

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5266243号
(P5266243)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月10日(2013.5.10)

(51) Int.Cl.

F 1

G 0 1 N 21/45 (2006.01)

G 0 1 N 21/45

A

G 0 1 N 21/21 (2006.01)

G 0 1 N 21/21

Z

A 6 1 B 5/1459 (2006.01)

A 6 1 B 5/14

3 2 1

請求項の数 11 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2009-536425 (P2009-536425)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月5日 (2007.11.5)
 (65) 公表番号 特表2010-509594 (P2010-509594A)
 (43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/083657
 (87) 國際公開番号 WO2008/058084
 (87) 國際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 審査請求日 平成22年11月1日 (2010.11.1)
 (31) 優先権主張番号 60/864,280
 (32) 優先日 平成18年11月3日 (2006.11.3)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509127376
 ヴォルカノ コーポレイション
 VOLCANO CORPORATION
 アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア、サンディエゴ、バー センター
 ドライブ 3661, スイート 200
 (74) 代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人
 (72) 発明者 ミルナー, トーマス イー.
 アメリカ合衆国 78731 テキサス,
 オースティン, エドワーズ マウンテン
 コーブ 6221

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検体を感知する方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a . 少なくとも 1 つのナノ気孔を含むセンサ本体部材と、
- b . 前記センサ本体部材及び前記ナノ気孔に光学的に繋がり、光干渉断層計からの光エネルギーを前記センサ本体部材へ送信し、且つ前記センサ本体部材から戻る反射した光エネルギーを受信する光学的導管と、
- c . 前記光学的導管と前記光干渉断層計に光学的に繋がって前記センサ本体部材から戻る反射した光エネルギーから検体の屈折率を決定する光検知器を具え、

前記光学的導管が反射面を含み、前記センサ本体部材が、前記光学的導管に光学的に繋がった反射面を含む、検体感知装置。

10

【請求項 2】

前記センサ本体部材の前記反射面が、前記センサ本体部材の先端部に位置し、
 前記光学的導管の前記反射面が、前記光学的導管の先端部に位置する、請求項 1 に記載の検体感知装置。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つのナノ気孔は、少なくとも 300 ナノメータである、請求項 1 又は 2 に記載の検体感知装置。

【請求項 4】

前記光干渉断層計は、位相を感じて、光路長の変化を測定する、請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の検体感知装置。

20

【請求項 5】

前記光干渉断層計は、偏光を感知する、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の検体感知装置。

【請求項 6】

少なくとも 1 つのナノ気孔を含むセンサ本体部材と、

前記センサ本体部材及び前記ナノ気孔に光学的に繋がった光学的導管と、

前記光学的導管と光干渉断層計に光学的に繋がった光検知器と、を備える検体感知装置の作動方法であって、

前記光学的導管が、前記光干渉断層計からの光エネルギーを前記センサ本体部材へ送信し、且つ前記センサ本体部材から戻る反射した光エネルギーを受信する工程と、

前記光検知器が、前記センサ本体部材から戻る反射した光エネルギーを測定し検体の屈折率を決定する工程を具え、

前記光学的導管が反射面を含み、前記センサ本体部材が前記光学的導管に光学的に繋がった反射面を含む、検体感知装置の作動方法。

【請求項 7】

前記光干渉断層計には前記光学的導管及び反射面が含まれる、請求項 6 に記載の検体感知装置の作動方法であって、

光源が、光エネルギーを生成する工程と、

生成された光エネルギーの少なくとも第 1 部分を前記反射面に送信する工程と、

生成された光エネルギーの少なくとも第 2 部分を前記センサ本体部材に送信する工程と、

前記反射面及び前記検体によって反射された光を受信する工程と、

受信した光エネルギーを結合し、結合された光エネルギーは干渉する工程と、

結合された光エネルギーを処理して、前記少なくとも 1 つのナノ気孔内の前記検体の屈折率を測定する工程を含む、方法。

【請求項 8】

光路長の変化を測定して、前記少なくとも 1 つのナノ気孔内の前記検体の屈折率を測定する工程であって、前記光干渉断層計は位相を感じし、光学時計に繋がった工程を含む、請求項 6 に記載の検体感知装置の作動方法。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つのナノ気孔が、複数のナノ気孔である、請求項 6 に記載の検体感知装置の作動方法であって、

構造性複屈折内の変化を測定して、前記少なくとも 1 つのナノ気孔内の前記検体の屈折率を測定する工程であって、前記光干渉断層計は偏光を感じし、前記ナノ気孔は非対称である工程を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

更に、前記センサ本体部材から後方散乱する光の偏光状態を測定する工程と、

ポアンカレ球又は複素偏光比面(Z)上の偏光状態の軌跡を描く工程と、及び

軌跡を分析して、前記ナノ気孔内の検体濃度を推定する工程を含む、請求項 8 に記載の検体感知装置の作動方法。

【請求項 11】

更に、前記センサ本体部材内の直交する振動光間の位相遅延を検知する工程と、

少なくとも 1 つのファラディロータ要素とともに前記センサ本体部材内の光の反射により、対称性を破壊する工程と、

線形複屈折により変位に直交する動きについて、前記センサ本体部材から後方散乱する光に対応してポアンカレ球上のストークスペクトルの軌跡を分析する工程と、

前記検体の線形構造性複屈折及び円複屈折によりポアンカレ球上の複素軌跡を動きと共に分析して、検体濃度を推定する工程を含む、請求項 7 に記載の検体感知装置の作動方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【背景技術】**【0001】**

本発明は、一般に検体センサに関する。特に、本発明は光学的干渉断層撮影法(OCT)を用いる検体センサに関する。

【0002】

OCTに於いて、広帯域光源からの光が光学ファイバプリッタによって分割され、1つのファイバは光をサンプルパスに向け、他の光学ファイバは光を参照パスミラーに向ける。サンプルパスの先端部は、走査装置等に接続される。走査装置から反射された光は、干渉縞(光起電力検知器によって測定される)を形成する参照ミラーからの信号と再結合され、正確に深さが解像された画像又は光学上の測定を得ることができる。OCTは、多数の検体の濃度を測定することが可能である。10

【0003】

検体を壊さずに(non-invasively)測定する多くの手順がある一方、当該技術分野に於いて、検体を内面的に測定するニーズがある。容器内にて、検体の内部を光学的に測定する場合、微粒子、気泡(cell)などにより光を後方散乱させる特定の問題が生じる。本発明は他のものと同様にこれらの問題を解決する。

【発明の概要】**【0004】****発明の要約**

ここに検体を感知するシステム、方法及び組成物が提供される。20

【0005】

方法、システム及び装置は、一部が以下の記載に述べられ、一部は記載から明らかであろう、又は方法、装置及びシステムの実行によって会得され得る。方法、装置及びシステムの利点は、添付の請求の範囲内に特に示される要素及び組み合わせの手段によって、理解され、且つ達成されるだろう。以下の一般的な記載及び以下の詳細な記載の両方は、見本及び説明のみの為であり、請求の範囲の方法、装置及びシステムを限定するものでは無いことが理解されるだろう。

【図面の簡単な説明】**【0006】**

添付の図面は、本明細書に組み込まれて、その一部を構成し、方法、装置及びシステムの態様を示し、記載と一体となって、方法、装置及びシステムの原理を説明するのに役立つ。

【図1】検体センサ(10)の斜視図である。

【図2A】センサ本体要素(12)の図である。

【図2B】センサ本体要素(12)の図である。

【図3】ナノ気孔(20)内へ検体が拡散する代表的な図である。

【図4】被覆(22)内のナノ気孔(20)の図である。

【図5】OCTシステム及び検体の拡散に繋がったセンサ本体要素(10)の図である。

【図6】OCTシステム及び検体の拡散に繋がったセンサ本体要素(10)の他の実施例の図である。30

【図7A】センサ本体要素(10)の他の実施例の斜視図である。

【図7B】センサ本体要素(10)の他の実施例の斜視図である。

【図8】ファイバをベースとするパスを共通にするのスペクトル干渉計の図である。

【図9】干渉計のサンプルパスの図であり、 $\alpha_{1/C}(\lambda)$ 及び $\alpha_{1/B}(\lambda)$ は1/C及び1/B干渉縞から生じるスペクトル位相関数を表す。

【図10A】増分1mM内の0.5mMについてのグルコース濃度測定のグラフであり、各エラーバーは20回測定の標準偏差を示す。

【図10B】増分5mM内の0.5mMについてのグルコース濃度測定のグラフであり、各エラーバーは20回測定の標準偏差を示す。

【図11】センサ本体要素(12)の一実施例である。40

50

【発明を実施するための形態】**【0007】****発明の詳細な記載**

方法、装置及びシステムは、方法、装置及びシステムの以下の詳細な記載、及びそこに含まれる実施例、及び図面及びそれらの前後に記載を参照することによって、一層容易に理解され得る。

【0008】

概して言えば、図1に示すように、検体センサ(10)はセンサ本体要素(12)、光学的導管(14)及び鏡面(16)を含む。センサ本体要素(12)は少なくとも1つのナノ気孔(20)を含み、該ナノ気孔(20)は光学的導管(14)に光学的に連結される。

