energy through the window 200. Furthermore, the cold reservoir 330, the thermal cooling element 350, and heat sink 400 are all designed to minimally obstruct the transmission of optical radiation. Positioned beneath the layered window assembly 200 is an infrared radiation detector assembly 700.

30 With reference to Figures 5 and 7, a particular embodiment of the infrared radiation detector 720, which forms a part of the infrared radiation detector assembly 700, is shown.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

It should be pointed out that many different types of radiation detectors may be utilized including, but not limited to, interferometers, spectrophotometers, grating monochromators, variable filter monochromators, and groups of discrete infrared bandpass filters (or Fabry-Perot filters, including tunable Fabry-Perot filters) and detectors. The effectiveness of said infrared radiation detector assembly 700 may be enhanced by the presence of a high reflectance scrambler 710. The scrambler 710 is designed to randomize the directionality of radiation which enters the layered window assembly 200. The scrambler 710 effectively minimizes the effect of tissue irregularities thereby maximizing the detectable signal. The scrambler 710 is either made from, or coated with, a material which does not preferentially absorb optical radiation in the range of about 5 μ to about 12 μ . A satisfactory scrambler 710 may be constructed having an electroform gold layer. A satisfactory high reflectivity gold electroform optical scrambler 710 is manufactured by Epner Technology, of Brooklyn, New York. At the exit of the scrambler 712 lies a detector element 720. As explained above, the detector element 720 may be selected from among many suitable devices. One preferred embodiment uses a series of bandpass filters 720F having an underlying series of radiation detectors 720D.

One embodiment uses several bandpass wavelengths optimized to detect the presence of a glucose analyte in a tissue sample. Glucose has several strong and distinguishing absorption peaks between 9 and 10 microns, meaning the transmission of optical energy through glucose drops significantly in this wavelength range. As the infrared energy naturally emitted by the inner tissue passes through the glucose in the outer layers of the tissue, some of the energy in the 9.3 micron to 9.6 micron bands is absorbed.

At these particular wavelengths where glucose absorbs strongly, most energy originating deep within the tissue is absorbed before it reaches the surface. At other wavelengths where glucose is only weakly absorbent, a larger amount of energy from deep within the tissue finds its way to the surface. Additionally, at wavelength ranges where glucose doesn't absorb, for example about 8-9 microns, a reference signal which may be used for the differentiation of glucose, may be measured. Thus, the large magnitude and specificity of the glucose absorption peaks allows the differentiation of glucose from other interfering substances.

Because the human body is comprised mostly of water, it is necessary to differentiate

WO 01/30236

PCT/US00/40785

the smaller amount of glucose present in the larger concentration of water in the human body. Water absorbs far- and mid-wavelength infrared energy at most wavelengths. However, a infrared transmission "window" exists, in which infrared energy is not completely absorbed. This "window" allows analysis of the 9.3 to 9.6 micron glucose absorption bands because this region of substantially reduced water absorption is the same region in which glucose strongly absorbs. Also, more specifically, in the wavelength range of about 10-11 microns, neither water nor glucose biological substances absorbs strongly. Therefore, this wavelength range may also provide reference wavelengths for both water and glucose, allowing their differentiation.

10 On the other hand, the wavelength ranges where water strongly absorbs can be used to determine the absorbance of the target tissue and, therefore, the surface radiation. For example, wavelengths in the range of about 5.9-6.2 microns, may be used to quantify water. Additionally, in the range of about 11.5-13 microns, strong and distinct water absorption peaks exist, providing ideal wavelengths for analyzing the tissue surface absorption.

15 Other wavelength ranges can be examined. They enhance the ability of the device to differentiate non-water, non-glucose effects in the tissue. For example, radiation has maximum tissue penetration in the 5.0-5.5 wavelength range. Therefore, information about the maximum analytical tissue depth can be obtained in this range where neither H₂O nor biological constituents absorb. Some proteins and some glycosylated proteins are an examples of a significant class of interfering substances which interfere with the accurate measurement of glucose in blood. Because these proteins have major absorption peaks about the (6.2-6.6) and (7.9-8.1), and (9-10) micron wavelength ranges, they can be isolated and compensated for. In addition, an appropriate reference signal for protein can be measured outside of these ranges, for example, at about 8.2 or 8.3 microns.

