

# 公告本

86年7月1日修正  
補充

323228

申請日期	85. 7. 27.
案 號	85109180
類 別	Int. Cl. 6 A61B 5/00, G01N 21/55

A4  
C4

(86年7月修正頁)

323228

## 發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	非侵入性血中待分析質量測方法及分析裝置與提供光學界面之液體組合物
	英 文	METHOD AND ANALYSIS INSTRUMENT FOR NON- INVASIVE BLOOD ANALYTE MEASUREMENT AND FLUID COMPOSITION FOR PROVIDING AN OPTICAL INTERFACE
二、發明 人	姓 名	羅伯特G. 莫瑟士米德
	國 籍	美國
	住、居所	美國新墨西哥州阿布奎克市巴克蘭街東南1000號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商里歐格蘭德醫學技術公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新墨西哥州阿布奎克市卡米諾沙魯路915號郵箱630號
	代 表 人 姓 名	馬克·里斯·羅賓森

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

323228

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權  
 美 1995.8.9 08/512,940

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

### 發明範圍

本發明通常係關於利用分光鏡方法測量血液中待分析質，尤其是葡萄糖之非侵入性方法。更特別的是，該方法包含具有至少數種波長之紅外能，並能照射生物組織之改良輸入光學界面，以及可以接收不被生物檢體吸收之紅外能的改良輸光學界面，測量生物檢體中特定的吸收率以決定葡萄糖濃度。本發明揭示折射率配合介質是改良光學界面之主要要素。

### 發明背景

文獻中早已記載對於正確決定病人血糖量之非侵入性方法的需求。Barnes等人(美國專利第5,379,764號)揭示糖尿病病人需要時常偵測其血中葡萄糖量。分析的次數愈多，葡萄糖量的變異性就不可能太大也進而得知。這些大變異與疾病的徵狀和併發症有關，其長期效果會包括心臟疾病、動脈血管硬化、失明、中風、高血壓、腎衰竭和早產死亡。如下所述，已有人提出非侵入性測量血中葡萄糖的一些系統。然而，雖然經過這些努力，所有目前市售之各型居家用葡萄糖偵測器，仍需要以刺血針扎手指採血。糖尿病病人因而咸信如此非專業作法，很難達到最有效處理任何型式之糖尿病。

各種被提出的非侵入性決定血糖量之方法個別討論於下，通常利用定量紅外線光譜法做為理論基礎加以分析。紅外線光譜法測量在不同波長下物質所吸收的電磁輻射(0.7-25 $\mu$ m)。分子彼此間不會維持在固定的位置上，而是在平

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(2)

均距離間來回振動。吸收適當的光能會使得分子被激發至較高的振動能級。有些特殊分子之特性為該分子被激發至受激狀態只發生在某些不連續的能級內。最初的振動狀態發生於中間的紅外線頻率區(即 $2.5-25\mu\text{m}$ )。然而，如果可能的話，由於經由水吸收光，很難在此範圍內測定血中非侵入性待分析質。使用較短波長的光就不會被水衰減，因而可以克服該困難。最初振動狀態在較短波長下會出現泛頻峰，使得在這些波長下可以進行定量測定。

已知葡萄糖會吸收中間和近紅外線範圍內的多重頻率。不過，血中有其它被紅外線活化的待分析質，也會吸收相似的頻率。由於這些吸收帶重疊的性質，值得信賴的非侵入性葡萄糖測量法無法使用單獨或特異之頻率。葡萄糖測量光譜數據之分析法因此需要評估範圍極廣的許多光譜強度，以達到定量測定所需要的敏感、精確、正確和信賴。除了吸收帶重疊外，因為葡萄糖是血液中重量百分比比較小的成份，導致葡萄糖的測量更複雜，而由於待檢物質之性質和/或光學儀器既有的非線性特性，使得所生成的光譜數據出現非線性反應。

非侵入性葡萄糖測量技術中另一種常見的要素是在身體測量點部份和分析儀器之傳感元件間必需有光學界面存在。一般而言，傳感元件必須包含輸入元件或作為對取樣點照射紅外能的介質。傳感元件也必須包含輸出元件或在由透過輸入元件進行照射所生成的不同波長下作為測量傳送或反射能之介質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(3)

Robinson等人(美國專利第4,975,581號)揭示一種利用紅外線光譜儀與由經驗所衍生的一組已知特性值之生物檢體光譜的多重變數模式，測量生物檢體中未知特性值之方法和裝置。上述之特性通常是待分析質的濃度，例如葡萄糖，但也有可能是檢體的任何化學或物理性質。Robinson等人之方法包含兩步驟，其中包括校正和預測步驟。在校正步驟中，同時使用紅外線能與已知特性值之校正檢體，以致於至少數個紅外線波長的減弱差異與各種成份和含有已知性質之檢體的待分析質之間呈函數關係。紅外線能會因為光線可以穿透檢體而與檢體相連或從檢體中將光線反射出來。檢體吸收紅外線能使得光的強度變化和其波長間呈函數關係。測量所生成之至少數種波長的強度變化以供作為一組已知特性值之校正檢體使用。然後利用多重變數法將原始或轉換的強度變化與由經驗所得之校正檢體的已知特性值之相關性，獲得多重變化之校正模式。在預測步驟中，以紅外線測量未知特性值的檢體，將該校正模式應用於由此未知檢體測得之適當波長的原始或轉換的強度變化。預測步驟的結果為未知檢體特性值之估計值。Robinson等人所揭示的內容於此處併入本文參考文獻中。