10

導管(14)は該導管(14)の先端部に半鏡面(24)を具え、図2A及び図2Bに示すように、半鏡面(24)はセンサ本体要素(12)の先端部に連結される。光学エネルギー(30)はナノ気孔(20)を通って半鏡面(24)に伝えられ、鏡面(16)が位置するセンサ本体要素(12)の先端部に伝えられる。光学エネルギー(30)によってその中に含まれる検体(42)の光学的な測定ができ、本発明の一実施例の位相及び偏光感知型OCTシステムによって決定される。

位相及び偏光感知型OCTシステムに於いて、光学エネルギー(30)の偏光状態は変化し、光学的導管(14)内に繋がり、その一方、ナノ気孔(20)によって光学エネルギー(30)から背面に多く反射される。

ナノ気孔(20)から光学的導管(14)に戻る多数の光反射は、基準面から反射する光と再結合して、干渉縞(光起電性の検知器によって測定される)を形成し、ナノ気孔(20)から反射する光の位相及び偏光を検知することができる。ナノ気孔(20)から反射される光の光路長の分析及びナノ気孔(20)から反射される光の偏光状態のバラつきの分析により、ナノ気孔(20)の検体濃度が識別され且つ決定される。種々の光学的パラメータ又は分光測定は、センサ本体要素(12)から収集され得ることは理解されるだろう。OCTシステムは、位相感知型のスペクトル領域OCTシステムの例のみであり、OCTアーキテクチャの使用又は機能性の範囲に関するいかなる限定を示唆することをも意図するものではない。OCTシステムは、OCTシステムは、代表的なOCTシステムに示される要素の1つ又は組み合わせに関する如何なる依存性又は要求をも有すると解されねばならない。

20

【0009】

従って、「検体」は濃度の分析、識別又は調査を経るあらゆる物質又は化学物質である。特に、検体(42)は炭水化物、脂質及びタンパク質を含み得る。一実施例に於いて、検体(42)はグルコースである。他には、検体(42)は患者内に位置する。患者内に位置する検体(42)を測定するために、検体センサ(10)はカテーテル(図示せず)に作動可能に連結される。カテーテルは、患者の血管内の検体を光学的に測定するために配備される。カテーテルは、医療分野で一般に公知であり、即ち体腔内に挿入されるあらゆるチューブ又はバルーンカテーテル、オーバザワイヤタイプのカテーテル等である。

30

付隨的に、センサ本体要素(12)は体腔内の検体の濃度を内部で測定するあらゆる種類のプローブ(図示せず)に連結される。プローブは光ファイバプローブ等のような体腔内の検体濃度を測定する内視鏡プローブであり得る。或いは、検体の外部測定、即ち患者の血液が抜き取られた後に用いられ得る。そのような検体濃度の測定は、医療分野の当業者に容易に明らかである種々の臨床的作業に於いて広範に用いられる。

40

【0010】

図2Aに示すように、センサ本体要素(12)は、光学的導管(14)と光学的に連結され、且つ繋がっている。光学的導管は半鏡面(24)を有して、センサ本体要素(12)の基端部から反射する。センサ本体要素(12)の先端部は、鏡面(16)を有して、センサ本体要素(12)の先端部から反射する。図2Bに示すように、センサ本体要素(12)は長さLを有して、ガラス又は光学的エネルギーを透過させる他のあらゆる適切な材質から製造され、光学的エネルギーの伝達及び反射を許す。

センサ本体要素(12)は、光学的な接着剤又は他のあらゆる接着剤、結合剤、溶着によって取り付けられ、光学的エネルギーが効率的且つ妨害されずにセンサ本体要素(12)内へ伝え

50

ることを可能にする。一実施例に於いて、センサ本体要素(12)は0.01 - 5.00 mmの厚みで、ナノ気孔(20)がセンサ本体要素(12)の容量の50%を維持しているのが好ましい。本発明の一実施例に於いて、センサ本体要素(12)はフェルールであって、図11に示すように、光エネルギーはナノ気孔(20)を通って、鏡面(16)及び半鏡面(24)に反射されてもよい。

或いは、半鏡面(24)及びナノ気孔(20)で改変された光学的導管であってもよい。

本発明の一実施例に於いて、センサ本体はガラスで作られ、エポキシ又は光学的な接着剤によって光学的導管(14)に取り付けられる。

【0011】

他の実施例に於いて、センサ本体要素(12)は図3に示すように、ナノ気孔を有するコーティング(22)で被覆される。ナノ気孔を有するコーティング(22)は、100 nmの厚みのフィルムを形成するように蒸着される。ナノ気孔を有するコーティングによって、赤血球(50)を除外しつつ、検体のセンサ本体要素内への拡散ができ、光学的エネルギー(30)は半鏡面(24)及び鏡面(16)と相互作用する。図4は、ナノ気孔を有するコーティング(22)の拡大図を示し、検体はナノ気孔(20)内に拡散し、赤血球(50)はセンサ本体要素(12)内に入ることを阻止される。

或いは、図3に示すように、センサ本体要素(12)は、ガラス材料の屈折率が維持されることを可能にする界面活性剤コーティングを含んで、検体(42)のナノ気孔(20)内への拡散を許し及び/又は助長させてよい。或いは、界面活性剤コーティングは制御された方法で変化し得る。ガラスが一般的に疎水性である一方、界面活性剤はナノ気孔(20)の周囲で親水性を有し、図3に示すように、検体のナノ気孔(20)内への拡散を許す。界面活性剤は当該技術分野で容易に知られており、即ち液体の表面張力を低下させる湿潤剤であり、容易に拡がり、2つの液体間の界面張力を低下させることができる。

一実施例に於いて、界面活性剤コーティング(22)は、およそ100 nmでメソ多孔性の二酸化チタンの薄膜である。二酸化チタン層は複屈折であり、2つの極性化モードが複屈折のフィルムで見られるだろう。或いは、センサ本体要素(12)は、ナノ分子で被覆され、ガラス材料の屈折率を維持し、ナノ気孔(20)の中への検体の拡散を許す。或いは被覆は、界面活性剤と組み合わされたヘパリン又は抗凝血剤を含むことができる。ヘパリンは、ナノ気孔(20)が凝固することを防ぐように、凝固因子及び他の血液構成成分によって凝結することを防ぐ。

【0012】

ナノ気孔(20)は図2及び図4に示すように、検体(42)の分子がナノ気孔(20)内に流れ、且つナノ気孔(20)から流れるように構成される。ナノ気孔(20)のサイズは、特定の検体が識別され及び/又は測定されるように特定される。「ナノ気孔」は 1×10^{-9} mから 300×10^{-9} mのオーダーのあらゆる気孔である。或いは、ナノ気孔(20)のサイズは、約10ナノメータに設定され、気孔は赤血球(50)を排除する一方で、水及びグルコース(42)は気孔を通って拡散する。或いは、気孔のサイズは、センサ本体要素(12)内の複屈折を形成することができるように最適化される。

界面活性剤コーティングの層は複屈折であり、1つの偏光モードは複屈折を示さないが、2つの偏光モードは複屈折のフィルム層にて見られる。一実施例に於いて、図2に示すように、ナノ気孔(20)は光の方向に垂直方向を向き、検体をその中に含む。センサ本体要素(12)を通って伝搬する光学的な経路長さは、気孔内の検体の濃度に依存する。センサ本体要素(12)を通って伝搬する光学的な経路長さを測定すべく、位相感知型OCTシステムが、ナノ気孔(20)内の検体の濃度を概算するのに用いられる。センサ本体要素(12)の構造性複屈折の大きさは、気孔内の検体の濃度、周囲の材質の反射率、気孔の分割量に依存する。偏光感知型OCTシステムはセンサ本体要素(12)内の構造性複屈折を測定する。測定されたセンサ本体要素(12)の構造性複屈折は一般的に、200 nm以下の直径を有するナノ気孔(20)を有する。

【0013】

一実施例に於いて、図2に示すように、ナノ気孔(20)は円筒形の形状である。しかし、

10

20

30

40

50

ナノ気孔(20)は光学的な測定をするのに望ましい、あらゆる形状であり得る。一実施例に於いて、ナノ気孔(20)はスロット(図示せず)の作用によって、血漿と化学的な平衡点であり得る。或いは、ナノ気孔(20)はグルコースの拡散用に特定して設計され得る。一実施例では、図2に示すように、ナノ気孔(20)は、構造性複屈折を測定するために、センサ本体要素(12)内の光伝搬方向に対して垂直である。他の実施例に於いて、構造性複屈折を測定するために、全てのナノ気孔(20)は平行であって、同じ方向を向いている。或いは、図3に示すように、ナノ気孔(20)がメソ多孔性の薄手フィルム(22)に構成されたならば、ナノ気孔(20)はフィルム(22)内に構成されて、検体(42)の拡散を許す。そのような実施例にて、ナノ気孔(20)は対称的又は非対称的の何れかであり得る。

【0014】

10

ナノ気孔の製造

ナノ気孔の製造は、幾つかの方法によって起こり得る。多孔質ガラスはナノ気孔を含む光ファイバの端部に取り付けられる。或いは、光ファイバ自体は、ナノ気孔を含み、被覆加工はナノ気孔を含み、光ファイバーの中心を覆う。この場合では、光ファイバはゾルゲル法によって作られ、ガラスにナノ気孔構造を付与する。修正されたゾルゲル法は、有機シリコンの重合体のネットワークにて相互連結を形成することにより生成される光学的に透明なアモルファスのシリカを含んでいる。