25 Different filter combinations can be optimized to detect other interfering analytes as well. In addition to glycosylated proteins, other materials may be compensated for. Examples of other interfering substances include, but are not limited to, Vitamin C, acetaminophen, alcohol, and urea.

30 One preferred embodiment, optimized to detect the presence of a glucose analyte in a tissue sample, uses eight filters 720F having the following bandpass wavelengths: 6.1 μ , 6.9 μ ,

WO 01/30236

PCT/US00/40785

8.5 μ , 9.3 μ , 9.7 μ , 10.4 μ , 11.0 μ , and 12.5 μ . Filter combinations using a fewer number or different filters may be used. Satisfactory filters may be obtained from Optical Coating Laboratory, Inc. (OCL) of Santa Rosa, California. It is contemplated that in accordance with the principles of the present invention, other filters or filter combinations optimized to detect other analytes may be used. Also, other detection methods or devices are contemplated by the present invention. The filtered radiation can be detected by a plurality of detectors 720D, for example, an array of Photo Voltic Mercury Cadmium (PVMCT) detectors. Satisfactory detectors may be obtained from FERMIONICS of Simi Valley, California, for example. PV-9.1 detectors with PVA-481-1 preamplifiers may be used. Custom thermal boards produced by Optiscan may be used to control temperatures of the detector and the infrared transmissive window assembly. Similar units available from other manufacturers may also be used. Additionally, room temperature micro-bolometers can be used. These detectors produce an electronic signal which is passed on to a signal processing system 800. Custom circuit boards produced by Optiscan may be used to control temperatures of the detector and the infrared transmissive window assembly. Similar units available from other manufacturers may also be used.

A satisfactory signal processing system 800 is a general purpose programmable personal computer commonly available from companies such as an IBM, Dell, Gateway, etc. Numerous other computers or data processing devices may be used with equal facility. Furthermore, a specialized computer, implemented as hardware, firmware, software or a combination thereof could be devised to accomplish the needed signal processing functions. The computer provides a computational engine, display and user interface. An analog-to-digital (A/D) system may be used to convert analog detector signals to appropriate computer input signals. For example, an acceptable A/D converter is a "PCI-MIO-16XE10" manufactured by National Instruments of Austin, Texas.

It will be appreciated that many modifications can be made to the embodiments described above without departing from the spirit and the scope of the invention.

In particular, it should be noted that many different phase change materials may be used in conjunction with the heat sink as can many different layered window assemblies. Also, if bandpass filters are used in conjunction with the infrared detector, many different filters may

WO 01/30236

PCT/US00/40785

be used and said filters may be optimized to detect analytes other than glucose.

The present invention has been particularly shown and described with respect to certain preferred embodiments and the features thereof. It is to be understood that the shown embodiments are the presently preferred embodiments of the present invention and, as such, are representative of the subject matter broadly contemplated by the present invention. The scope of the invention fully encompasses other embodiments which may become obvious to those skilled in the art, and are accordingly to be limited by nothing other than the appended claims, in which reference to an element in the singular is not intended to mean "one and only one" unless explicitly stated, but rather "one or more". All structural and functional equivalents of the elements of the above-described preferred embodiments that are known or later come to be known to those of ordinary skill in the art are expressly incorporated herein by reference and are intended to be encompassed by the present claims. Moreover, it is not necessary for a device or method to address each and every problem solved by the present invention, for it to be encompassed by the present claims. Furthermore, no element, component, or method step in the present disclosure is intended to be depicted to the public regardless of whether the element, component, or method step is explicitly recited in the claims. No claim element herein is to be construed under the provisions of 35 U.S.C. § 112, paragraph 6, unless the element is expressly recited using the phrase "means for".