Robinson等人揭示的一些具體例係非侵入性的，並且包括具傳感元件之光學界面。如Robinson等人在圖5和6中描述的，光學界面包括首先為輸入元件，其次為輸出元件。輸入元件是一種紅外線光源或近紅外線之光源。與檢體或含有待測血部份接觸之輸入元件界面，包括傳送光能或經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(4)

由空氣傳播光能至皮膚表面。輸出元件包括可以接收被傳送的或被反射的光能之偵測器。與檢體接觸之該輸出元件界面，也包括穿透空氣從皮膚傳送或反射光。

Barnes等人(美國專利第5,379,764號)揭示一種分析葡萄糖濃度之光譜法，其中近紅外線係照射在部份身體上，該照射包括許多波長，接著敏化受身體吸收影響後，由身體照射部位放出生成的輻射線。揭示的方法包括預先處理生成的數據，減小相抵和漂移之影響，使得數值在修正後可以顯出敏化輻射線之大小。

Barnes等人揭示的傳感元件包括放在與身體皮膚接觸或靠近接觸處的雙導體纖維光學探針。雙導體纖維光學探針中的第一個導體係作為輸入元件，其在與皮膚接觸時可傳送近紅外線至皮膚表面。雙導體纖維光學探針中的第二個導體係作為輸出元件，其可以將被反射能或不被吸收的能傳回光譜分析儀。傳感元件和皮膚間的光學界面僅以探針接觸皮膚表面便可形成，並且依探針和皮膚間的接觸角度，可以包括穿透空氣傳送光能到皮膚，以及穿透空氣回返探針。皮膚表面的不規則和測量點會影響接觸角度。

Dähne等人(美國專利第4,655,225號)揭示使用近紅光線光譜儀供非侵入性地傳送近紅外線光譜中的光能穿過受檢體的手指或耳垂。也揭示了從深層組織內漫射近紅外能的用途。可在兩種不同波長下獲得反應，以定量受檢體之葡萄糖。一種波長是用於決定背景吸收量，而另一種波長則是用於決定葡萄糖吸收量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(5)

Dähne等人揭示的光學界面包括具有輸入元件的傳感元件，該輸入元件包含可以穿透空氣至皮膚表面而傳送直接光之介質。可以測得吸收率並且被身體組織傳送或反射的光能由輸出元件接收。輸出元件的界面包括傳送被反射或被傳送的光能穿透空氣而至偵測單體上。

Caro等人(美國專利第5,348,003號)揭示有許多波長可用來作為照射光能之暫時調整後的電磁能用途。將每單位路徑長度獲得的波長及光學吸收的依存關係與校正模式相比較，以獲得介質中待分析值的濃度。

Caro所揭示的光學界面包括具有輸入元件之傳感元件，其中光能係通過聚焦介質傳導至皮膚表面上。聚焦介質可以很靠近皮膚表面或其接觸。傳感元件也包含輸出元件，該輸出元件含有可以與皮膚表面接觸或靠近以接收傳導穿透組織之光能的集光介質。再一次地，由於皮膚表面的不規則和未與傳感元件接觸，部份光能穿透空氣傳播至皮膚表面後回返至輸出元件。

已知組織和儀器間的光學界面存在著問題。尤其是，如 Ralf Marbach在1993年公佈標題為「MeBverfahren zur IR-spektroskopischen Blutglucose Bestimmung」(英譯為「以IR光譜決定血糖之測量技術」)的論文中已知與光一起進出組織有關的光學界面問題。

Marbach敘述以光學附件測量端緣漫射作用之必要條件為

1)為了使光譜的S/N比率適中，必須有高光學「產量」。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(6)

2) 抑制在皮膚表面部位上對Fresnel不敏感或特殊的反射作用。

Marbach提出的測量附件嘗試經由使用半球形浸沒透鏡以符合上述必要條件。透鏡係以與組織折射率非常配合的氟化鈣材料製造。如Marbach所述，做為測量經皮膚漫射之浸沒透鏡的重要優點是幾乎完全符合CaF<sub>2</sub>和皮膚的折射率，並能成功地抑制Fresnel的反射作用。

然而，相對於係數大約為1.38的組織而言，氟化鈣的係數1.42並非是配合組織的理想係數。因此，假設透鏡與組織完全接觸下，會使得鏡至組織界面間發生係數無法匹配。由於組織凹凸不平，所以透鏡和組織在光學上不會完全地接觸，故取樣附件的光學效力因而受影響。結果是明顯地折射率不配合，光被迫從透鏡(N=1.42)傳播至空氣(N=1.0)後再至組織(N=1.38)。因此，組織固有的凹凸不平會導致透鏡和組織間形成小的空氣間隙，減少系統的光學產量，並進而使測量附件的操作受影響。

與折射率不配合有關的問題重要且複雜。首先，折射光可使用於血中待分析值的光譜分析法中，並會在不配合的界面反射後回到輸入或集光系統而不需與檢體接觸。效果由Fresnel方程式主宰：

$$R = \frac{(N' - N)^2}{(N' + N)^2}$$

N和N'是隨機正常入射的極化光中兩種介質之折射率。在R=0.03或0.3%反射作用下可以決定空氣/CaF<sub>2</sub>的界面。此界

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(7)

面必須橫放2次，以使6%使反射的成份不會影響檢體。這些界面配合錯誤倍增。折射光成功地進入組織後的情形也必須考慮。例如，在某些光譜區內的強水波帶下，幾乎所有傳導的光都被組織吸收。此結果似乎說明了從折射率配合錯誤的小反射光成份確實會使測量發生困難，並會遮掩預期來自檢體的訊號。