被覆加工は、ナノ気孔ガラスマトリックスであるような材料を加熱することにより、生成される。被覆加工の終端部及び被覆加工の開始部は、鏡面を含むように修正される。被覆加工はドーパントを含まない有機シリカのゾルゲル溶液によって形成され、それは浸漬被覆され次に加熱されて、ナノ気孔構造を形成する。

20

【0015】

或いは、ナノ気孔(20)はマイクロマシン加工又はセンサ本体要素に穴を開けるように、合焦されるイオンビーム("FIB")によって構成される。FIBは、ガリウム液体金属イオン源(LMIS)としてガリウム・イオンの合焦したビームを使用する走査型電子顕微鏡である。ガリウムLMISでは、ガリウム金属はタングステン針に接して置かれ、且つ加熱される。

ガリウムはタングステンを湿らせ、また、巨大な電場(1センチメートル当たり 10^8 ボルト以上)は、ガリウム原子のイオン化及び電界放出を引き起す。これらのイオンは、その後5 - 50 keV(キロエレクトロンボルト)のエネルギーに加速され、次に、静電レンズによってサンプル上に合焦した。金又はその他の金属のコーティングは、ガリウム・イオンによって生成された電荷を縮小するのに役立つだろう。使用され得る一般的な4"のシリコンウェーハは400 - 600 μm厚であり、或いは窒化ケイ素薄膜がFIBで穴開けられてもよい。FIBによってナノ気孔は直径10 - 500 nmでどこにでも穴開けられ得る。

30

【0016】

40

或いは、ナノ気孔(20)はナノインプリンタを用いて、フェルール又は光ファイバー上に構成される。ナノインプリンタは、ナノメータスケールのパターンを製造し、インプリントレジスト及びその後の工程(ニュージャージ州のナノックス社)の機械的な変形によってパターンを形成する。インプリントレジストは一般的に、インプリント時に熱又はUV光によって硬化されるモノマ又はポリマ構成である。レジスト及びテンプレート間の接着は、適切に離れるように制御される。

熱可塑性のナノインプリントリソグラフィ、フォトナノプリントリソグラフィ、ナノスケール接触印刷、ステップアンドフラッシュナノインプリンティング、電気化学的ナノインプリンティング、及び組み合わされたナノインプリント及びフォトリソグラフィ技術が用いられ得る。NXB200は、熱可塑性、UV硬化、熱硬化及び直接のナノインプリント(エンボス加工)を含む全ての形式のナノインプリンティングを実行する。NXB200は、1 mm²よりも大きな薄膜に対して、サブ10 nmの分解能と正確なオーバーレイ配列を有する3Dナノ構成の高い処理能力の大領域パターンニングである。10 nmの直径のナノ気孔(20)の穴が次のリフトオフ工程に備えてレジスト材料上にインプリント

50

される。そのような工程は、センサ本体要素(12)にナノ気孔をナノインプリントするのに適している。例えば、 Si_3N_4 ピラミッドの規則的な配列から成るナノインプリントスタンプは、ナノ気孔を用意し得る。或いは、ナノメータの直径のピラパターンの配列を有するポリマテンプレートは、エンボススタンプとして、陽極の酸化アルミニウム(AAO)テンプレートを使用する熱間エンボス加工によって製作される。

シリコン酸化物上に、シリコン酸化物の薄層を蒸着し、有機的なフィルムの反付着単層を被覆した後に、ポリマテンプレート上にUVナノインプリントリソグラフィが実行された。その結果、陽極の酸化アルミニウムパターンと同一のナノ気孔配列パターンはシリコン基板上で作り上げられる。刻みつけられたナノ気孔の配列パターンの残りの層は、酸素プラズマ腐食作用によって削除され、Au/Tiの薄膜が蒸着された。リフトオフ工程の後に、Au/Tiのドット配列がまたシリコン基板上に製造された。10

【0017】

或いは、センサ本体要素は、表面プラスモン支援されたナノリソグラフィによって製造されて、表面プラスモン("SP")によって生成された近距離の干渉パターンを用いて、一般的なフォトリソグラフィの設定に於いて、ナノ気孔を製造する。

紫外線の周波数で表面のプラスモンを支援するマスク材料として、アルミニウムが使用されてもよい。口径幅は約150nmで、周期性は約300nmでもよい。干渉縞はSPを通るマスクパターンによる位相変調から生じる。干渉縞パターンをポリマ構造に移送すべく、化学的に増幅されたフォトレジストの負の調子が用いられ得る(マサチューセッツ州、ニュートン、マイクロケミカル、SU-8)。アルミ層は電子ビーム蒸着によって、クオーツ基板上に蒸着される。合焦イオンビームが穴を開けるAl層及びアルミニウムマスクパターンは、1Dの格子ナノ気孔パターンを含む。FIBパターニングの後、フォトレジストはAlマスク上に約3μmの厚みにスピンドルコートされる。コーティング解放の薄い層(オムニコート、マイクロケミカル)がレジストとマスクの間に用いられる。フォトレジストはUV露光装置を用いるマスクを介して約3分間UV光に露出される。サンプルは約1時間現像液内で現像され、次に空気乾燥された。付随的に露光後の焼き締めが省略される。20

【0018】

或いは、ナノ気孔はホログラフィックリソグラフィ、直接のレーザ書き込み、位相シフトマスク技術、又はほう珪酸ガラスへのフェント秒のレーザ融解によって生成される。ホログラフィックリソグラフィは、フォトリソグラフィと結合した光学的干渉パターンを用いて、光路差に基づいて4つのビーム間の位相差を維持することにより、周期的なナノ構造を生成する。直接のレーザ書き込みは、レジストの单光子重合しきい値未満の周波数に於けるレーザ光によって照射されるフォトレジストを用いる。このレーザ光がフォトレジストの内側で密に合焦されるとき、少量(焦点)の内側の光強度は、多光子の重合を開始する、しきい値を超える。これらの所謂ボクセル(voxel)のサイズと形は、顕微鏡の目標の同じ強度面、及び感光性媒体の多光子工程の露出のしきい値に依存する。780nmの波長で照射すべく120nmまでの側面のボクセルサイズが、ナノ気孔については達成可能である。位相シフトマスクは、位相差によって発生する干渉を利用するフォトマスクであって、位相シフトマスクに代わり且つ減衰するものの何れかとして、フォトリソグラフィの画像分解能を改善する。フェムト秒間のレーザによる除去は、ナノ気孔を有する微細構造の導波管を形成することができる。フェムト秒モードにロックされた14.5nm波長のシードビーム、ナノジュールの範囲で80MHzの反復割合のパルスエネルギーは、ダイオードレーザによって駆動されるサファイア発振器から発せられる。1kHzの反復割合で作動するパルス化されたNd:YLFは、再生式アンプを介してシードビームを噴出する。チャーブパルス増幅技術を用いて、非常に短いパルスが、約83fsのFWHMパルス幅、800nm波長及び1mJの最大パルスエネルギーとともに生成される。3040

【0019】

センサ本体要素がフェルールであれば、フェルールを組み立てる工程は、(1)ファイバ被覆(SMF-28について; 125μm)のODと同じ内径を有するフェルール(2)バッ50

ファを取り除き、単一モードの光ファイバケーブル断片を所望の干渉縞周波数に基づいて選択された光路長(現行のO C T 源に対して、約4 mm - 6 mm)に切る(cleave)(必要により研磨) ; (3) ファイバ断片の両端を金属又は誘電体で被覆し、適切な反射率を達成する ; (4) フェルールに断片を挿入し(光学エポキシを用いて機械的に繋ぐ)、切断した入力端が続く ; 及び(5)マイクロマシン加工又は直接のレーザ書き込み等によるナノ気孔の生成を含む。

【0020】

金輪の各表面での最適な反射率は干渉縞の視認性(各インターフェースから検知路の中へ反射された調和した強度)を最大限にするように選ばれるだろう。

反射率は組立の際に、中間ファイバ断片の両端部を慎重に蒸着された金属又は誘電性の表面で覆うことによって制御することができる。 10

例えば、転送モードに於ける第1のインターフェースの最適な反射率(R_1)を計算するために、2つの干渉するビームが同じ強度(及び最大の視認性)を持つように、我々は次の二次方程式を解く：

$$R_1 = (1 - R_1)^2$$

ここでこれを解くと、 $R_1 = 38.1\%$ である。

4倍以上の高いオーダの反射率は、(大きく減少した強度で)周辺信号内に調和を生成するだろう；

これらは、低域フィルタで電子的に削除することができる。

【0021】

フェルールについては、掃引型(swept source)レーザ源からの光は、センサ要素本体を通って入る。図11に示すように、光の一部は、中間ファイバ部(光源を保護すべく光学的な絶縁体が必要な場合がある)を具え第1の鏡面にて反射される。残りの光は、中間ファイバ部を通って伝送され、一部はナノ気孔(20)にて反射される。光はまた一部が、センサ本体要素の端部にて反射してもよい。ナノ気孔から反射された部分は、第1インターフェイスに戻り、そこで再び部分的に反射される。伝送された光は以前のように捨てられ、反射された部分は中間ファイバ部を通る第2前進伝搬部分を形成し、第2のインターフェイスにて部分的に出力又は収集ファイバ内に送信される。この部分は、最初の反射時に第2のインターフェイスから出力ファイバへ送信される部分に干渉する。このように、2つの送信された部分間の経路長遅れは、中間ファイバ部の光路長の2倍である。干渉縞の検知は出力ファイバーで光を収集した後に実行される。 30