WO 01/00236

PCT/US00/40785

CLAIMS

What is claimed is:

1. A device for determining analyte concentrations within sample tissues, the device comprising:
 - an infrared radiation detector assembly;
 - 5 a infrared transmissive window in operative combination with said infrared radiation detector assembly; and
 - a cooling element means for inducing a temperature gradient in said sample tissues, said cooling element means being in operative combination with said window.
2. A device as in Claim 1 further including a heating element means being in operative combination with said window and said cooling element.
3. A device as in Claim 2 wherein said device includes a thermal insulating element in operative combination with said cooling element and said heating element.
4. A device as in Claim 3 wherein said heating element, said cooling element means, and said thermal insulating element are each infrared transmissive elements.
5. A device as in Claim 4 wherein said infrared transmissive window is a layered window and said cooling element and said thermal insulating element each comprise a layer of said layered window.
6. A device as in Claim 4 wherein said thermal insulating element comprises a layer of said layered window.
7. A device as in Claim 3 wherein said heating element is selected from a group consisting of a heat exchanger, an optical heater, an infrared heater, a radio-frequency heater, an electrical resistance heating grid, a thermoelectric heater, and a wire bridge heating grid.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

8. A device as in Claim 6 wherein said heating element is selected from a group consisting of a heat exchanger, an optical heater, an infrared heater, a radio-frequency heater, an electrical resistance heating grid, a thermoelectric heater, and a wire bridge heating grid.
9. A device as in Claim 3 wherein said cooling element is selected from a group consisting of a convection air cooler, a passive conduction cooler, and an active conduction cooler.
10. A device as in Claim 6 wherein said cooling element means is selected from a group consisting of a convection air cooler, a passive conduction cooler, and an active conduction cooler.
11. A device as in claim 1 wherein said cooling element means for cooling induces one of a time varying temperature gradient or a periodically time varying temperature gradient.
12. A device for determining analyte concentrations within sample tissues, the device comprising in operative combination:
- a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive element means for inducing a temperature gradient in said sample tissue, said infrared transmissive element means including a heating element, a cooling element, and a thermal insulating element;
 - the thermal insulating element in operative combination with said heating element and cooling element; and
 - an infrared radiation detector assembly.
13. A device as in Claim 12 wherein said heating element comprises a heating grid.
14. A device as in Claim 12 wherein said cooling element is a thermal electric cooler.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

15. A device as in Claim 12 wherein said cooling element further includes a heat sink.
16. A device as in Claim 15 wherein said heat sink further includes a phase change material.
17. The device of Claim 12 wherein said infrared radiation detector assembly includes an optical scrambler.
18. The device of Claim 12, wherein said device further includes a signal processing system for receiving and processing data from said infrared radiation detector assembly.
19. A device as in Claim 12 wherein said radiation detector assembly includes a radiation detector selected from the group consisting of discrete infrared band-pass filters and detectors, an interferometer, a spectrophotometer, a grating monochromator, a Fabry-Perot filters, room temperature micro-bolometers, and a variable filter monochromator.
20. A device as in Claim 12 wherein said radiation detector comprises a plurality of infrared band-pass filters and detectors optimized for the detection of at least one specific analyte.
21. A device as in Claim 20 wherein said infrared radiation detector is optimized for the detection of glucose.
22. A device as in Claim 21 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters having bandpass wavelengths of about 9.3μ and 9.6μ .
23. A device as in Claim 21 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters having bandpass wavelengths in the range of about 8μ to 9μ and 10μ to 11μ .

WO 01/30236

PCT/US00/0785

24. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters optimized for the measurement of water, said filters having bandpass wavelengths in the range of about 5.9μ to 6.2μ and about 11.5μ to 13μ .

25. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters optimized for the measurement of water, said filters having bandpass wavelengths in the range of about 10μ to 11μ .

26. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters optimized for the measurement of proteins, said filters having bandpass wavelengths in the range of about 6.2μ to 6.6μ , 7.9μ to 8.1μ , 9.1μ to 9.4μ , and 9.4μ to 9.8μ .

27. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters optimized for the measurement of proteins, said filters having bandpass wavelengths in the range of about 8.2μ to 8.3μ .

28. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters optimized for the measurement of maximum tissue depth information, said filters having bandpass wavelengths in the range of about 5.0μ , and 5.5μ .

29. A device as in Claim 20 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters centered at wavelengths of about 6.1μ , 6.9μ , 8.5μ , 9.3μ , 9.7μ , 10.4μ , 11.0μ , and 12.5μ .

30. A device as in Claim 12 wherein said heating element, and cooling element, induce one of a time varying temperature gradient or a periodically time varying temperature gradient.

31. A device for determining analyte concentrations within sample tissue by measuring sample infrared spectral emissions, said device comprising:
an infrared transmissive window assembly;

WO 01/30236

PCT/US00/40785

a heating element means and a cooling element means each being positioned for heating and cooling said sample tissue; and

an infrared radiation detector assembly positioned such that said infrared spectral emissions from said sample tissue pass through said infrared transmissive window assembly onto a detector.