最後，當光嘗試由組織穿出時，須考慮臨界角度的效果。組織分佈很廣，因此光線在正常入射進入組織時，會以高入射角度穿出組織。若與其連結的透鏡不是很緊密地與組織接觸時，這些高角度的光線將會在內部總反射作用中消失。定義內部總反射作用臨界角度或位置之方程式如下：

$$\Theta_c = \sin^{-1} \left( \frac{N}{N'} \right)$$

當光通過係數較高的物質，像組織( $N'=1.38$ )，並且靠近折射率較低的界面，像空氣( $N=1.0$ )時，會產生內部總反射作用臨界角。光線以大於臨界角的方式靠近這種界面時，不會傳送入較稀介質(空氣)，但會完全在內部反射回組織內。關於前述的組織/空氣界面，其臨界角是 $46.4^\circ$ 。其它低於此角度的光就會逸出。因此很需要有緊密的光學接觸以捕捉來自組織的有效光。

如上所詳述，前藝中每種非侵入性測量葡萄糖濃度的裝置係利用傳感元件。每個傳感元件包含輸入元件和輸出元件。每個裝置中的輸入元件、輸出元件和待分析組織之皮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(8)

膚表面間的光學界面相似。在每種情況下，由於輸入傳感器和皮膚表面間的接觸面上有間隙，使得輸入光能可以穿透空氣或有可能穿透空氣而傳播至表面上。同樣地，輸出傳感器會接收藉由穿透空氣傳導，或可能穿透傳感元件和甚至嘗試將傳出傳感器放置於與皮膚接觸處之皮膚表面間的間隙，而至輸出傳感器上的被傳導或被反射的光能。咸信使用前藝方法和裝置中揭示的光學界面會影響所得數據之正確性和一致性。因此，就對這些非侵入性測量葡萄糖方法的正確性就產生影響了。

此外，需要一種具改良光學界面之非侵入性測量血中葡萄糖濃度之方法和裝置的需求也出現。該光學界面應該產生一致可重覆的結果，所以可以很正確地從例如 Robinson 等人揭示的模式中計算待分析質濃度。由於穿透空氣傳播進入或穿出組織的光能皆待分析，因此應該減小光學界面在輸入和輸出光能上的影響。另外，由於皮膚表面不規則或其它污染物存在之間隙造成的有害影響也應減小或排除。

本發明敘述這些需求以及現存之其它關於利用紅外線光譜法和與其有關的光學界面，進行非侵入性測量血中葡萄糖濃度方法的問題。本發明也提供另一種前藝所沒有的優點，並且解決與其有關的問題。

### 發明摘要

本發明係一種非侵入性測量待分析質濃度，尤其是人類組織中葡萄糖之方法。該方法利用傳感探針與身體待分析組織之皮膚表面或組織表面間具有改良光學界面之光譜技

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(9)

術。

非侵入性測量血中葡萄糖濃度的方法包括首先提供測量被含待分析組織所吸收之紅外線之裝置。該裝置通常包括三個部份，能源、傳感元件和光譜分析儀。傳感元件包括輸入元件和輸出元件。輸入元件在操作上藉由第一種傳導紅外能的介質與能源連結。輸出元件在操作上則藉由第二種傳導紅外能的介質與光譜分析儀連結。

在較佳的具體例中，輸入元件和輸出元件由可以聚集照射至檢體或由從檢體射出之紅外線能源焦點的透鏡系統組成。在較佳的具體例中，輸入元件和輸出元件由可供來自能源之紅外線光源的輸入和來自含待分析質檢體之特殊並被漫射的光源使用之單一透鏡系統組成。另外，輸入元件和輸出元件可由置於含有待分析質檢體之相對兩邊的兩種透鏡組成，其中來自能源的光源係被傳導至該輸入元件，並且該光能在被傳導穿透含有待分析質檢體後，通過該輸出元件而至光譜分析儀內。

在較佳具體例中，傳導紅外線能的第一種介質只包括將紅外線能源放置於靠近輸入元件處，因此來自光源的光可以藉由空氣而被傳導至輸入元件。此外，在較佳具體例中，傳導紅外線能較佳的第二種介質包括單一透鏡或透鏡系統，光能穿透空氣由輸出元件射出而至光譜分析儀內。

在操作本發明方法時，含有待分析質之組織部位係選自分析點。此部份可以包括手指的皮膚表面、耳垂、前臂或任何其它皮膚表面。含有待分析質的組織供取樣的部位最

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(10)

好包括靠近表面的血管和相當平滑無硬結的皮膚表面。較佳之取樣部位為前臂下側。

然後將很多折射率配合介質或液體置於待分析之皮膚部位上。以無毒性並且在靠近紅外線區域內光譜記號最小的折射率配合介質較佳。在較佳具體例中，該折射率配合介質的折射率是約1.38。另外，該介質整個組成份中的折射率應該是常數。折射率配合介質的組成份詳述於下。爾後將包含輸入元件和輸出元件的傳感元件放置於與折射率配合介質接觸處。此外，折射率配合介質可以先放在傳感元件上，接著將傳感元件與皮膚接觸，並將折射率配合介質散佈其間。以此方式，輸入元件與輸出元件與含有待分析質的組織或皮膚表面藉由折射率配合介質相連，因此光能不需要因為皮膚表面不規則而必須靠穿透空氣或空氣凹陷處而傳播。