【0022】

或いは、ナノ気孔は蒸着技術にて構成ができる。化学蒸着法('CVD')は、酸素と結合し、ガラスへ凝固する蒸発した原料の使用を要する。原理的なCVD法は、2つのカテゴリに分類することができる。1つは熱エネルギーを用いて、前駆体蒸気を形成し、修正された化学蒸着法('MCVD')、外付け溶着法('ODV')、軸付け気相溶着法('VAD')を含む。2つ目は、前駆体ガスをイオン化するために電磁放射を利用し、このようにしてそこからガラスが蒸着されるプラズマを形成する。このカテゴリに於ける方法は、プラズマCVD、及びプラズマ強化されたCVD('PECVD')を含む。化学的エッティングGは、蒸着されたシリカ部分を除去し、水酸化カリウム(KOH)かテトラメチルアンモニウム水酸化物(TMAH)等によってナノ気孔、即ち異方性ウェットエッティングを形成する。 40

【0023】

使用時には、検体センサ(10)は位相及び偏光感知型OCTシステムに於けるサンプルアームの単一モードファイバに接続される。位相及び偏光感知型OCTシステムからの光学エネルギーは、光学的導管(30)に搬送される。基準面から反射される光及びセンサ本体要素(12)から反射される光の間に形成される干渉縞の標準的な分析は、センサから反射される光の光路長及び分解された偏光状態の深さを決定するように完成される。異なる光学パラメータは、位相及び偏光感知型OCTを用いて光を分析することによって得られる。本発明の一実施例に於いて、図5及び図6に示すように、ナノ気孔(20)の量が既知の値に設定

10

20

30

40

50

されているときは、位相感知型OCTシステムは、光路長さ内の変化を測定する。

ナノ気孔(20)の量は、ナノ気孔(20)内部の溶液の屈折率を測定するのに用いられる。ナノ気孔内部の溶液の屈折率は、ナノ気孔内の検体濃度と関連し得る。検体濃度がセンサ本体要素(12)内の光路長の変化により測定されるときは、位相感知型OCTシステムは光学クロック(図示せず)に接続される。光学クロックは、電気通信及び高精度な光学の計測学に於ける光学技術分野に於ける当業者に一般に知られており、又は本願と同じ譲渡人に譲渡された米国仮特許出願第60/949,467号、発明の名称が「均一な周波数サンプルクロッキングについての装置及び方法」によって理解され、この内容は引用を以て本願への記載加入とする。

或いは、センサ本体要素(12)は図6に示すように、内部が円筒形のルーメン(50)を具えたナノ気孔面であり得る。 10

【0024】

他の実施例に於いて、センサ本体要素(12)は特定の検体で充填され、検体の光学的なパラメータは時間枠で監視され、センサ本体要素(12)を充填する検体の時間変動から体腔内の濃度を推定する。

【0025】

本発明の他の実施例に於いて、偏光感知型OCTシステムはセンサ本体要素(12)内の構造性複屈折を測定する。構造性複屈折はナノ気孔(20)内の検体溶液の屈折率に関連し、それは検体濃度に関連する。このアプローチに於いて、センサ本体要素(12)の複屈折はナノ気孔(20)内の検体の屈折率とともに変わり、次に分解された位相遅延の深さが測定され得る。ナノ気孔(20)の屈折率は、ナノ気孔(20)の内側の溶液の平均的な屈折率の他の測定を得るのに用いられる。検体の濃度がセンサ本体要素(12)内の構造性複屈折の変化により推定されるときは、ナノ気孔(20)は図7Aに示すように、非対称でなければならない。環状複屈折の相殺効果は、図5及び図7Bに示すように、センサ本体要素(12)をファラディ回転体(40)間に次々と繋げることにより回避され得る。ファラディ回転体(40)は、光学技術分野にて、即ちファラディ効果により偏光を回転させる光学装置であるとして一般に公知である。 20

ファラディ回転体(40)は、逆行性がなく、通常は表面反射光の旋光戻しを打ち消すであろう対称性を破壊し、検体の円複屈折を無効にする。円複屈折が検体の濃度を推定するのに用いられるとき、センサ本体要素(12)は、偏光感知型OCTシステムに繋がったセンサ本体要素(12)の先端部上に、少なくとも1つのファラディ回転要素(40)を含む。 30

或いは、ナノ気孔(20)が非対称で、センサ本体要素(12)が位相及び偏光感知型OCTシステムとともに少なくとも1つのファラディ回転体(40)に繋がるならば、円複屈折且つ構造性複屈折が用いられて、検体の濃度を推定する。非対称のナノ気孔(20)は、図7Aに見られる。円複屈折且つ構造性複屈折について、ポアンカレ球上のストークスペクトルの軌跡は、円複屈折及び構造性複屈折の両方を説明する軌跡から検体濃度を推定するのに分析される。

【0026】

本発明の他の実施例に於いて、両減衰性(しばしば、二重減衰性とも呼ばれる)が測定されて、更なる光学的な測定パラメータを供給する。複屈折の分散は、検体濃度に敏感であり、検体濃度の推定を精査する第2の測定として役立つ。或いは、図2に示すように、ナノ気孔(20)が検体(42)の溶解に平行に配列されているときは、回折パターンの変化が測定され得る。回折パターンは検体(42)の屈折率に基づいて変化する。センサ本体要素(12)内の光の回折は、センサ本体要素(12)から後方散乱した光の大きさに影響を与える。或いは、回折現象は、測定される検体(42)に接続することができる。 40

【0027】

位相及び偏光感知型OCTシステム及び動作は、本願と同じ譲渡人に譲渡された米国特許出願第10/679,952号、発明の名称が「ファイバをベースとする光学的低干渉断層撮影法」及び米国特許第6,665,456号、発明の名称が「差動位相光学的干渉断層撮影法についての方法及び装置」、同様に米国仮特許出願第60/932,546号、発明の名称が「ファイバをベ 50

ースとする单一通路の偏光感知型スペクトル干渉分光法」によって理解され、この内容は引用を以て本願への記載加入とする。

特に、位相分解偏光感知型光学干渉断層撮影法(P S - O C T)は、検体濃度を推定するのに用いられる光路長及び構造性複屈折内の変化を測定するのに用いられる。 P S - O C T システムは、センサ本体要素(12)の進相軸及び遅相軸に沿って分解された、偏光の直交する要素間の位相遅延を演算することにより、構造性複屈折を測定する。

P S - O C T システムは、円筒形のナノ気孔(20)に平行且つ垂直に振動する光間の光路長の差を測定する。直交する光振動間の光路長の差は、ナノ気孔(20)に起因して異なり、センサ内の検体濃度に依存する。 P S - O C T システムは、センサ本体要素(12)内の直交する光振動間の位相遅延を検知する。検体が円複屈折を示しているときは、センサ本体要素(12)は図5に示すように、センサ本体要素(12)内の光の反射によって、対称性を破壊する少なくとも1つのファラディロータ要素(16)を含む。円複屈折を示す検体の濃度を推定すべく、センサ本体要素(12)から後方散乱した光に対応したポアンカレ球上のストークススペクトルの軌跡は、線形の複屈折故に変位に直交した動きについて分析される。10

線形の複屈折及び検体の円複屈折故の動きを含む、ポアンカレ球上にて合成した軌跡は検定濃度を推定するために分析される。

【 0 0 2 8 】

検体感知装置はまた、検体濃度を測定する方法を提供する。方法は検体センサを患者に挿入し、該検体センサは少なくとも1つのナノ気孔を具えたセンサ本体を含む工程と、ナノ気孔と光学的導管を繋ぐ工程と、検体のナノ気孔内への受動的又は能動的な拡散を許す工程と、光学的なエネルギーをセンサ本体要素に送信する工程と、検知器を用いて少なくとも1つの光学パラメータを測定する工程を含む。20

本発明の一実施例にて、検体のナノ気孔内への受動的又は能動的な拡散を許し、時間と共に検体濃度を監視する工程は、検体濃度の時間進化を分析することによって検体濃度を測定して、体腔内の検体濃度をより正確に推定する。時間進化の測定が終了した後に、センサ本体要素はフラッシュされて測定が繰り返される。そのようなフラッシュ技術は、生理食塩水を用いるカテーテルフラッシュによって作動可能である。

【 0 0 2 9 】

或いは、検体を測定する方法は更に、光エネルギーを生成する工程と、生成された光エネルギーの少なくとも第1部分を基準反射器に送信し、光エネルギーの送信された第1部分の少なくとも一部は基準反射器にて反射される工程と、生成された光エネルギーの少なくとも第2部分をセンサ本体内に送信し、光エネルギーの送信された第2部分の少なくとも一部は、ナノ気孔内に位置する検体と接し、検体に接した光エネルギーの少なくとも一部は反射される工程と、基準反射器及び検体によって反射された光エネルギーを受信する工程と、受信した光エネルギーを結合し、結合された光エネルギーは干渉する工程と、結合された光エネルギーを処理して、気孔内の検体の屈折率を測定する工程を含む。30

【 0 0 3 0 】

本発明の一実施例に於いて、検体を測定する方法は、光学時計に繋がった位相感知型O C T システムを用いて、光路長内のナノ気孔内側の検体溶液の屈折率に対する変化を測定する工程を含む。或いは、検体を測定する方法は、偏光感知型O C T システムを用いて、ナノ気孔内側の検体の平均屈折率を測定するために構造性複屈折を測定する工程を含み、ナノ気孔は非対称である。40