5

32. A device as in Claim 31 wherein said heating element means is part of said infrared transmissive window assembly.

33. A device as in Claim 32 further comprising an infrared transmissive thermally insulating element positioned between said heating element means and said cooling element means.

34. A device as in Claim 31 wherein said cooling element means further comprises a heat sink.

35. A device as in Claim 31 wherein said infrared radiation detector assembly is optimized to detect only selected infrared spectral emissions from said sample tissue.

36. A device as in Claim 35 wherein said selected infrared spectral emissions are optimized to detect the presence of glucose in said sample tissue.

37. A device as in Claim 31 wherein said heating element means and said cooling element means induce one of a time varying temperature gradient or a periodically time varying temperature gradient.

38. A device for determining analyte concentrations within sample tissues by measuring sample infrared spectral emissions, said device comprising:

an infrared transmissive window assembly;

a means for heating and cooling said sample tissues, said means being positioned to heat

WO 01/30236

PCT/US00/40785

and cool said sample tissue; and

an infrared radiation detector assembly positioned such that said infrared spectral emissions from said sample tissue pass through said infrared transmissive window assembly onto a detector.

39. A device as in Claim 38 wherein said heating and cooling means is part of said infrared transmissive window assembly.

40. A device as in Claim 39 wherein said heating and cooling means further comprises a heat sink.

41. A device as in Claim 40 wherein said heating and cooling means further comprises an infrared transmissive thermal insulator.

42. A device as in Claim 38 wherein said infrared radiation detector assembly is optimized for the detection of glucose in said sample tissue.

43. A device as in Claim 38, further comprising a signal processor for receiving and processing a signal from said detector.

44. A device as in Claim 38 wherein said means for heating and cooling said sample tissues induces one of a time varying temperature gradient or a periodically time varying temperature gradient.

45. A device for determining analyte concentrations within sample tissues, the device generating a thermal gradient in the tissue and measuring infrared spectra to make determinations of analyte concentration, the device comprising in operative combination:

a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive elements;

a means for inducing a temperature gradient in said sample tissue, said means in operative combination with said window assembly and in thermal communication with said sample tissue; and an infrared radiation detector assembly in operative combination with said window.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

46. A device as in Claim 45 wherein said means for inducing a temperature gradient induces one of a time varying temperature gradient or a periodically time varying temperature gradient.

47. A device as in Claim 45, wherein said means for inducing a temperature gradient includes an infrared transmissive heating element and a cooling element.

48. A device as in Claim 47 wherein said means for inducing a temperature gradient further includes an infrared transmissive thermal insulating element positioned to provide thermal insulation between said heating element and said cooling element.

49. A device as in Claim 47 wherein said cooling element further includes a heat sink.

50. A device as in Claim 49 wherein said heat sink further includes a phase change material.

51. A device as in Claim 47, wherein said plurality of infrared transmissive elements comprising said layered window assembly includes a thermally conductive spreader layer positioned between said sample tissue and said heating element.

52. A device as in Claim 51 wherein said spreader layer is formed of a float zone silicon material.

53. A device as in Claim 52 wherein said spreader layer is formed of a chemical vapor deposited diamond material.

54. A device as in Claim 51, wherein said spreader layer further includes a top side having a protective layer formed thereon.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

55. A device as in Claim 54 wherein the protective layer is formed of a material which enhances the transmission of infrared energy through said layered window.

56. A device as in Claim 54 wherein the protective layer is formed of an mechanically durable wear resistant material.

57. A device as in Claim 54 wherein said protective layer is formed of a diamond-like carbon material.

58. A device as in Claim 54, wherein said plurality of infrared transmissive elements comprising said layered window assembly include a thermally conductive base layer positioned adjacent to said cooling element.

59. A device as in Claim 58 wherein said base layer is formed of a float zone silicon material.

60. A device as in Claim 58 wherein said base layer further includes a bottom side having an overcoat layer formed of a broad band anti-reflective material.

61. A device as in Claim 45 wherein said infrared radiation detector assembly includes a plurality of discrete infrared bandpass filters and detectors.