在分析含有待分析質組織的葡萄糖濃度時，來自能源的光能經由供傳導紅外能的第一種介質而傳導進入輸入元件。該光能從輸入元件穿過折射率配合介質而被傳導至皮膚表面上。一些接觸含待分析質檢體之光能會被不同成份吸收，其中所含的待分析質係存在於不同深度檢體內的。有些光能也會被傳導穿透檢體。然而，許多光能被反射回輸出元件。在較佳之具體例中，不被吸收的或不被傳導的光能會在穿透折射率配合介質傳播時被反射回輸出元件。被反射的光能包括漫反射光能和鏡反射光能。當漫反射光能從待分析質存在之檢體深層內被反射時，鏡反射光能係從

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(11)

檢體表面反射，而且含有很少或無待分析質資料。

在較佳的具體例中，鏡反射光能係由漫反射光能分離出來。然後，未被吸收的漫反射光能藉由供傳導紅外能的第二種介質被傳導至光譜分析儀內。如詳述於下，光譜分析儀最好利用測的的強度、校正模式和多重變數由電腦顯示預測結果。

從漫反射光中分離出鏡反射光的一種較佳裝置是如共同申請專利中所揭示，而且一般指定為專利申請書第\_\_\_\_\_號，建檔於\_\_\_\_\_上，並且標題是「改良式漫反射率偵測裝置」的鏡控制裝置。以上的專利申請書在此處併入本文參考文獻中。

在另一個較佳具體例中，輸入元件是放置於與主要的皮膚表面上第一種折射率配合介質接觸處，而輸出元件是放置於另一面皮膚表面上的第二種折射率配合介質接觸處。此外，折射率配合介質在與皮膚接觸前可以放置在輸入和輸出元件上，以致於該介質在測量時可以放置於元件與皮膚表面間。在另外的較佳具體例中，當許多不同波長的光能被傳導穿透含有待分析質之組織而至反面或次要皮膚表面時，被傳導穿透輸入元件和第一種折射率配合介質的光能被含有待分析質的組織一一吸收。從次要的皮膚表面上，未被吸收的光能會被傳播穿透第二種折射率配合介質至輸出元件，接著被傳導至光譜分析儀以供計算待分析質之濃度。

本發明之折射率配合介質係改良上述方法之正確性和重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 12 )

現性的重要因子。折射率配合介質是有全氟化碳和氟氟化碳的組合物。該化合物最好含有親水性添加物，例如異丙醇。親水性化合物咸信在皮膚表面上有保濕作用，可以改良液體和皮膚間的界面。此外，折射率配合介質可以包含清潔劑，藉由與取樣點皮膚上的油結合，而減少其影響。最後，液體組合物中也可包括一種界面活性劑。該界面活性劑可以改善組織的濕度，產生均質化界面。也可添加殺菌物質至該折射率配合介質中。

在目前所發明的另一個較佳具體例中，可以利用變形的固體進行光學傳感元件和組織間的折射率配合。變形固體可以改變形狀，以致於可以減小由於部份皮膚表面不均勻所造成的空隙。變形固體包括至少明膠、黏膠和使用時為液態，但時間久則呈固體之液體。

折射率配合介質最好具有1.35-1.40間的折射率。已發現使用此範圍內的折射率，藉由改良光學產量和減少與待分析質濃度無關的光譜變化，可以改善上述方法之重現性和正確性。另外，整個組合物中的折射率配合介質應該有一致的折射率。例如，應該沒有會引起光方向改變的氣泡存在。

在較佳的具體例中，首先測量輸出傳感器所接收的光強度以決定組織的葡萄糖濃度。利用這些測得的強度和校正模式，經由多重變數來預測組織中的葡萄糖濃度。校正模式係根據經驗由一組校正檢體中已知的葡萄糖濃度預測從該校正檢體中測得的強度變化。在較佳具體例中，雖然可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 13 )

以使用其它的多重技術，但使用最多的多重方法是偏最小二乘法。

使用折射率配合介質使光學輸入元件和輸出元件與皮膚表面相連，會減少獲得異常數據的可能性。折射率配合介質會增加測量步驟的重現性和正確性。藉由穿透有凹陷之空氣傳導或皮膚不均匀表面的副作用均應排除。

表現本發明特性的這些和各種其它的優點以及新特徵，特別部份出示於本文後附之專利申請書中。然而，為了更瞭解本發明及其優點和使用目的，參考圖形應另附部份參考文獻，配合敘述性說明和本發明較佳具體例之敘述。

### 圖之簡短敘述

在參考圖中的數字係由數方面表示本發明較佳具體例的相對應部份或單體：

圖 1. 是藉由折射率配合液體與皮膚表面連結之傳感元件的部份橫切面；

圖 2. 是藉由折射率配合液體與另一側皮膚表面連結之另一個具體例傳感元件的部份橫切面。

圖 3. 是以圖表示藉由折射率配合介質改良與皮膚連結之傳感器的正確性和重現性之實驗數據。

### 主要元件之符號

- 10 代表組織
- 11 代表非侵入性元件
- 12 及 14 分別代表皮膚表面
- 16 代表能源
- 18 及 28 分別代表紅外能

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 (139)

- 20 代表輸入元件
- 22 及 24 分別代表折射率配合介質
- 26 代表輸出傳感器
- 30 代表光譜分析儀

#### 較佳具體例之詳細說明

本發明之較佳具體例揭示於此。然而，必須瞭解的是本發明可以包含於各種系統內，其所揭示的具體例僅為本發明之代表例。因此，特別揭示於此的詳細說明並非解釋為即侷限於此，而是當做專利申請範圍之基礎，並且作為本