他の実施例に於いて、検体を測定する方法は、偏光感知型O C T システム及び少なくとも1つのファラディ回転要素に繋がったセンサ本体要素を用いて、円複屈折を測定する工程を含む。或いは、検体を測定する方法は、位相及び偏光感知型O C T システムを用いて、円複屈折及び構造性複屈折を測定する工程を含み、センサ本体要素は少なくとも1つのファラディ回転要素に繋がり、ナノ気孔は非対称である。一般に該方法はセンサ要素から後方散乱した光の偏光状態を測定する手段、ポアンカレ球又は複合偏光比(Z)平面上に偏光状態の軌跡を描き、軌跡を分析してセンサ内の検体濃度を推定する手段を付与する。

【 0 0 3 1 】

50

他の実施例に於いて、検体を測定する方法は、センサ本体要素を特定の検体で充填する工程と、時間枠で検体の光学パラメータを監視する工程と、センサ本体要素を充填する検体の時間変動から検体の濃度を推定する工程を含む。

【0032】

眼に於ける検体のスペクトル分析

眼は眼球の背後に位置する網膜に画像化するレンズを含む。比較的濃い不透明な組織、湾曲した透明な窓を有する強膜、角膜は、接眼レンズの内側の室を形成する。このレンズは、纖毛体及びその直ぐ後ろに含まれる纖維状の筋肉によって所定箇所に保持される。中央開口、即ち瞳を含む不透明な分散した反射組織が、レンズの前面に横たわる。レンズの屈折力及び角膜は、一体となって光を網膜上に合焦させる。中心窪みとして知られる網膜の略中心の狭い領域は、密集した感光体を構成し、繊細な詳細画像を提供する。眼が例えば星のような遠くの目標を見るとき、遠くの目標の画像が中心窪みに結ばれるまで、眼は回転する。瞳の中心及び中心窪みを通って描かれる直線は、視軸として知られ、しばしば視線と呼ばれる。角膜とレンズは一緒になって、前房と呼ばれる空隙を形成する。前房は房水として知られる透明な液体で充たされる。

【0033】

房水内のグルコース濃度は、血流内のグルコース濃度と僅か数分以内の遅れで、密に追随する。血液のグルコースレベルの増加は、房水内のグルコースレベルの比例増加に近似している。従って、房水内のグルコース濃度を監視することにより、血液内のグルコース濃度の変化が感知され得る。

【0034】

房水内の屈折率を測定するのに、スペクトル干渉分光法が用いられ得る。眼内のこの流体の屈折率に依存する光学的特性を監視するのに、他の光学的方法が用いられ得る。光を用いて房水の屈折率の変動を識別し定量化することは、清潔で、非破壊的で比較的正確であるとして好ましい。

【0035】

体外の検体のスペクトル分析

或いは、検体センサのセンサ本体は、カテーテルから外される装置に含められ得る。それは患者から採られた血液のサンプルがセンサ本体に置かれ、検体濃度が以前に示されたものとして測定される装置の例である。

【0036】

実施例

以下の例は、ここに権利要求された器具、装置、システム及び／又は方法が如何にして作られ且つ評価されるかの完全な開示及び記載を当業者に提示するように提示され、純粹に説明を意図しており、複合物、器具、装置、システム及び／又は方法を限定することを意図していない。数字について(例えば、量、温度等)確実に正確にするように努力がなされてきたが、幾つかの誤り及び逸脱は責任を負う。

【0037】

実施例1：掃引型光源のスペクトル干渉分光法及びスペクトル相分析によるグルコース濃度の定量的決定

水溶液内のグルコース濃度を定量的に測定すべく、この例は掃引型スペクトル干渉分光法及び独自のスペクトル位相分析を用いることにより、溶液の光路長変化を評価する。グルコース溶液の濃度は、0 - 50 mMの範囲である。

【0038】

掃引型スペクトル干渉分光システム(100)は、図8に記載される。掃引型スペクトル干渉分光システム(100)は経路が共通なファイバベースのスペクトル干渉分光計であり、光源(110)、干渉分光計及び検知器を含む。光源(110)は高分解能で、広帯域周波数の掃引型レーザ光源であり(プレジション フォトニクス、TLSA1000)、波長レンジが1520 - 1620 nmであり、最大出力パワーは0.4 mWである。掃引型レーザのスペクトル線幅は、150 KHzで特定される。干渉分光計はマイケルソンタイプの経路が共通な干渉分

10

20

30

40

50

光計であり、光学的循環器(120)、コリメータ(122)、サンプル室(140)、及び平凸レンズ(124)を含む。光学的循環器(120)は、光エネルギーの入力及び出力用にポート1、ポート2及びポート3を含む。平凸レンズ(124)は平凸B K 7、 $f = 50.2$ (ニューポート、N J)を含み、サンプル室(140)は内径('I D')が2.686 mmである(NSGプレジションセル、インク)。サンプル室(140)は液体サンプルを保持する。

検知器は光検出器(130)(ニューフォーカス、光検出器2011)、アナログ・デジタル変換器(132)(「ADC」)(ナショナルインストルメント、AT-MIO-64E-3)及びコンピュータワークステーション(134)を含んでいる。

平凸レンズ(124)は入力光をサンプル室に合焦し、またサンプル室(140)の表面から反射され散乱された光をコリメータ(122)内に合焦する。従って、経路が共通な干渉分光計の基準路は、光学的循環器から平凸レンズの前面に延びている。10

【0039】

図8に示すように、掃引型レーザ光源(110)によって生成された入力光は、ポート1に結合され、光学的循環器(120)のポート2を通って出る。ポート2を出る光は平行にされ、入射光の一部はレンズ(124)の平凸側から反射され、コリメータ(122)に戻され、基準反射として取り扱われる。送信された光はレンズ(124)を通り、サンプル室(140)の各面から反射される。次に反射された光エネルギーは互いに干渉し、干渉縞はコリメータに結合され、ポート3の外の光学的循環器(120)を通って通過した後に、光検出器(130)にて検知される。検知された干渉光の光強度は、ADC(132)によって電圧信号に変換されて、コンピュータワークステーション(134)内に格納される。出力されたレーザ光の周波数もまた掃引型レーザ光源(110)からユニバーサルシリアルバス接続を介して、コンピュータワークステーション(134)内に格納される。20

【0040】

掃引型光源のスペクトル干渉分光計(100)からの記録された生データはスペクトル位相分析を用いて処理され、溶液内の光路長を推定する。本例に於いて、グルコース濃度を決定するデータ処理は、時間周波数を分析するのに、不均一性フーリエ変換('NUFT')及びマルチテーパスペクトル推定を含む。第1の手順について、生の縞データは時間周波数変換によってスペクトル領域から時間遅延領域に変換されて、深さが解明された情報を審査する。市販で入手可能な周波数掃引レーザから記録された生の縞データは、普通の分散型フーリエ変換('DFT')又は等間隔のデータにのみ適用される高速フーリエ変換('FFT')ではなくNUFTを用いる。30

不均一に間隔付けられた周波数データを受け入れるべく、高速ロムスカーグル法アルゴリズムが用いられる。ロムスカーグル法ピリオドグラム分析は、不均一に間隔付けられたデータをスペクトル漏れを少なくしてフーリエスペクトル分析するアプローチであり、ラグランジュ補間法とFFTを組み合わせることにより、ラグランジュ補間法とFFTアルゴリズムの高速組み合わせが修正されてきた。或いは、FFTが使用される場合、等間隔のデータの直接サンプリングは掃引式レーザ源のクロッキングにより達成される。そのような掃引式レーザ源のクロッキングは、発明の名称が「均一な周波数のサンプルクロッキング用の装置及び方法」である本願と同じ譲受人に譲渡された米国仮特許出願第60/949,467号によって一般に理解される。40

【0041】

生データのNUFTによって演算された時間遅れ領域内にて分離された、対象である干渉縞が選択され、マルチテーパのスペクトル評価用の重要なパラメータである位置及び窓のサイズを構成するように並べられる。

図9は、共通の経路を有する干渉計の光路を示し、共通の経路を有する干渉計が如何に作動し、時間遅れ領域内にて対象である干渉縞の位置を推定するかをよりよく理解する便利な図を提供する。サンプル室(140)は2つの反射面B及びCを有し、その一方、レンズ(124)は反射面(1)を含む。図9の1つの数字及び文字は、入射光を反射する対応する面を表し、 l_r 、 l_a 、 l_g 及び l_s はレンズ、空気、ガラス及びサンプルの物理的な長さである。光エネルギー(150)は、表面(1)でレンズに反射し、表面B及びCに反射する。50

ラベル 1 / B 及び 1 / C は、光が反射される 2 つの表面によって生成され、データ処理の対象である干渉縞を示す。図 9 は、時間遅れ領域内の干渉縞の位置が、基準路及びサンプル路間の光路長の差(「OPD」)によって推定され得ることを示す。

【0042】

次の手順について、マルチテーパのスペクトル推定が、時間遅れ領域内の対象である干渉縞をスペクトル領域に移すのに用いられる。マルチテーパのスペクトル評価は、スレピアン列と呼ばれる複数の直交するテーパ、及び / 又は離散偏長回転楕円体系列(discrete prolate spheroidal sequences)を用い、サイドロープ汚染を少なくし、スペクトル推定が安定するとの利点がある。結果の離散と偏りを最適化すべく、各テーパの重みを適切に確立することができる。