62. A device as in Claim 61 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters are chosen having bandpass wavelengths optimized to detect a specific analyte.

63. A device as in Claim 61 wherein said plurality of discrete infrared bandpass filters include filters having bandpass wavelengths of about 6.1μ , 6.9μ , 8.5μ , 9.3μ , 9.7μ , 10.4μ , 11.0μ , and 12.5μ .

64. A device as in Claim 45, wherein said infrared radiation detector assembly

WO 01/30236

PCT/US00/40785

further comprises a high reflectance scrambler.

65. A device as in Claim 45 further including a signal processing system for processing data received from said infrared radiation detector assembly.

66. An infrared transmissive patient window comprising in operative combination: a plurality of layered infrared transmissive element means for inducing a temperature gradient in said sample tissues, including a heating element and a thermal insulating element.

67. The window of Claim 66, in which said plurality of layered infrared transmissive element means further includes a spreader layer and a base window.

68. The window of Claim 67, wherein said spreader layer is positioned adjacent to said heating element, the heating element being adjacent to said thermal insulating element, and said thermal insulating element being positioned adjacent to said base window.

69. The window of Claim 68 wherein said spreader layer includes a top surface having a protective layer, said protective layer being formed of an infrared transmissive material which enhances the energy transmission of said window and having thermal conductivity and having a high mechanical wear resistance.

70. The window of Claim 69, wherein said base window includes a bottom surface having an overcoat layer.

71. The window of Claim 66, wherein said heating element and thermal insulating element induces one of a time varying temperature gradient or a periodically time vary temperature gradient.

72. A method for making a device for generating a thermal gradient in sample tissue and measuring infrared spectra to determine analyte concentrations in said sample, the method

WO 01/30236

PCT/US00/40785

comprising the steps of:

providing a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive elements;

providing a means for inducing a temperature gradient, said means in operative combination with said window;

providing an infrared radiation detector in operative combination with said window; and providing a signal processing system in operative combination with said radiation detector.

73. The method of Claim 72 wherein said step of providing a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive elements includes providing an infrared transmissive thermal insulating element.

74. The method of Claim 73 wherein said step a means for inducing a temperature gradient further includes the step of providing a heating element and a cooling element with said infrared transmissive thermal insulating element disposed there between.

75. The method of Claim 74 wherein said step of providing a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive element means includes providing said heating element as one of said plurality of infrared transmissive elements.

76. The method of claim 75 wherein said step of providing a layered window assembly having a plurality of infrared transmissive element means includes providing a first thermally conducting infrared transmissive element, said first thermally conducting element having a top surface and a bottom surface, said top surface having an infrared transmissive protective layer being disposed thereon, said protective layer being disposed adjacent to said sample tissue.

77. The method of Claim 76 wherein said step of providing said heating element as one said plurality of infrared transmissive element means includes positioning said heating element adjacent to said bottom surface of said first thermally conducting element.

WO 01/30236

PCT/US00/40785

78. The method of Claim 74 wherein said step of providing said heating element includes the further step of selecting said heating element from the group consisting of a heat exchanger, an optical heater, an infrared heater, a radio-frequency heater, an electrical resistance heating grid, a thermoelectric heater, and a wire bridge heating grid.

79. The method of Claim 74 wherein said step of providing an infrared radiation detector in operative combination with said window includes the further step of selecting said infrared radiation detector from the group consisting of discrete infrared bandpass filters and detectors, an interferometer, a spectrophotometer, a grating monochromator, tunable Fabry-Perot filters, and a variable filter monochromator.

80. The method of Claim 79 wherein said step of providing an infrared radiation detector includes the step of providing a plurality of discrete infrared bandpass filters which are interchangeable.

81. The method of Claim 80 wherein said step of providing said plurality of discrete infrared bandpass filters includes providing filters having bandpass wavelengths of about 6.1μ , 6.9μ , 8.5μ , 9.3μ , 9.7μ , 10.4μ , 11.0μ , and 12.5μ .