(請先閱讀背面之注意事項  
為寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 20 )

件 26，接著傳播至光譜分析儀 30 以計算待分析質之濃度。

如前所述，本發明的折射率配合介質 22 是改良上述方法正確性和重現性的主要因素。折射率配合介質最好是含有約 80% 至約 99% 全氟化碳和氯氟化碳的液態組合物。以包含約 90% 三氯氟乙烯及 10% 其它氟化碳的組合物較佳。化合物最好含有親水性添加物，像是異丙醇。親水性添加物咸信可以保存皮膚表面的溼度，以改良介質和皮膚間的界面。此外，折射率配合介質可以包含約 1% 至約 10% 清潔劑(至少包括礦油)與取樣點的皮膚上的油結合並減低其影響。組合物中也可以包括一種界面活性劑，其量約 10% 至約 5%，其中該界面活性劑至少包括十二烷基硫酸鈉。該界面活性劑會改善組織溼度，因而改良接觸情形。最後，也可添加殺菌化合物至該折射率配合介質內。

本發明另一具體例中，也可以用可變形固體操作光學傳感元件和組織間的折射率配合介質。由於部份皮膚表面不均勻，而該可變形固體可以改變其形狀，以致於可減少空氣間隙，可變形固體至少包括明膠、黏膠帶，和使用時為液態但時間長了就成為固態的物質。

折射率配合介質折射率最好為約 1.30 至約 1.41，較佳為 1.35-1.41，更佳為 1.38。使用此範圍內的折射率已發現可以改善上述方法的重現性和正確性。已知整個組合物的折射率配合介質的折射率必須一致，才能在光線穿透介質時不會使光能折射。例如，在折射率配合介質中，應該沒有會引起折射率不連續的氣泡存在。

在較佳具體例中，首先藉由測量由輸出傳感器中所吸收的強度以決定組織中的葡萄糖濃度。這些測得的強度與校正模式的多重變數後，預測組織中的葡萄糖濃度。校正模

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

### 五、發明說明 ( 21 )

式依據經驗將校正檢體中已知葡萄糖濃度與從該校正檢體中獲得所得之強度變化之間作關連性分析。在較佳的具體例中，雖然也可以使用其它多種技術，但使用最多的多重變數分析法為偏最小二乘法。

輸入元件傳感器的輸入紅外能穿透折射率配合介質22，而與含有待分析質的檢體或血液相連結。因此，在紅外能數種波長下不同的吸收率與檢體組合物間呈函數關係。不同吸收率使得紅外能在穿透含待分析質檢體時，產生強度變化。所獲得的紅外能強度變化，藉由也穿透折射率配合介質22與含有待分析質檢體相連結傳感器之輸出元件，測量穿透含待分析質檢體吸收的反射率或傳導率。

本發明之光譜分析儀30最好包括頻散裝置和與電腦相連的光二極管排列偵測器，以比較上述模式中這種裝置所接收的數據。雖然此法較佳，也可使用其它方法來分析輸出光能。

配置頻散裝置和光二極管排列偵測器，以致於排列包括多重輸出電極，其中一種係配置至特別波長和光源16中窄範圍的波長類。每一個電極使用的伏特大小與入射在偵測與偵測器有關之能源波長之排列的每個特殊偵測器上的紅外能強度等量。雖然可以使用光電裝置，但典型上，光二極管排列偵測器為被動的，而非光電的。偵測器的二極管必須以來自電源的直流電伏特供電，並藉由電線與光二極管排列偵測器相連。光二極管排列偵測器之阻抗變化與在與能源16的穿透帶有關的每一個特殊光二極真空管元件上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 五、發明說明(22)

入射光源強度呈函數關係。該阻抗變化可以控制由排列偵測器提供至電腦隨機記憶體的訊號大小。

該電腦包括已儲存於其中的記憶體，依據經驗將一組校正檢體中已知的葡萄糖濃度與由該校正檢體中測得的不同波長之強度變化作關聯性分析的多重校正模式。這種模式係由統計學家使用已知技術建立的。

電腦利用測得的強度變化、校正模式和多重變數來預測含有待分析質之檢體中待分析質濃度。最好以Robinson等人於美國專利第4,975,581號中所揭示的偏最小二乘法計算，該文於此處併入參考文獻內。

同時利用至少一些來自能源16全部光譜頻率範圍內波長已發現可以使偵測精確性獲得相等的改善。該多重方法可以偵測和補償干擾作用、無意義的結果偵測以及許多非線性型態的表現。由於用來衍生模式的校正檢體已根據多重基礎加以分析，在含有待分析質之組織10中出現的未知生物物質就不會阻擾或扭曲分析。這是因為這些未知的生物物質的存在於用來形成模式之校正檢體內。

電腦利用偏最小二乘計數器、校正模式和測得的強度變化來決定含有待分析質之組織10中的待分析質濃度。同時可見到獲自電腦的指示度數與傳統的依A.B.C順序的數字顯示出來。

### 實驗

為證實同樣裝置中有折射率配合介質與無折射率配合介質之使用效果而進行比較試驗。圖3係圖示實驗結果，應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(23)

有參考文獻以供參考，其中的線50代表無折射率配合介質之分析，而線52則證實當傳感元件藉由折射率配合介質與皮膚表面相連時，其結果的正確性可改善。為了本實驗之進行，以有折射率配合介質與無折射率配合介質以及收集2分鐘所形成之數據來進行前臂取樣。

用來進行實驗之裝置包括附有4毫米DIA銻化銻(InSb)單元偵測器之Perkin-Elmer(Norwalk, CT)System 2000 Fourier可變換之紅外線光譜儀(FTIR)。光源是Gilway Technical Lamp(Woburn, MA)出產的100瓦特石英鎢絲鹵素燈泡。干涉儀使用紅外線傳播石英光束分離器。數據之收集係藉由與採行Perkin-Elmer TR-IR軟體的個人電腦相連的運輸器。數據之顯示完成於Matlab(MathWorks, Natick, MA)。取樣光學在室內完成，並且包含共同申請專利中的專利申請書第\_\_\_\_，編檔為\_\_\_\_，標題為「改良漫射率之偵測裝置」中敘述的部份光學系統收集兩種光譜時，其所有儀器的參數皆相同。

實驗步驟如下。取樣表面由 $MgF_2$ 半球組成，其輻射面朝下，而平坦表面水平放置。光從下方進行入半球內。該半球的平坦表面、半球的托架和托架的支持物都含有同高、水平的取樣表面。病人手臂放在此表面上，因此前臂的下側就會與半球形取樣表面接觸。前臂部位已先刮過，並以肥皂和水洗過，然後以棉棒沾異丙醇擦拭。接著以壓力壓平至30 mmHg的血壓膠管管頭蓋住手臂。膠管管頭的作用為支撐手臂放置，並防止手臂在半球上移動。利用抗熱之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (24)

單體和熱電偶反饋裝置，將取樣表面維持在常溫 $28^{\circ}\text{C}$ 。手臂在放置於該裝置後，至取樣前必需先維持平衡30秒。

根據圖3，標示為50的粗線係顯示以前述模式取樣時，在無折射率配合介質存在下獲得的結果。標示為52的細線為半球形表面在放置於前臂前先塗上 $100\mu\text{l}$ 的三氯氟乙烯。有一些顯著的差異出現。最明顯的是數據的分佈。50和52皆由多重光譜組成。有FLUOROLUBE時，所有的光譜彼此靠得很近。這代表界面相當隱定。無FLUOROLUBE時，界面非常不穩定。靠近 $5200\text{cm}^{-1}$ 的數據也引人注意。此為最強水波帶的位置。無FLUOROLUBE時，由於鏡光的干擾此波帶似乎較弱。事實上，注意在此波帶下數據的分佈最大。事實上，兩條線之間的差異可以大部份歸因於來自鏡干擾之疑以光能。

本發明文件涵蓋的新特性和優點已說明於前面的敘述中。然而，應了解的是，此分佈在許多方面只是示範而已。詳細說明時，特別是在形狀、大小和部位的排列上，可能會有不同，但不會逾越本發明範圍之外。本發明範圍定義敘述於正在申請專利之申請範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

四、中文發明摘要(發明之名稱：非侵入性血中待分析質量測方法及分析裝置與提供光學界面之液體組合物)

一種非侵入性測量待分析質濃度之方法，該待分析質特別是血液中之待分析質。該方法係利用光譜技術，且搭配傳感探針與含有待分析血液之身體皮膚表面或組織表面間之經改良光學界面。本發明係揭示一種折射率配合之介質，以改良光譜分析期間於傳感探針和皮膚表面間之界面。在較佳具體實施例中，係利用含有許多已知血液檢體分析之模式有關的偏最小二乘分析法，以定量血液中待分析質濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：METHOD AND ANALYSIS INSTRUMENT FOR NON-INVASIVE BLOOD ANALYTE MEASUREMENT AND FLUID COMPOSITION FOR PROVIDING AN OPTICAL INTERFACE)

A method for non-invasively measuring the concentration of an analyte, particularly blood analyte in blood. The method utilizes spectrographic techniques in conjunction with an improved optical interface between a sensor probe and a skin surface or tissue surface of the body containing the blood to be analyzed. An index-matching medium is disclosed to improve the interface between the sensor probe and skin surface during spectrographic analysis. In a preferred embodiment, the blood analyte concentration in blood is quantified utilizing a partial squares analysis relative to a model incorporating analysis of plural known blood samples.

## 六、申請專利範圍

1. 一種測量人體組織中血液待分析質濃度之非侵入性方法，其包括以下步驟：
  - (a) 提供測量紅外能吸收的裝置，該裝置包括可發射多重波長紅外能而有效地與輸入元件連結之能源，該裝置進一步包括輸出元件而有效地與光譜分析儀相連；
  - (b) 提供折射率配合之介質，並且將一數量之介質配置於該人體組織與該輸入元件和輸出元件之間，使得該傳感元件經由該折射率配合介質而與該含有待分析質之組織相連結；及
  - (c) 以多重波長的紅外能透過該輸入元件照射組織，以致有至少一些該波長之差別吸收；及
  - (d) 以輸出元件收集至少一部份未被吸收的紅外能，接著測量該未被吸收紅外能之波長強度，然後利用演算法和模式計算血中待分析質濃度。
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該輸入元件和輸出元件係併入單一傳感元件內。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該折射率配合之介質具有與受照射組織密切配合之折射率。
4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該折射率配合之介質具有折射率在1.30與1.45之間。
5. 一種測量人體組織中血液待分析質濃度之非侵入性方法，其包含以下步驟：
  - (a) 提供測量紅外能吸收的裝置，該裝置包括可發射