10

【0043】

最後のデータ処理手順に於いて、対象である干渉縞のスペクトル位相関数 () 及び () が、夫々 1 / C 及び 1 / B のマルチテーパのスペクトル分析の結果から分析され、それらは

【数1】

$$\varphi_{\alpha} = \frac{2\pi}{C} \cdot v \cdot [\ell_r \cdot n_r(v) + \ell_s \cdot n_s(v) + \ell_g \cdot n_g(v) + \ell_a \cdot n_a(v)] \quad (1.1)$$

20

【数2】

$$\varphi_{\beta} = \frac{2\pi}{C} \cdot v \cdot [\ell_r \cdot n_r(v) + \ell_g \cdot n_g(v) + \ell_a \cdot n_a(v)] \quad (1.2)$$

としてモデル化され、ここで l_r 、 l_a 、 l_g 及び l_s はレンズ、空気、ガラス及びサンプルの物理的な長さであり、 n_r 、 n_a 、 n_g 及び n_s は、夫々レンズ、空気、ガラス及びサンプルの屈折率である。 () - () の傾きを演算することにより、サンプルの光路長が引き出される。

30

【0044】

平均的な周波数間隔は、0.400 GHz であり、標準偏差(STD)は0.0076 GHz である。高速ロムスカーゲル法アルゴリズムは、走査光源内の不規則に離れた周波数サンプルによって引き起こされる問題の解決を付与し、スペクトルの漏れを少なくするのと同様に、処理速度を速くする利点を付与する。この研究についてのマルチテーパスペクトルの分析の適切に最適化された重み要素は、

【数3】

$$b_k(N) = e^{\frac{(N-N_0)^2}{2\sigma^2}} \quad (1.3)$$

40

であり、より高い次元の屈折率を評価するには、 $N = 1, 2, 3 \dots 8$ で、 $N_0 = 6.5$ であり、 $\sigma = 1.225$ である。加えて、グルコースの測定には、 $N = 1, 2, 3 \dots 8$ で、 $N_0 = 0.75$ であり、 $\sigma = 0.5$ である。

図 10 A 及び図 10 B は、() - () の傾きの結果を示し、夫々ミクロレンジ及びマクロレンジに於ける種々のグルコース濃度に対する傾きを示す。図 10 A は、1 mM 増分に於ける 0 - 5 mM についてのグルコース濃度測定を示す。図 10 B は、5 mM 増分に於ける 0 - 50 mM についてのグルコース濃度測定を示す。各濃度は、20 回の実験測定であり、エラーバーは 20 回の測定の標準偏差を示す。点線は測定データの直線回帰

50

である。

【数4】

$$(\hat{Y} \times 10^{-5} \hat{X}^{+0.11276})$$

両方のレンジについての予測されるエラーの平方根(「R M S E P」)に基づく修正係数及び感度係数は、以下のようになる。マイクロレンジは、0.993の修正係数と0.86mMの分離度を含む。マクロレンジは、0.999の修正係数と0.54mMの分離度を含む。

【0045】

B/C干渉縞が目標とするサンプルの光学的特性を示し、DCノイズ範囲に接近して位置しているから、可成りのノイズレベルを含んでいる。従って、DCノイズが影響しない箇所に位置する1/B及び1/Cの干渉縞は、目標とするサンプルの光路長を得るために用いられる。速いロムスカーゲル法アルゴリズムは、不規則に離れた周波数サンプルを受け入れ、 $O(N^2)$ から $O(N \log N)$ へ演算の複雑さを軽減するのに貢献し、マルチテーパスペクトルの分析は、順応して最適化された確率論的な処理によってサイドロープ汚染を最小化するのに良く適している。10

【0046】

図10A及び図10Bに従って、結果は線形回帰に大いに関係があり(回帰係数0.999)、0.54mMまでの優れた感度を示す。マイクロレンジデータは、マクロレンジのデータよりも稍低い感度を示す。しかし、尚、本方法が個人の健康に臨床的な正確さを満たすグルコース溶液の濃度を僅かに変化させることを決定する能力があることを示す。20

【0047】

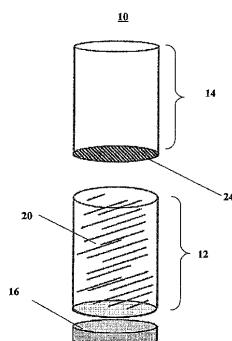
レンズ(124)及び例示の室(140)のパラメータは、夫々光学的導管(14)及びセンサ本体要素(12)を用いて修正される。例えば、レンズ(124)の要素は、光学的導管(14)の反射面(24)に置換され、サンプル室の要素はセンサ本体要素(12)のナノ気孔(20)及び反射面(16)に置換される。そのような置換は、当業者には容易に明らかである。

【0048】

当業者には、発明の範囲又は精神から離れることなく、発明内で種々の修正及び変更が成され得ることが明らかであろう。本発明の他の実施例は、ここに開示された本発明の明細書及び実務から当業者が考えると明らかであろう。明細書及び実施例は、代表的なもののみと考えられ、本発明の真の範囲及び精神は以下の請求の範囲に示されることを意図している。30