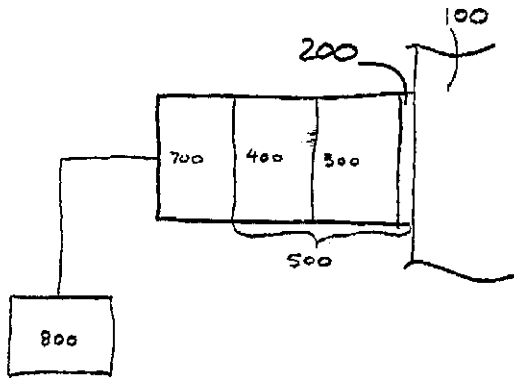


Figure 1

Figure 2

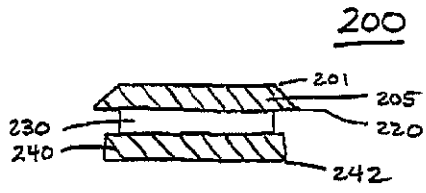
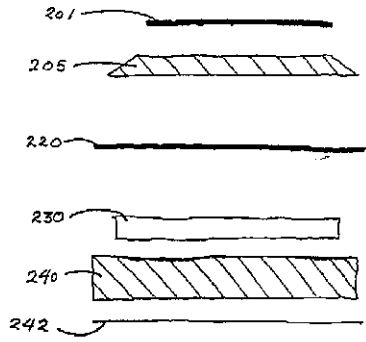


Fig 5

200



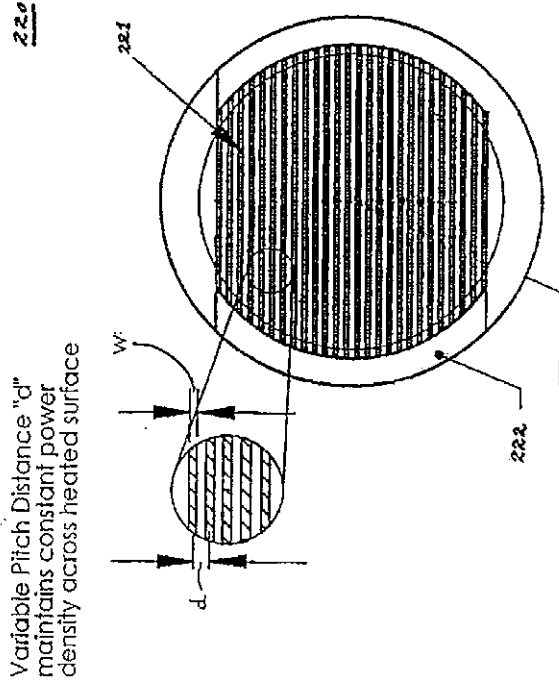


Figure 4

Figure 5.

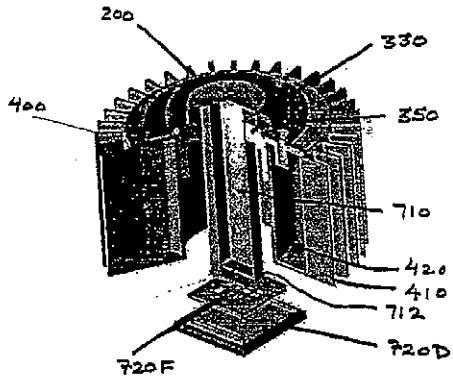
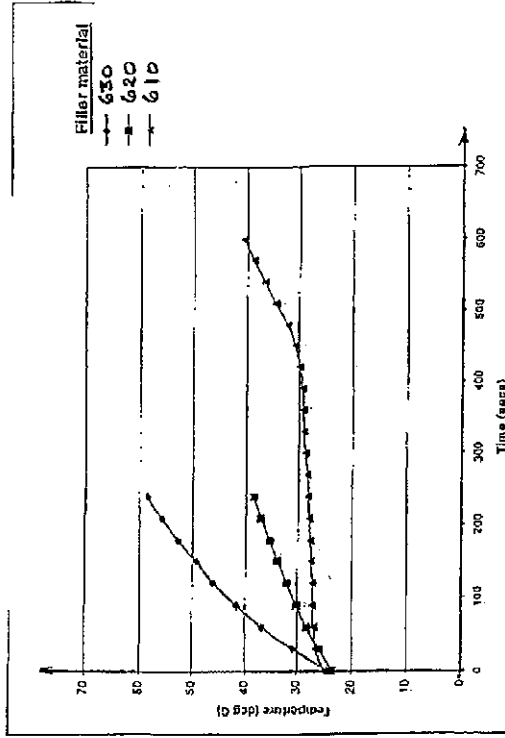


Figure 5.0

Figure 6



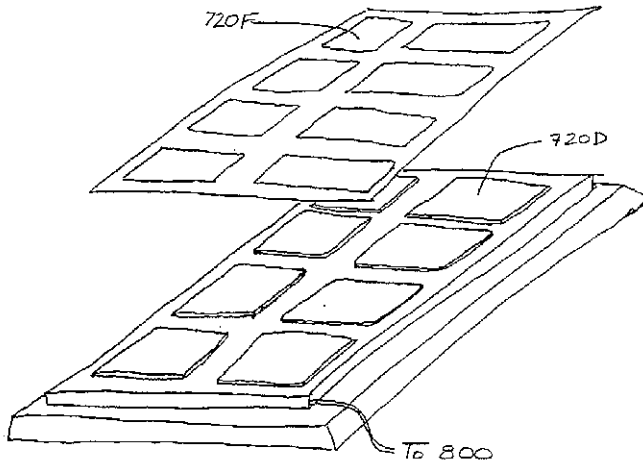
WO 01/30236

7/7

PCT/US00/40785

Fig 7

720



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/40785
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 5/00 US CL. : 600/301, 316, 250/341.6, 339.07 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/301, 316, 309, 322, 365, 473, 474; 250/341.6, 339.07, 341.1, 339.03 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,291,022 A (DRAKE et al) 01 March 1994, see the entire document.	1-81
A, P	US 6,002,953 A (BLOCK) 14 December 1999, see the entire document.	1-81
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *C* documents which may throw doubts on priority claims or which are cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *F* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *G* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *H* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *I* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 DECEMBER 2000		Date of mailing of the international search report 05 FEB 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer ERIC F. WINAKUR Telephone No. (703) 308-0853

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ゴツドフリー, ジョアン・シー

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 5 5 5 フレモント・ベルベデアテラス3 4 9 7 2

(72)発明者 コーテラ, ジュリアン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 5 0 1 アラメダ・サンノゼアベニュー2 7 2 0

(72)発明者 コレイア, デイビッド・ジエイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 5 3 6 フレモント・ビーチウッドアベニュー4 7 5 6

(72)発明者 クラマー, チャールズ・イー

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 0 6 4 ポウエイ・スカイリッジロード1 5 3 7 3

(72)発明者 シュレンバーガー, アーサー・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 0 0 5 プリスバン・サンベニトロード2 3 2

专利名称(译)	固体无创热循环光谱仪		
公开(公告)号	JP2004500163A	公开(公告)日	2004-01-08
申请号	JP2001532659	申请日	2000-08-30
[标]申请(专利权)人(译)	优化椅子康生物医药企业庸率		
申请(专利权)人(译)	Oputeisukan生物医学的企业庸率		
[标]发明人	ブレイグジエイムズアール スターリングバーンハードビー ゴッドフリージョアンシー コーテラジュリアンエム コレイアデイビツドジエイ クラマーチャールズイー シユレンバーガーアーサーエム		
发明人	ブレイグ,ジエイムズ・アール スターリング,バーンハード・ビー ゴッドフリー,ジョアン・シー コーテラ,ジュリアン・エム コレイア,デイビツド・ジエイ クラマー,チャールズ・イー シユレンバーガー,アーサー・エム		
IPC分类号	A61B5/01 A61B5/00 A61B10/00 G01J3/02 G01J3/42 G01J5/06 G01N21/35 H01K7/00		
CPC分类号	A61B5/1455 A61B5/01 A61B5/14532 A61B5/1491 G01J3/02 G01J3/0286 G01J3/0291 G01J3/42 G01J5/061 G01N21/35 H01K7/00		
FI分类号	A61B5/00.101.K A61B10/00.U		
优先权	09/427178 1999-10-25 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种固态装置，用于非侵入性生成和捕获来自样品组织的热梯度光谱。该装置包括红外透射分层窗组件，用于在样品组织中诱导热梯度的装置。还提供了一种红外辐射检测器，用于在瞬态温度梯度进入样本组织时检测从组织发出的红外发射。传感器提供与检测到的红外发射成比例的输出信号。提供数据捕获装置，用于在感应温度梯度进入样品组织时对从红外辐射检测器接收的输出信号进行采样。