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

多重波長紅外能而有效地與傳感元件之輸入元件連結的能源，該裝置進一步包括位在該傳感元件內的輸出元件，有效地與光譜分析儀相連：

- (b) 在含待分析質組織的皮膚表面上選擇取樣部位；
  - (c) 提供折射率配合之介質，並且將一數量之該介質配置於該取樣部位與該傳感元件之間；
  - (d) 放置該輸入元件和該輸出元件，使其與該數量之折射率配合介質接觸，以使該傳感元件透過該折射率配合介質而與含有待分析質之組織連結；
  - (e) 透過該輸入元件照射該含有待分析質之組織，以致有至少一些該波長之差別吸收，透過與該光譜分析儀連結之輸出元件測量該波長之差別吸收。
6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其進一步包括利用該光譜分析儀，藉由比較包含關於許多已知含有待分析質組織樣品之差別吸收數據之模式與該差別吸收，以計算在該含有待分析質組織中血液待分析質濃度的步驟。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中係利用偏最小二乘分析法比較該含有待分析質組織與該模式之差別吸收。
8. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該輸入元件與該輸出元件包括光學透鏡。
9. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該取樣部位是病人前臂下側的皮膚表面。
10. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該折射率配合之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 六、申請專利範圍

介質包含全氟化碳和氯氟化碳之混合物。

11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中該折射率配合之介質具有折射率為約1.30至約1.40。
12. 一種測量人體組織中血液待分析質濃度之非侵入性方法，其包含以下步驟：
  - (a) 提供測量紅外能吸收的裝置，該裝置包括可發射多重波長紅外能而有效地與傳感元件之輸入元件連結的能源，該裝置進一步包括位在該傳感元件內的輸出元件，有效地與光譜分析儀相連；
  - (b) 在含待分析質組織的皮膚表面上選擇取樣部位；
  - (c) 提供折射率配合之介質，並且將第一個數量之該介質配置在該輸入元件和該取樣部位之間，且第二個數量之折射率配合介質則配置在該輸出元件與該取樣部位的相反面之間；
  - (d) 將該輸入元件放置於與該第一個數量之折射率配合介質接觸之處，而該輸出元件則與該第二個數量之折射率配合介質接觸，以使得該傳感元件經過該第一個與第二個折射率配合之介質與該含有待分析質之組織連結；
  - (e) 透過該輸入元件照射該含有待分析質之組織，以致有至少一些該波長之差別吸收，透過與該光譜分析儀連結之輸出元件，利用部份該波長的透射比，測量該差別吸收。
13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其進一步包括以該光

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

譜分析儀，藉由比較該差別吸收與包含關於許多已知含待分析質組織檢體之差別吸收數據之模式，計算在該含待分析質組織中血液待分析質濃度之步驟。

14. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中偏最小二乘分析法係用來比較該含待分析質組織與該模式之差別吸收。
15. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該輸入元件和該輸出元件包括光學透鏡。
16. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該取樣部位是病人前臂下側上的皮膚表面。
17. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該折射率配合之介質包括全氟化碳和氯氟化碳的混合物。
18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中該折射率配合之介質，具有折射率為約1.30至約1.40。
19. 一種流體組合物，其係在以多重波長測量身體內該皮膚表面下紅外能吸收時，於身體皮膚表面和光譜傳感元件間提供光學界面，該流體組合物包含：
  - (a) 約80%至約99%的全氟化碳和氯氟化碳的混合物；和
  - (b) 約1%至約20%的親水性添加物。
20. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其中該親水性添加物是異丙醇。
21. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其中該全氟化碳和氯氟化碳的混合物包含約90%的三氯氟乙烯以及約10%的其它氟化碳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

22. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其進一步包含約1%至約10%的清潔劑，該清潔劑至少包含礦油。
23. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其進一步包含約1%至約5%的界面活性劑，該界面活性劑至少包含十二烷基硫酸鈉。
24. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其中該流體的折射率是約1.30至1.40。
25. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其中該流體的折射率是約1.38。
26. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其進一步包含一種消毒添加物。
27. 根據申請專利範圍第19項之流體組合物，其中該用以在非侵入性測量血中待分析質時於皮膚表面和傳感元件間提供光學界面之流體具有下列特性：
- (a) 對人體無毒性；
  - (b) 不會損害傳感元件；及
  - (c) 能夠充填組織的不規則表面，同時保持整個液體的恆定折射率。
28. 根據申請專利範圍第27項之流體組合物，其中該流體具有與組織配合之折射率。
29. 根據申請專利範圍第28項之流體組合物，其中該流體具有折射率在1.30和1.45之間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

記

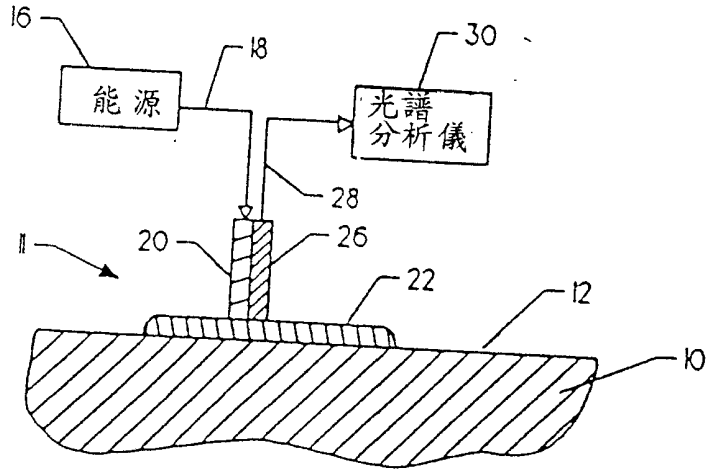


圖 1

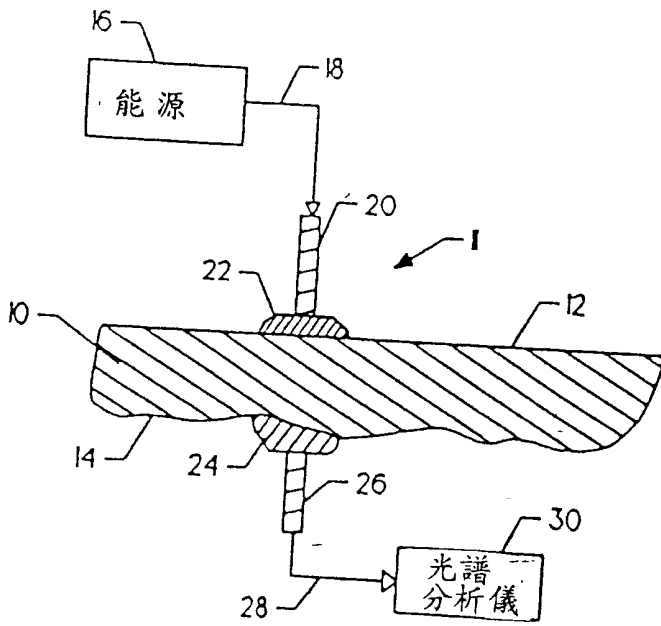


圖 2

326228

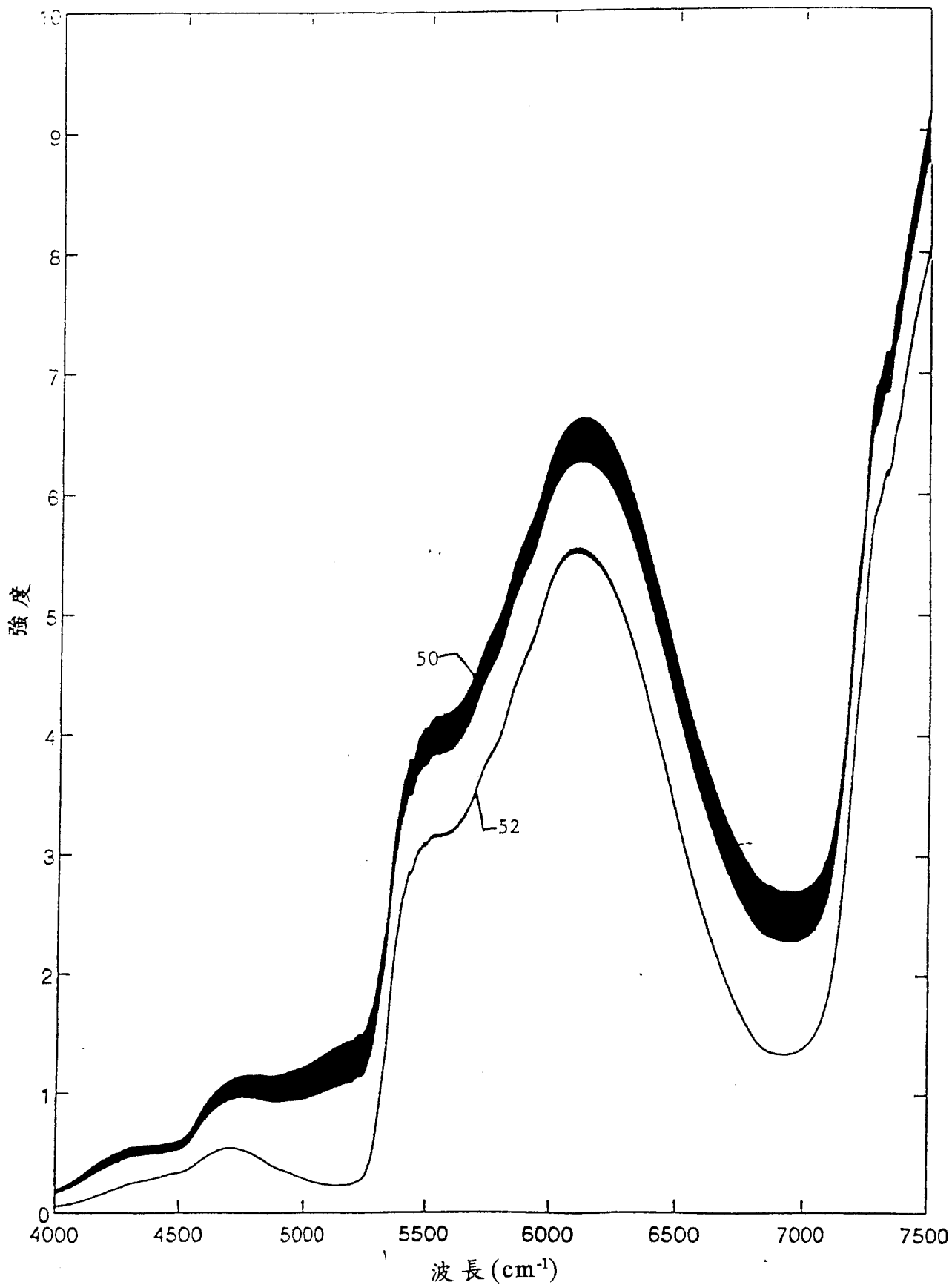


圖 3