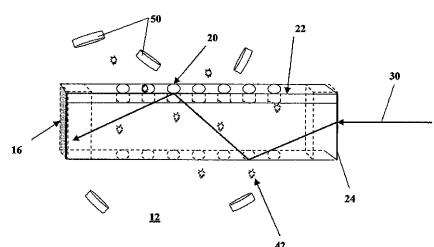
【図1】

Figure 1



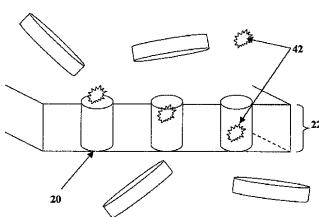
【図3】

Figure 3



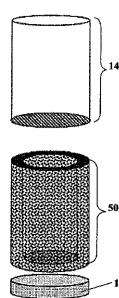
【図4】

Figure 4



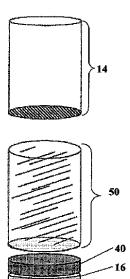
【図7a】

Figure 7a



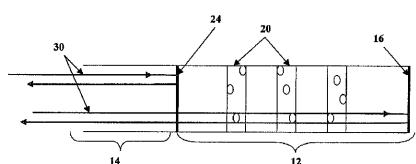
【図7b】

Figure 7b



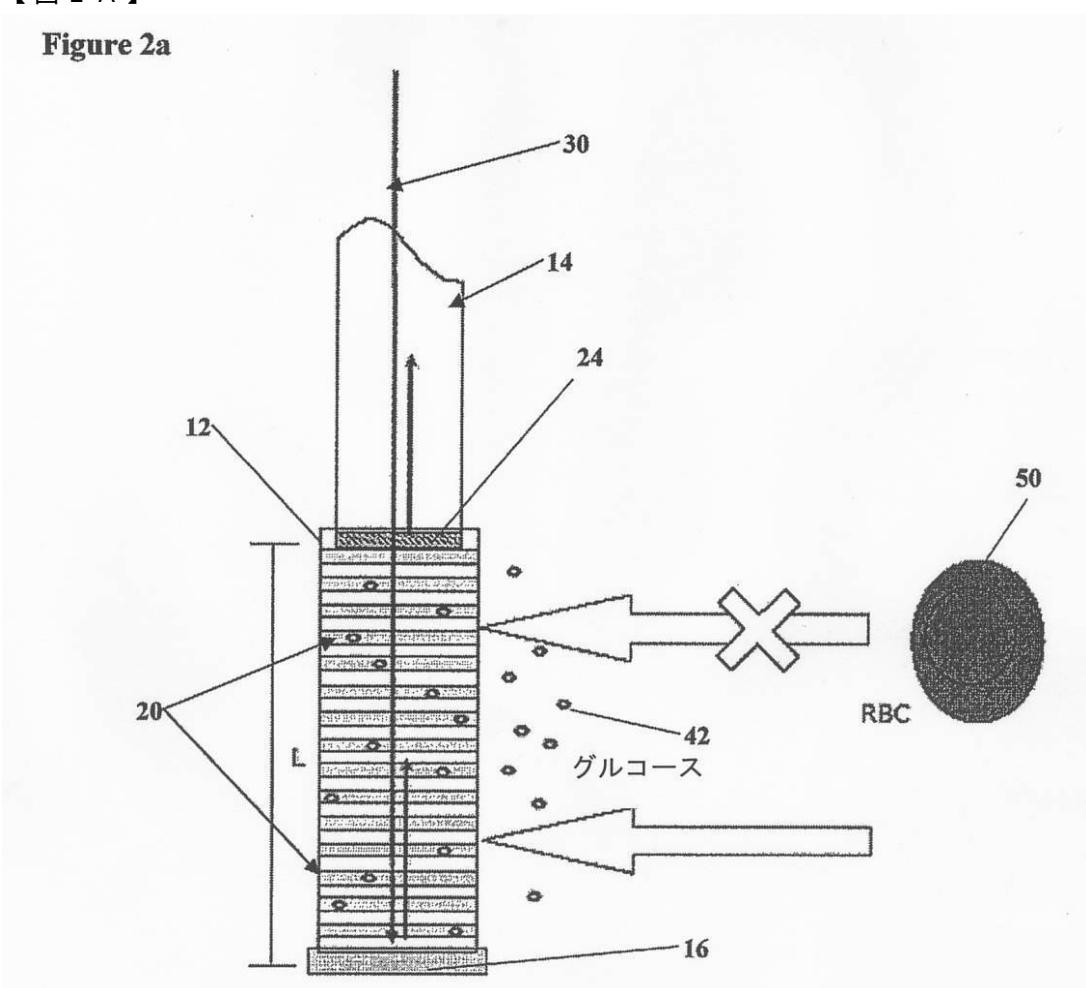
【図11】

Figure 11



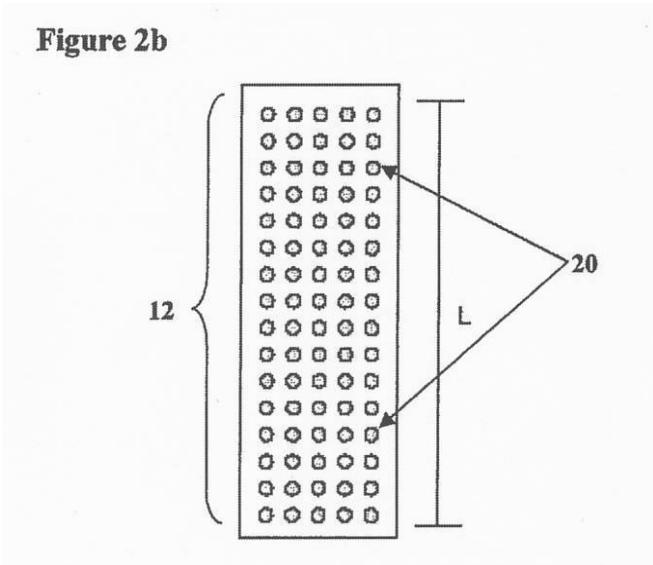
【図2A】

Figure 2a



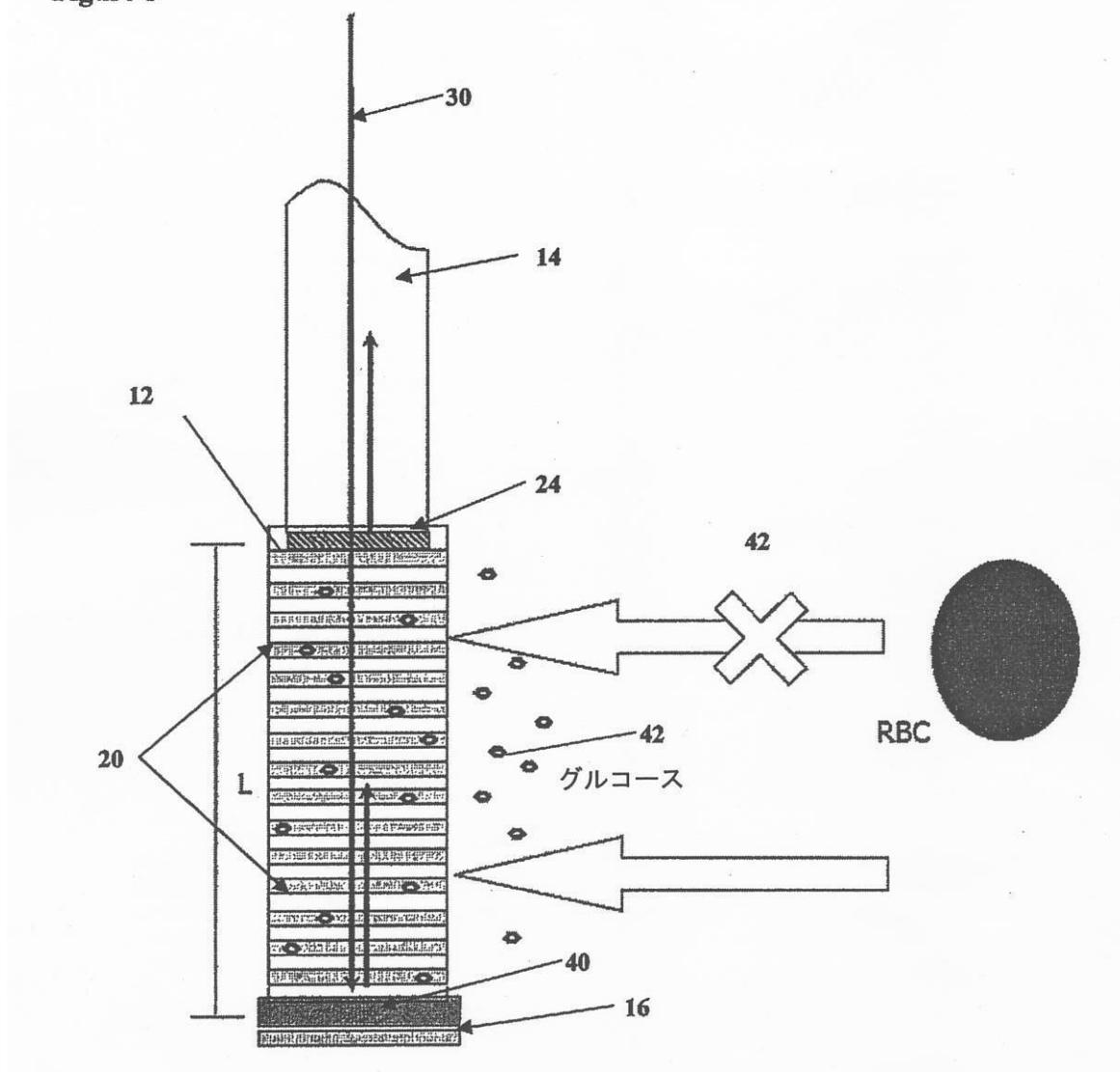
【図2B】

Figure 2b



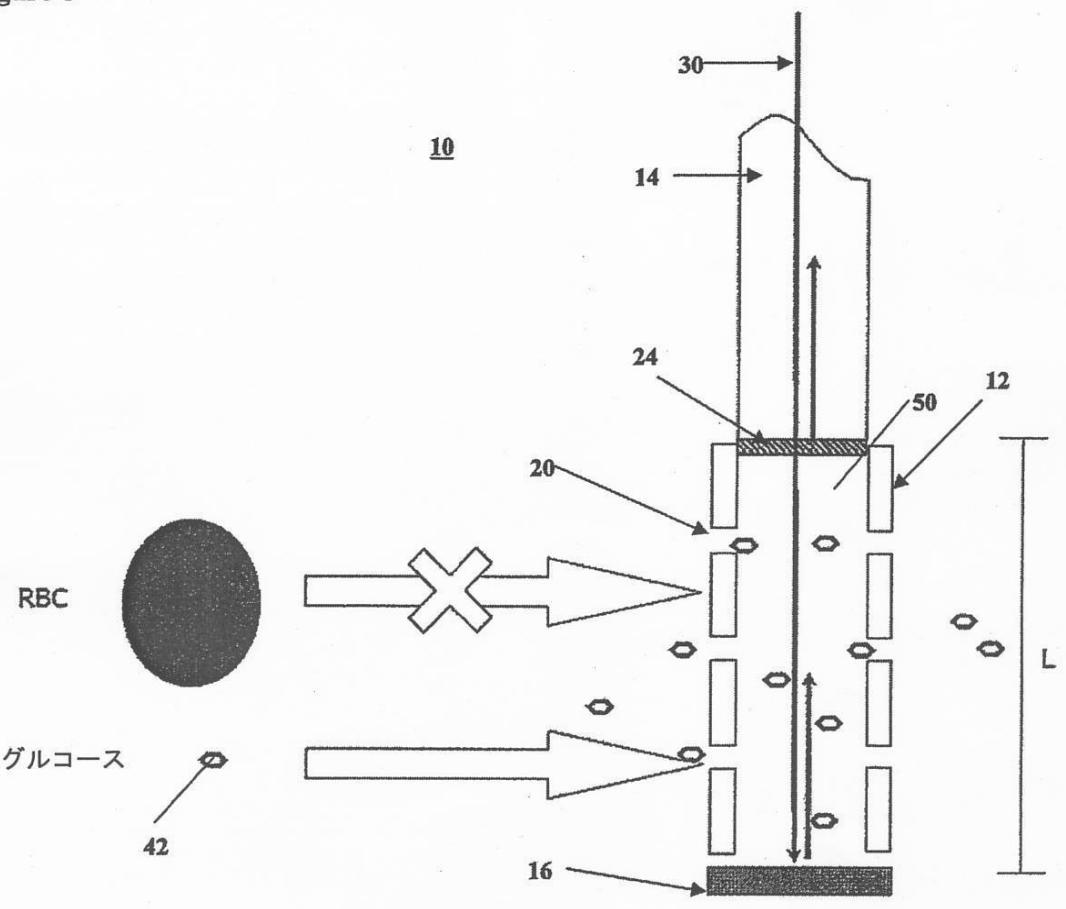
【図5】

Figure 5



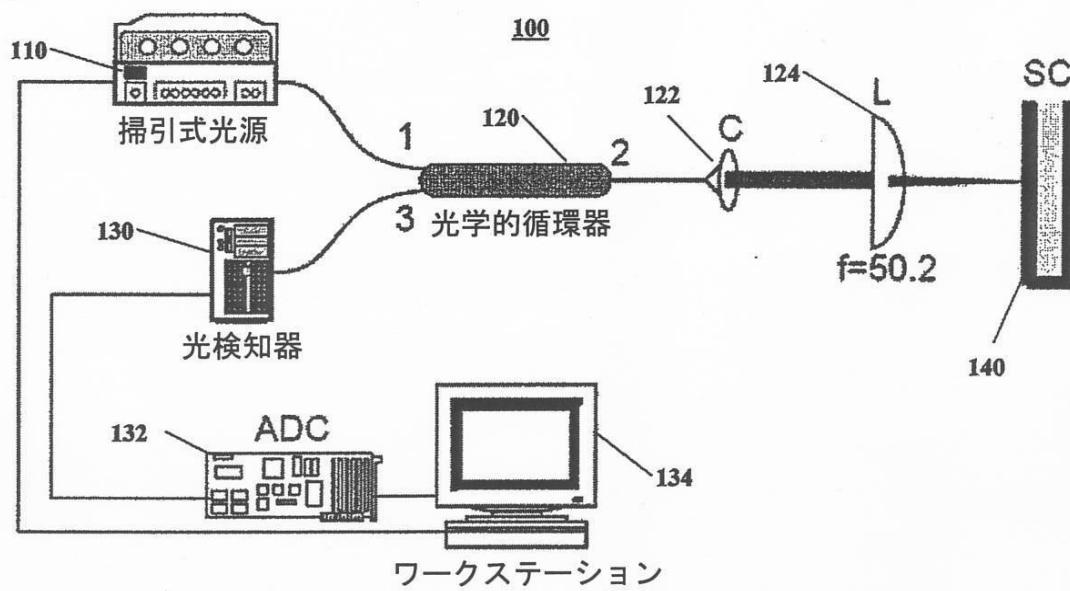
【図6】

Figure 6



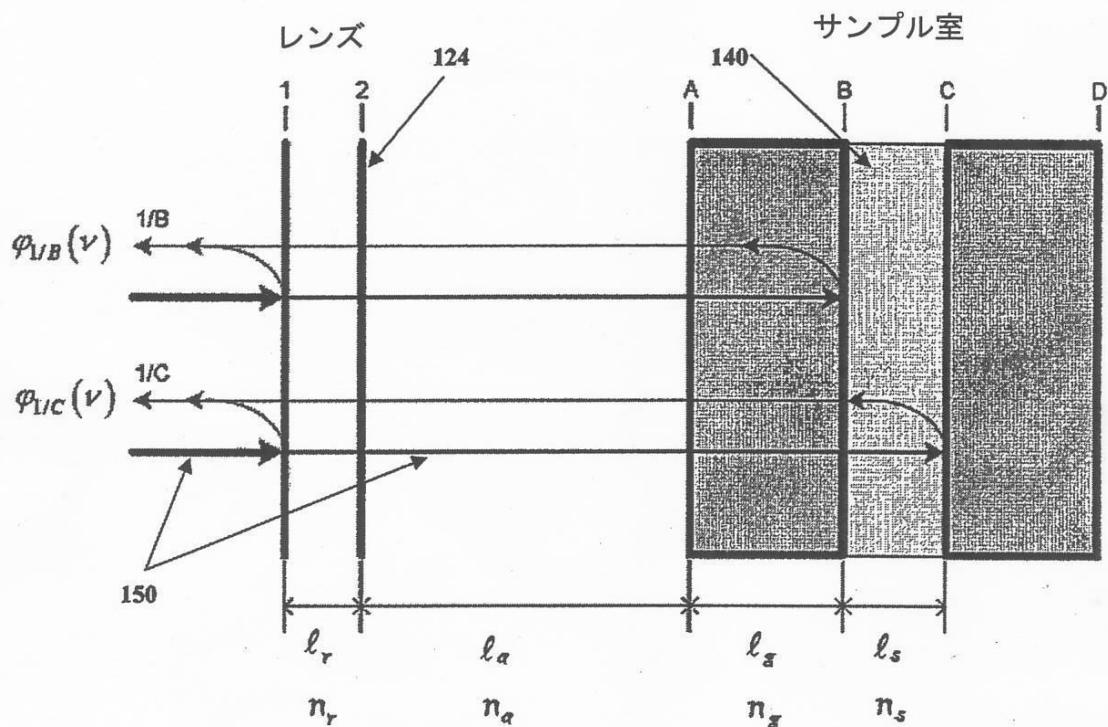
【図8】

Figure 8



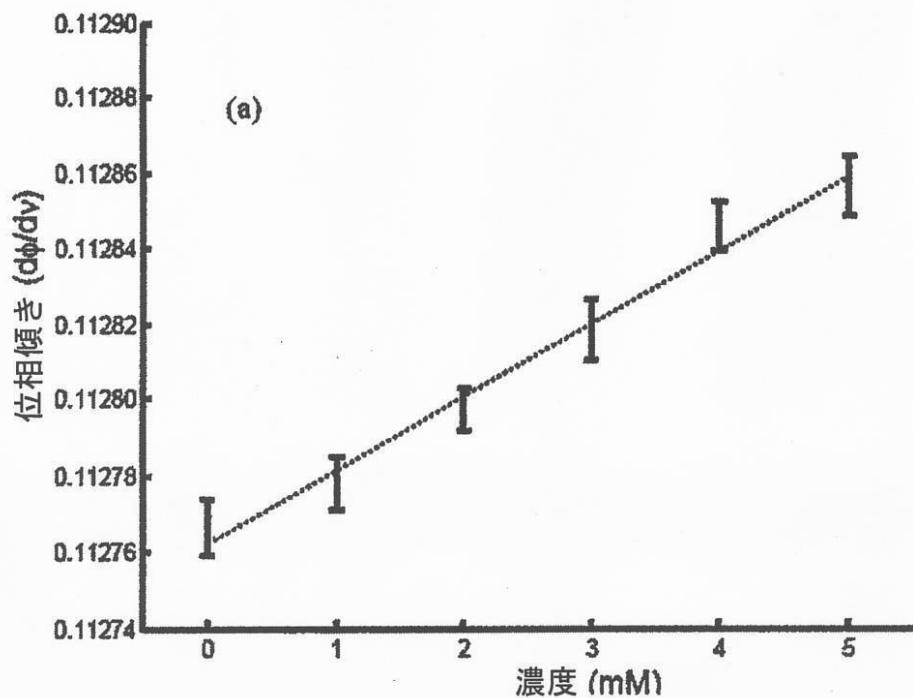
【図9】

Figure 9



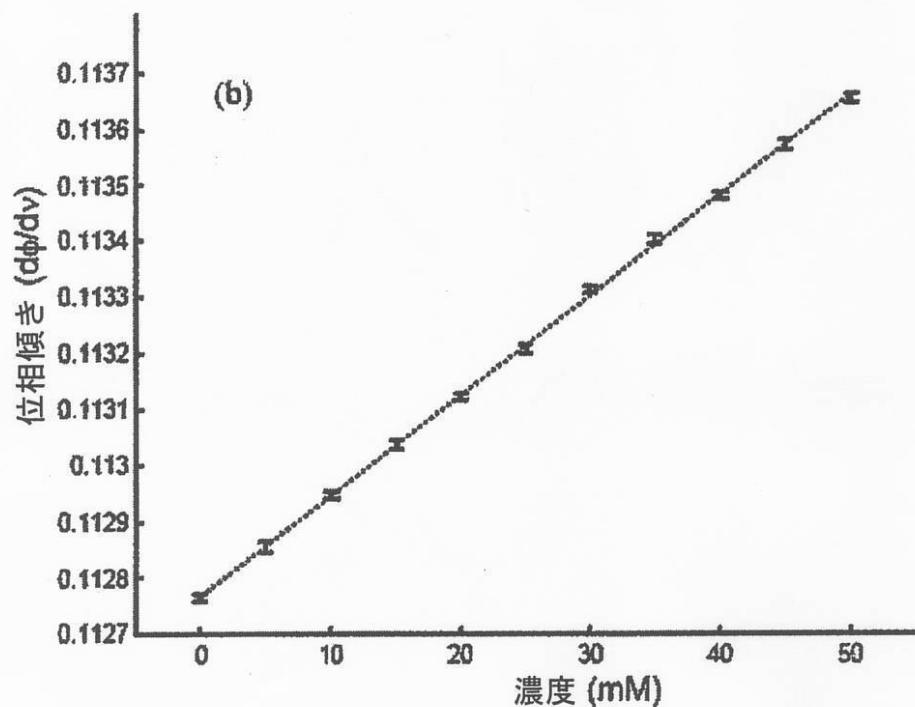
【図10A】

Figure 10a



【図 10B】

Figure 10b



フロントページの続き

(72)発明者 ケンブ , ナサニエル ジェイ .

アメリカ合衆国 78749 テキサス , オースティン , サン ヴィスター ドライブ 6108

(72)発明者 キャステラ , ポール .

アメリカ合衆国 78248 テキサス , サン アントニオ , クラウド トップ 15611

審査官 横尾 雅一

(56)参考文献 特開平11-326183 (JP, A)

特開2003-172690 (JP, A)

特表2004-510132 (JP, A)

特開2000-037355 (JP, A)

特開2005-274380 (JP, A)

特開平07-049306 (JP, A)

特開2001-272331 (JP, A)

特開2003-287534 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/61

G01N 1/00 - 1/44

G01N 33/48 - 33/98

A61B 3/00 - 3/18

A61B 5/06 - 5/22

A61B 9/00 - 10/06

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamII)