

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
05. Juli 2018 (05.07.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/122319 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 5/145 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/1455 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/084729

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Dezember 2017 (28.12.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16207463.7 30. Dezember 2016 (30.12.2016) EP

(71) Anmelder: SWISS SPECTRAL AG [CH/CH]; Theaterstrasse 17, 8400 Winterthur (CH).

(72) Erfinder: REICHL, Mathias; Großberghofener Straße 35a, 93309 Kelheim (DE). EBERT, Dieter; Kirchstraße 19, 8274 Gottlieben (CH). KLEIN, Rolf-Dieter; Strassberger Str. 34, 80809 München (DE).

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN PARTMBB et al.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR THE NON-INVASIVE DETERMINATION OF ANALYTES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR NICHT-INVASIVEN BESTIMMUNG VON ANALYTEN

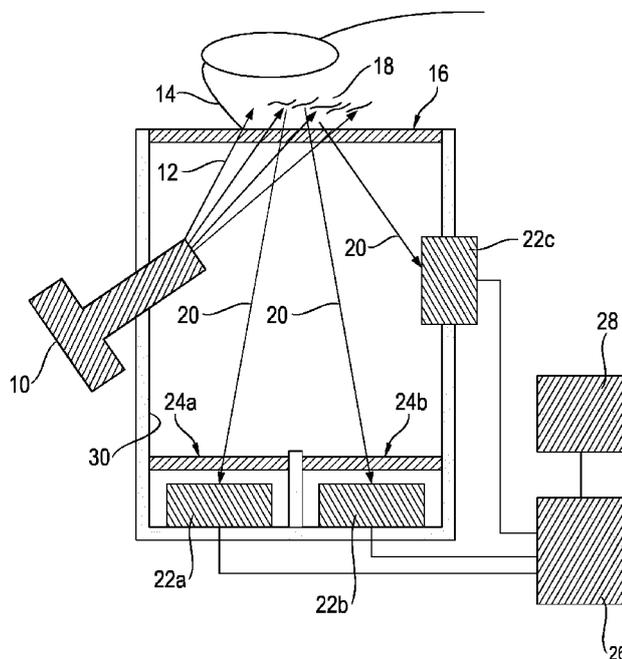


Fig. 2

(57) Abstract: The present invention relates to a device and a method for the non-invasive quantitative determination of an analyte in blood, in particular for the non-invasive quantitative determination of glucose in capillary blood.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten in Blut, insbesondere zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung von Glucose in Kapillarblut.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2018/122319 A1

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Vorrichtung und Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung von Analyten

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten in Blut, insbesondere zur nicht-
5 invasiven quantitativen Bestimmung von Glucose in Kapillarblut.

Im Jahr 2016 leiden etwa 415 Millionen Menschen an Diabetes. Für das Jahr 2040 ist ein Anstieg auf über 640 Millionen Menschen zu erwarten. Für Diabetes-Patienten ist eine genaue Überwachung der Konzentration von Glucose im Blut
10 erforderlich, um eine entsprechende Medikation zu ermöglichen. Es besteht daher ein hoher Bedarf an zuverlässigen und für den Patienten einfach anwendbaren Methoden zur Bestimmung von Glucose in Blut.

Derzeit basiert die Bestimmung von Glucose in Blut überwiegend auf invasiven
15 Methoden. Hierbei wird dem betreffenden Patienten entweder eine Blutprobe entnommen und anschließend einem *in vitro*-Test unterzogen oder es wird ein Sensor implantiert, der zur Bestimmung von Glucose *in vivo* dient. Ein Nachteil solcher invasiven Methoden ist, dass sie für den Patienten schmerzhaft und unbequem sind.

20

Zur Vermeidung dieses Nachteils wurden bereits zahlreiche Ansätze zur nicht-invasiven Bestimmung der Konzentration von Glucose in Blut entwickelt. Keiner dieser Ansätze hat jedoch bisher kommerzielle Bedeutung erlangt.

25 WO 2014/0206549 beschreibt eine Vorrichtung zum Messen von Rohdaten zur nicht-invasiven Bestimmung eines Blutparameters, beispielsweise der Konzentration von Glucose, wobei Infrarot (IR)-Strahlung flächig an mehreren Messstellen in die zu untersuchende Körperoberfläche des Patienten eingekoppelt wird und die in der Körperoberfläche erzeugte IR-Strahlung an mehreren Messstellen von einer

- 2 -

Sensoreinrichtung erfasst wird. Nachteilig an diesem Verfahren ist jedoch, dass es einen hohen apparativen Aufwand erfordert.

5 Durch die vorliegende Erfindung werden eine Vorrichtung und ein Verfahren zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten in einer Körperflüssigkeit bereitgestellt, mit denen die Nachteile des Standes der Technik vermieden werden können.

10 Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass eine einfache, schnelle und ausreichend genaue quantitative Bestimmung eines Analyten im Blut eines Testsubjekts durch nicht-invasive Methoden möglich ist. Dabei wird IR-Strahlung aus einer oder mehreren Strahlungsquellen in einen vorbestimmten Körperbereich des Testsubjekts eingestrahlt und die aus diesem Körperbereich reflektierte IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder
15 Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , separat erfasst. Hierzu erfolgt die Erfassung bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich, wo die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und unabhängig davon bei einer zweiten
20 Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich, wo sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert. Durch differenzielle Auswertung der Signale von beiden Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereichen kann die Konzentration des Analyten bestimmt werden.

25 Eine Bestimmung von Glucose durch Messung von IR-Strahlung bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen wird bereits in WO 81/00622 vorgeschlagen, wobei auf die Offenbarung dieses Dokuments ausdrücklich Bezug genommen wird. Allerdings ermöglicht diese im Stand der Technik beschriebene Methode keine
30 ausreichend genaue, nicht-invasive Bestimmung der Konzentration eines Analyten im Blut eines Testsubjekts.

Eine Ursache hierfür ist, dass der zu bestimmende Analyt möglicherweise nicht nur Blut, sondern auch im epidermalen und/oder dermalen Gewebe vorliegt, wobei sich
35 die Gewebekonzentration beispielsweise bei Glucose deutlich von der

- 3 -

Blutkonzentration unterscheiden kann. Somit ist die aus dem bestrahlten Körperbereich reflektierte IR-Strahlung nicht notwendigerweise spezifisch für die Konzentration des Analyten in Blut. Dies kann zu einer unrichtigen Interpretation des Messergebnisses führen.

5

Um Nachteile der in WO 81/00622 beschriebenen Messmethode zu vermeiden, erfolgt gemäß vorliegender Erfindung eine selektive Auswertung von reflektierter IR-Strahlung in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , aus oberflächennahen Blutgefäßen des bestrahlten Körperbereichs, insbesondere eine selektive Auswertung von reflektierter IR-Strahlung aus den Kapillarblutgefäßen der Dermis. Dabei ist es bevorzugt, dass die in die Körperoberfläche eingestrahlte IR-Strahlung eine maximale Eindringtiefe von etwa 2,5 bis 3 mm erreicht. Die Erfinder haben nun festgestellt, dass die aus einem bestrahlten Körper reflektierte IR-Strahlung aus mehreren Komponenten zusammengesetzt ist, die separat analysiert werden können. Die aus oberflächennahen Blutgefäßen stammende Komponente der reflektierten IR-Strahlung weist eine von der arteriellen Pulsfrequenz des Testsubjekts abhängige zeitliche Variation auf. Aufgrund dieser Variation kann eine Diskriminierung zwischen sich mit der Pulsfrequenz ändernden Signalen und von der Pulsfrequenz unabhängigen Signalen im Rahmen der Auswertung vorgenommen werden. Auf diese Weise kann überraschenderweise die Konzentration des Analyten im Blut des Testsubjekts, beispielsweise die Konzentration von Glucose, mit hoher Genauigkeit bestimmt werden.

25 Ein erster Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft somit eine Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Blut eines Testsubjekts, umfassend:

- (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-Strahlungsquellen umfasst und zur Bestrahlung eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist,
- (b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs,
- (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der

- 4 -

Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet ist,
wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und
5 wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert und wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur unspezifischen Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und
10 (d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c) stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale eingerichtet ist, wobei die Einheit zur selektiven Auswertung von reflektierter IR-Strahlung
15 eingerichtet ist, die aus Blutgefäßen des bestrahlten Körperbereichs, insbesondere aus Kapillarblutgefäßen der Dermis stammt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung enthält eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a), die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen enthält. Vorzugsweise
20 werden die IR-Strahlungsquellen aus Breitband-IR-Strahlungsquellen, wie etwa Glühkerzen oder Widerständen, beispielsweise Heizwiderständen und/oder Attenuatoren, ausgewählt. In manchen Ausführungsformen enthält die Vorrichtung eine einzige IR-Strahlungsquelle, beispielsweise eine Glühkerze, wobei in anderen Ausführungsformen mehrere IR-Strahlungsquellen, wie etwa mehrere Widerstände,
25 insbesondere Heizwiderstände oder Attenuatoren, vorgesehen sind. Bei Verwendung mehrerer IR-Strahlungsquellen kann es bevorzugt sein, dass diese in Form von flächigen Arrays, beispielsweise in einer ringförmigen Anordnung, vorliegen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Strahlungsquellen mit geringer Restwärme wie etwa Attenuatoren.

30 Des Weiteren können im Rahmen der Erfindung auch gepulste IR-Strahlungsquellen wie etwa Blitzlampen verwendet werden. Dabei beträgt die Dauer eines Pulses üblicherweise 0,01-0,2 s.

35 In bestimmten Ausführungsformen ist es vorgesehen, dass die von der oder den

- 5 -

Strahlungsquellen stammende IR-Strahlung als Breitbandstrahlung in den zu untersuchenden Körperbereich eingestrahlt wird. In anderen Ausführungsformen ist es auch möglich, IR-Strahlung mit spezifisch ausgewählten Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen einzustrahlen. In einer solchen Ausführungsform können
5 mehrere IR-Strahlungsquellen mit unterschiedlichen optischen Filterelementen verwendet werden, die zur Abgabe von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet sind, wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich
10 die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert.

15

Als optische Filterelemente können dabei Dünnschicht-, Gradientenschicht- oder Rugate-Filtersysteme eingesetzt werden. Gegebenenfalls können auch partiell mit Filtern versehene IR-Strahlungsquellen verwendet werden.

20 Zur Erzeugung von IR-Strahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen können geeignete Filterelemente, z.B. Bandpass-, Hochpass- oder Tiefpass-Filterelemente oder Kombinationen mehrerer solcher Filterelemente verwendet werden. Wenn Strahlung mit spezifischen Wellenlängen erzeugt werden soll, können jeweils enge Bandpassfilterelemente mit einer
25 Durchlässigkeitsbreite von z.B. bis zu 0,8 μm , bis zu 0,6 μm , bis zu 0,4 μm oder bis zu 0,2 μm um die erste bzw. zweite Emissionswellenlänge verwendet werden. Zur Erzeugung von IR-Strahlung mit unterschiedlichen breiteren Wellenlängenbereichen können die Filterelemente Kombinationen von weiten Bandpassfilterelementen mit einer Durchlässigkeitsbreite von z.B. 2-12 μm , vorzugsweise 3-8 μm , mit
30 Hochpassfilterelementen und/oder Tiefpassfilterelementen umfassen. Die Filterelemente werden dabei so gewählt, dass eine der Strahlungsquellen IR-Strahlung mit der ersten Wellenlänge oder dem ersten Wellenlängenbereich, wo die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und eine andere der Strahlungsquellen
35 IR-Strahlung mit der zweiten Wellenlänge oder dem zweiten Wellenlängenbereich,

- 6 -

wo sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert, emittiert. Das heißt, die Hochpass- und/oder Tiefpassfilterelemente sind jeweils nur in einem der beiden Wellenlängenbereiche durchlässig.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat es sich als günstig erwiesen, dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) weiterhin ein Kühlelement für die eine oder mehreren IR-Strahlungsquellen umfasst. Durch Verwendung solcher Kühlelemente kann ein unerwünschter Temperaturanstieg der Strahlungsquelle vermieden werden. Bevorzugt können Peltier-Elemente für diesen Zweck verwendet werden. Dabei ist es bevorzugt, dass die Außentemperatur der Strahlungsquelle mit Hilfe von Kühlelementen auf 30 °C oder weniger, 25 °C oder weniger oder 22 °C oder weniger eingestellt wird.

15 Die Gesamtenergieleistung der in den zu untersuchenden Körperbereich eingestrahlten IR-Strahlung wird so gewählt, um ausreichende Signalintensität der aus dem bestrahlten Körperbereich reflektierten Strahlung zu erzielen. Üblicherweise liegt die gesamte Energieleistung der Strahlungsquelle(n) im Bereich von einigen Milliwatt, z.B. im Bereich von etwa 1-100 mW, insbesondere im Bereich
20 von etwa 1-50 mW.

Die Einheit zur Erzeugung der IR-Strahlung kann außerdem Steuerelemente zur Regelung der Strahlungsabgabe enthalten. Dabei kann eine kontinuierliche Strahlungsabgabe oder eine getaktete bzw. gepulste Strahlungsabgabe z.B. mit
25 einer Frequenz von 10-50 Hz, wie etwa 30 Hz, vorgesehen werden.

Die IR-Strahlung kann diffus oder fokussiert in den Körperbereich eingestrahlt werden. Für eine fokussierte Einstrahlung können die Strahlungsquellen mit optischen Fokussierungselementen, z.B. Linsen aus IR-transparenten Materialien
30 wie etwa Germanium oder Zinkselenid, versehen werden. Beispielsweise können hierzu konvexe Linsen, z.B. Plankonvex- oder Bikonvexlinsen, auf der Strahlungsquelle aufgebracht werden. Der Linsendurchmesser ist dabei dem Durchmesser der Strahlungsquelle angepasst. Bei Verwendung mehrerer Strahlungsquellen mit Linsenelementen ist die Verwendung eines Trägers mit einer
35 konkaven Oberfläche, z.B. einer parabolisch konkav geformten Oberfläche günstig,

- 7 -

auf der die Strahlungsquellen aufgebracht sind. Dadurch kann die Fokussierung der emittierten IR-Strahlung verbessert werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist zur Aufnahme eines Körperbereichs eines
5 Testsubjekts, insbesondere zur Aufnahme eines Körperbereichs eines menschlichen Testsubjekts, z.B. einer Fingerkuppe, eines Ohrläppchens oder einer Ferse oder Teilen davon, vorgesehen, um eine Bestrahlung dieses Körperbereichs zu ermöglichen. Hierzu enthält die Vorrichtung eine Einheit zur Aufnahme des zu bestrahlenden Körperbereichs, die beispielsweise ein Auflageelement für den
10 betreffenden Körperbereich, z.B. die Fingerkuppe, umfassen kann. Die Form des Auflageelements ist dem Körperbereich angepasst, an dem die Bestimmung durchgeführt wird. So kann etwa ein planares Auflageelement vorgesehen sein.

Günstigerweise ist das Auflageelement zumindest teilweise transparent für IR-
15 Strahlung in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , um ein ungehindertes Durchdringen der in den zu untersuchenden Körperbereich eingestrahlten IR-Strahlung und der daraus reflektierten IR-Strahlung im Bereich der ersten und zweiten Messwellenlänge zu ermöglichen. Beispiele für geeignete Materialien sind Silicium, Germanium oder
20 organische IR-transparente Polymere. Das Auflageelement kann in jeder geeigneten Form ausgebildet sein, beispielsweise als Scheibe. Des Weiteren hat es sich als günstig herausgestellt, dass das Auflageelement mit einem Kühlelement, insbesondere mit einem Peltier-Element versehen ist, um ein unerwünschtes Aufheizen des untersuchenden Körperbereichs aufgrund der IR-Bestrahlung zu
25 vermeiden. Beispielsweise kann das Kühlelement so eingerichtet sein, dass es eine Temperatur von 30 °C oder weniger, 25 °C oder weniger oder 22 °C oder weniger an der Oberfläche des zu bestrahlenden Körperbereichs einstellen kann.

Vorzugsweise umfasst das Auflageelement Mittel, z.B. Sensoren, zur Erfassung
30 und/oder Kontrolle der Auflageposition und/oder des Auflagedrucks für den zu bestrahlenden Körperbereich. Dabei können die Auflageposition und/oder der Auflagedruck individuell für jeden Körperbereich erfasst und gegebenenfalls adaptiert werden. Die individuelle Adaption kann z.B. einen ein- oder mehrmaligen Abgleich des von der erfindungsgemäßen nicht-invasiven Vorrichtung stammenden
35 Messsignals mit einem Referenzsignal umfassen, das konventionell, z.B. über eine

- 8 -

invasive Bestimmung erhalten worden ist. Dieser Abgleich kann im Rahmen der Erstbenutzung der erfindungsgemäßen Vorrichtung erfolgen und – sofern erforderlich – in zeitlichen Abständen, z.B. täglich, jeden zweiten Tag, wöchentlich etc., wiederholt werden. Vorzugsweise erfolgt der Abgleich durch Justierung von Auflageposition und/oder Auflagedruck für den zu bestrahlenden Körperbereich, um ein stabiles reproduzierbares Messsignal zu erhalten, das dem Referenzsignal möglichst weitgehend entspricht. Hierzu kann die Vorrichtung Sensoren zur Erfassung und/oder Kontrolle der Auflageposition des zu bestrahlenden Körperbereichs, z.B. hinsichtlich der x-, y- und z-Koordinaten bezüglich des Auflageelements, und/oder zur Erfassung und/oder Kontrolle des Auflagedrucks, z.B. in einem Bereich von etwa 0,5-10 N, vorzugsweise in einem Bereich von etwa 1-5 N und besonders bevorzugt von etwa 2 N enthalten. Ein Sensor zur Erfassung und/oder Kontrolle des Auflagedrucks kann beispielsweise eine Wägezelle enthalten.

Die durch Adaption ermittelten Einstellungen für Auflageposition und/oder Auflagedruck werden vorzugsweise von der Vorrichtung registriert und gespeichert. Bei einer nachfolgenden Benutzung des Geräts können dann die korrekte Auflageposition bzw. der korrekte Auflagedruck durch ein Signal angezeigt werden, z.B. durch ein optisches und/oder akustisches Signal. Die Messung des zu bestimmenden Analyten wird erst gestartet, wenn die vorgegebenen korrekten Einstellungen verifiziert worden sind.

Weiterhin enthält die Vorrichtung eine Einheit (c) zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet ist. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist diese Einheit zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 5-15 μm , insbesondere 7-12 μm und am meisten bevorzugt von 8-10 μm eingerichtet.

In einer Ausführungsform enthält die Erfassungseinheit (c) mehrere Sensoren, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung mit mindestens zwei unterschiedlichen

- 9 -

Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen vorgesehen sind. In einer anderen Ausführungsform kann die Vorrichtung wiederum einen Sensor enthalten, der zur zeitabhängigen separaten Erfassung von IR-Strahlung mit mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen vorgesehen ist.

5

Dabei ist die Erfassungseinheit (c) zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens einer ersten Wellenlänge bzw. einem ersten Wellenlängenbereich und bei mindestens einer zweiten Wellenlänge bzw. mindestens einem zweiten Wellenlängenbereich eingerichtet. Die erste Wellenlänge bzw. der erste Wellenlängenbereich liegt vorzugsweise in der Region eines Absorptionsminimums für den zu bestimmenden Analyten. Die zweite Wellenlänge bzw. der zweite Wellenlängenbereich liegt vorzugsweise in der Region eines Absorptionsbands des zu bestimmenden Analyten, d.h. in einer Region, in der der Analyt eine starke Absorption, vorzugsweise ein Absorptionsmaximum zeigt.

15

In einer Ausführungsform enthält die Vorrichtung mindestens einen ersten Sensor und mindestens einen zweiten Sensor, die jeweils zur separaten Erfassung von IR-Strahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-20 μm , eingerichtet sind. Ein erster Sensor wird dabei so ausgewählt, dass er zur Erfassung von IR-Strahlung mit einer ersten Wellenlänge bzw. mit einem ersten Wellenlängenbereich eingerichtet ist, wo die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist. Ein zweiter Sensor wird derart ausgewählt, dass er zur Erfassung von IR-Strahlung mit einer zweiten Wellenlänge bzw. einem zweiten Wellenlängenbereich eingerichtet ist, wo sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert. Dabei kann die erfindungsgemäße Vorrichtung jeweils einen oder mehrere erste und zweite Sensoren enthalten.

30

Der erste und/oder der zweite Sensor können als Wellenlängen-unspezifische Strahlungssensoren, beispielsweise als Bolometer, ausgebildet sein, die mit optischen Filterelementen ausgestattet sind, die für eine jeweils zu erfassende Wellenlänge bzw. einen zu erfassenden Wellenlängenbereich durchlässig sind, um auf diese Weise eine Wellenlängen(bereichs)-spezifische Erfassung der IR-

35

- 10 -

Strahlung zu ermöglichen. Hierzu können geeignete Filterelemente, z.B. Bandpass-, Hochpass- oder Tiefpassfilterelemente oder Kombinationen mehrerer solcher Filterelemente verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden als erster und/oder zweiter Sensor Bolometer mit hoher Präzision verwendet.

5

In einer Ausführungsform können zur Wellenlängen-spezifischen Erfassung von IR-Strahlung der erste und/oder der zweite Sensor mit engen Bandpassfilterelementen ausgestattet sein, die eine Durchlässigkeitsbreite von jeweils z.B. bis zu $0,8\ \mu\text{m}$, bis zu $0,4\ \mu\text{m}$, bis zu $0,3\ \mu\text{m}$ oder bis zu $0,2\ \mu\text{m}$ um die erste oder zweite Messwellenlänge aufweisen.

10

In noch einer weiteren Ausführungsform können die Filterelemente des ersten und/oder des zweiten Sensors Kombinationen von weiten Bandpassfilterelementen mit einer Durchlässigkeitsbreite von z.B. $2\text{-}12\ \mu\text{m}$, vorzugsweise $3\text{-}8\ \mu\text{m}$, Hochpassfilterelementen und/oder Tiefpassfilterelementen umfassen. So kann ein weites Bandpassfilterelement vorgesehen sein, das für IR-Strahlung in einer den gesamten Messwellenlängenbereich überdeckenden Region durchlässig ist, beispielsweise in einer Region von $8\text{-}10,5\ \mu\text{m}$ oder $7\text{-}14\ \mu\text{m}$. Dieses Bandpassfilterelement kann in Kombination mit Tiefpass- und/oder Hochpassfilterelementen eingesetzt werden, um für den ersten und zweiten Sensor jeweils eine separate Erfassung von IR-Strahlung unterschiedlicher Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen zu ermöglichen. Dabei kann einer der beiden Sensoren ein Tiefpassfilterelement enthalten, welches für IR-Strahlung bis hinab zu einer Grenzwellenlänge durchlässig ist, die zwischen der ersten Wellenlänge bzw. dem ersten Wellenlängenbereich und der zweiten Wellenlänge bzw. dem zweiten Wellenlängenbereich liegt. Alternativ oder zusätzlich kann der andere der beiden Sensoren ein Hochpassfilterelement enthalten, das für IR-Strahlung bis hinauf zu einer zweiten Grenzwellenlänge durchlässig ist, die ebenfalls zwischen der ersten Messwellenlänge bzw. dem ersten Messwellenlängenbereich und der zweiten Messwellenlänge bzw. dem zweiten Messwellenlängenbereich liegt.

15

20

25

30

Der Vorteil einer Verwendung von breiten Bandpassfiltern in Kombination mit einem Tiefpass- und/oder Hochpassfilter besteht darin, dass breitere Wellenlängenbereiche erfasst werden können. Auf diese Weise kann die Effizienz der Messung deutlich erhöht werden.

35

In einer konkreten Ausgestaltung dieser Ausführungsform kann einer der beiden Sensoren ein weites Bandpassfilter in Kombination mit einem Tiefpassfilter und der andere der beiden Sensoren ein breites Bandpassfilter in Kombination mit einem Hochpassfilter enthalten. In einer zweiten Ausgestaltung kann einer der beiden Sensoren ggf. nur ein breites Bandpassfilter und der andere der beiden Sensoren die Kombination eines Bandpassfilters mit einem Tiefpassfilter oder alternativ die Kombination eines Bandpassfilters mit einem Hochpassfilter enthalten. Bei den beiden letztgenannten Ausgestaltungsformen überlappen die von den beiden Sensoren erfassten Wellenlängenbereiche, so dass bei der Auswertung dieser überlappende Bereich herausgerechnet werden muss.

In noch einer weiteren Ausführungsform können der erste Sensor und/oder der zweite Sensor auch als Wellenlängen(bereichs)-spezifische Sensoren, beispielsweise als Quantenkaskaden-Sensoren ausgebildet sein.

In einer anderen Ausführungsform enthält die Erfassungseinheit (c) mindestens einen Sensor, der zur zeitabhängigen separaten Erfassung von IR-Strahlung mit mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm eingerichtet, besonders bevorzugt von 8-12 μm , ist, wobei bei einer ersten Wellenlänge bzw. einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und wobei bei einer zweiten Wellenlänge bzw. einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert.

Dabei kann der zur zeitabhängigen separaten Erfassung von Strahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen vorgesehene Sensor als Fabry-Perot Interferometer ausgebildet sein, beispielsweise als MEMS-Spektrometer für den MIR/TIR-Bereich von etwa 3-12 μm (siehe z.B. Tuohinieni et al., J. Micromech. Microeng. 22 (2012), 115004; Tuohinieni et al., J. Micromech. Microeng. 23 (2013), 075011).

- 12 -

Zusätzlich kann die Erfassungseinheit (c) gegebenenfalls noch mindestens einen weiteren Sensor enthalten, der zur unspezifischen Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich des Testsubjekts eingerichtet ist und zur Referenzierung, z.B. zur Referenzierung der Energieleistung der Anregungsquelle dienen kann.

Die Größe der Sensoren der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann je nach Bedarf gewählt werden. Beispielsweise können sie eine Querschnittsfläche im Bereich von 0,5-10 mm² aufweisen.

Die Sensoren der erfindungsgemäßen Vorrichtung befinden sich vorzugsweise in einem Zielstand der thermischen Äquilibrierung, z.B. indem sie in Kontakt mit einem gemeinsamen wärmeleitfähigen Träger wie etwa einem Block, einem Körper, einer Platte oder einer Folie aus Metall, z.B. Kupfer oder Messing, stehen oder darin eingebettet sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind im Strahlengang zwischen dem zu untersuchenden Körperbereich und der Erfassungseinheit (c) optische Fokussierelemente, z.B. Linsenelemente, angeordnet, um eine möglichst punktförmige Fokussierung der reflektierten IR-Strahlung auf den Sensor bzw. den Sensoren der Erfassungseinheit (c) zu ermöglichen. So können der erste und/oder zweite Sensor mit optischen Fokussierelementen, z.B. Plankonvexlinsen oder Bikonvexlinsen aus IR-transparenten Materialien wie etwa Germanium oder Zinkselenid, ausgestattet sein, wobei der Linsendurchmesser günstigerweise dem Durchmesser des Sensors angepasst ist. Diese Elemente werden insbesondere in Kombination mit Strahlungsquellen verwendet, die ebenfalls optische Fokussierelemente aufweisen. Durch Verwendung einer optischen Anordnung mit fokussiertem Strahlengang kann die Strahlungsausbeute und somit die Sensitivität und Präzision der Messung gesteigert werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Strahlungsquellen, z.B. Attenuatoren, die mit Plankonvexlinsen ausgestattet sind, und Sensoren, z.B. Bolometern, die mit Bikonvexlinsen ausgestattet sind.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann zur Bestimmung von Analyten verwendet

- 13 -

werden, die charakteristische Absorptionsbanden im IR-Bereich, insbesondere in den zuvor genannten Wellenlängenregionen, z.B. in den Regionen von 3-20 μm und insbesondere von 7-15 μm und am meisten bevorzugt von 8-12 μm aufweisen. Beispiele für solche Analyten sind Glucose oder andere klinische relevante Analyten
5 wie etwa Lactat, Troponin oder C-reaktives Protein.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung von Glucose in Blut, insbesondere in Kapillarblut der Dermis, eingerichtet. In diesem Fall umfasst die erste Wellenlänge
10 bzw. der erste Wellenlängenbereich ein Absorptionsminimum von Glucose und die zweite Wellenlänge bzw. der zweite Wellenlängenbereich ein Absorptionsband von Glucose oder einen Teil davon. Beispielsweise kann die erste Wellenlänge in der Region von $8,1 \pm 0,3 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,3 \mu\text{m}$, von $8,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und insbesondere in den Regionen von $8,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder
15 $8,5 \pm 0,1 \mu\text{m}$ liegen oder zumindest eine dieser Regionen umfassen. In diesen Wellenlängenregionen weist Glucose ein Absorptionsminimum auf. Die zweite Wellenlänge kann in der Region von $9,1 \pm 0,3 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,3 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,3 \mu\text{m}$, von $9,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und insbesondere in der Region von $9,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$
20 liegen oder zumindest eine dieser Regionen umfassen. In diesen Wellenlängenregionen weist Glucose ein Absorptionsband mit mehreren Absorptionsmaxima auf.

Ein weiterer Bestandteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist eine Einheit zur
25 Auswertung der von der Erfassungseinheit stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale. Die Auswertung der Signale beruht darauf, dass die reflektierte IR-Strahlung bei einer Wellenlänge oder einem Wellenlängenbereich aus einem Absorptionsminimum des Analyten, z.B. Glucose, unabhängig von der im Blut des Testsubjekts vorliegenden
30 Analytkonzentration ist. Die reflektierte IR-Strahlung mit einer Wellenlänge oder einem Wellenlängenbereich aus einem Absorptionsband des Analyten ist hingegen wiederum von der Konzentration des betreffenden Analyten im Blut des Testsubjekts abhängig. Auf Basis des differenziellen Signals vom ersten und zweiten Sensor lässt sich eine ausreichend genaue Bestimmung der
35 Analytkonzentration durchführen, insbesondere wenn eine selektive Auswertung

- 14 -

von IR-Strahlung erfolgt, die aus Blutgefäßen, z.B. aus Blutgefäßen der Dermis und/oder Subkutis, vorzugsweise aus Kapillarblutgefäßen der Dermis stammt.

5 Noch ein weiterer Bestandteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist eine Verkleidung bzw. ein Gehäuse, das eine thermische Isolierung gegenüber der Umgebung bewirkt. Geeignete Materialien für diesen Zweck sind thermisch nicht bzw. nur gering leitfähige Kunststoffe.

10 Dabei kann die Verkleidung bzw. das Gehäuse so ausgestaltet sein, dass der in der Aufnahmeeinheit (a) eingebrachte, zu untersuchende Körperbereich zumindest im Wesentlichen von der Umgebung thermisch isoliert ist, z.B. indem eine dehnbare Hülle oder Membran aus thermisch nicht bzw. nur gering leitfähigem Material vorgesehen ist.

15 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur nicht-invasiven quantitative Bestimmung eines Analyten im Blut eines Testsubjekts, umfassend die Schritte:

- (i) Bestrahlen eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs mit IR-Strahlung,
- (ii) separates Erfassen von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich mit mindestens einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , wo die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und mit mindestens einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , wo sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert, und gegebenenfalls unspezifisches Erfassen von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich zur Referenzierung,
- (iii) Auswerten der in (ii) erfassten Signale, wobei eine selektive Auswertung von reflektierter IR-Strahlung aus Blutgefäßen des bestrahlten Körperbereichs, insbesondere aus Kapillarblutgefäßen der Dermis erfolgt und
- (iv) Ermitteln der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale.

- 15 -

Die Durchführung des Verfahrens erfolgt vorzugsweise unter Verwendung der zuvor beschriebenen Vorrichtung. Die im Rahmen der Vorrichtung spezifisch offenbarten Merkmale beziehen sich ebenso auf das Verfahren.

5

Die Vorrichtung und das Verfahren sind insbesondere zur Bestimmung von Glucose in Blut geeignet.

Weitere Aspekte der Erfindung sind wie folgt:

10

Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Körper eines Testsubjekts, insbesondere in Blut, umfassend

- (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-Strahlungsquellen umfasst, zur Bestrahlung eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist und mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere IR-Breitbandstrahlungsquellen wie etwa Attenuatoren, vorzugsweise in ringförmiger Anordnung umfasst,
- (b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs,
- 20 (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet ist,
- 25 wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert und
- 30 wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur nicht-selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und
- (d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c) stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der
- 35 ausgewerteten Signale eingerichtet ist.

- 16 -

Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Körper eines Testsubjekts, insbesondere in Blut, umfassend

- 5 (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-Strahlungsquellen umfasst, zur Bestrahlung eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist und weiterhin ein Kühlelement für die eine oder mehreren IR-Strahlungsquellen, insbesondere ein Peltier-Element umfasst,
- 10 (b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs,
- (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-15 12 μm , eingerichtet ist,
- wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und
- wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich 20 sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert und
- wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur nicht-selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und
- (d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c) stammenden 25 Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale eingerichtet ist.

Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Körper eines Testsubjekts, insbesondere in Blut, umfassend

- 30 (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-Strahlungsquellen umfasst und zur Bestrahlung eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist,
- (b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs, die ein für 35 IR-Strahlung in der Wellenlängenregion von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-

- 17 -

20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , zumindest teilweise transparentes Element zur Auflage des zu untersuchenden Körperbereichs umfasst, das mit einem Kühlelement, insbesondere einem Peltier-Element, versehen ist,

5 (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet ist,

10 wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und

wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert und

15 wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur nicht-selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und

(d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c) stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale eingerichtet ist.

20

Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Körper eines Testsubjekts, insbesondere in Blut, umfassend

25 (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-Strahlungsquellen umfasst und zur Bestrahlung eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist,

(b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs,

30 (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , eingerichtet ist,

35 wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und

- 18 -

- wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert und
- wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur nicht-selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und
- 5 wobei die Einheit mindestens einen Sensor umfasst, der zur zeitabhängigen separaten Erfassung von reflektierter IR-Strahlung bei der ersten Wellenlänge oder dem ersten Wellenlängenbereich und bei der zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich eingerichtet ist, und
- 10 (d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c) stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale eingerichtet ist.

Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Körper eines Testsubjekts, insbesondere in Blut, wie zuvor beschrieben, umfassend insbesondere Mittel zur Erfassung und/oder Kontrolle der Auflageposition und/oder des Auflagedrucks des zu bestrahlenden Körperbereichs, in Kombination mit einer Vorrichtung zur invasiven quantitativen Bestimmung des Analyten als Referenzierung des Messsignals bei der nicht-invasiven quantitativen Bestimmung

15 des Analyten.

20

Die zuvor spezifisch offenbarten Merkmale beziehen sich ebenso auf die zuletzt genannten Vorrichtungen und auf Verwendung dieser Vorrichtungen basierende Verfahren. Diese Vorrichtungen und Verfahren sind beispielsweise zur Bestimmung von Glucose im Körper eines menschlichen Testsubjekts, insbesondere in Blut geeignet.

25

Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung nochmals ausführlich näher erläutert. Die menschliche Haut besteht von außen nach innen aus mehreren Schichten und zwar der Oberhaut (Epidermis) mit der Hornschicht, verhornender Schicht und Keimschicht, der Lederhaut (Dermis) mit der Papillarschicht und der Netzschicht und der Unterhaut (Subkutis). Die Epidermis enthält keine Blutgefäße. Die Dermis enthält feine Kapillarblutgefäße, die mit größeren Blutgefäßen in der Subkutis in Verbindung stehen. Ein arterieller Puls liegt in dem mit Kapillargefäßen durchzogenen Bereich der Dermis, nicht jedoch in darüber liegenden Hautschichten,

30

35

- 19 -

beispielsweise der Epidermis, vor. In die Hautoberfläche eingestrahlte IR-Strahlung, insbesondere IR-Strahlung in der Wellenlängenregion von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm , besonders bevorzugt von 8-12 μm , dringt zumindest bis in den von Kapillargefäßen durchzogenen Bereich der Dermis ein und wird dann wieder
5 reflektiert. In diesem Bereich befindliche Substanzen mit Absorptionsbändern in der IR-Region können Strahlung im Bereich dieser Absorptionsbänder absorbieren, wobei das Ausmaß der Absorption mit der Konzentration der betreffenden Substanz korreliert. Die reflektierte IR-Strahlung stammt aus unterschiedlichen Regionen des bestrahlten Körperbereichs, wobei eine aus der Epidermis reflektierte Strahlung
10 keine Abhängigkeit vom arteriellen Puls des Testsubjekts aufweist. Im Gegensatz dazu weist reflektierte IR-Strahlung, die aus dem mit Kapillargefäßen durchzogenen Bereich der Dermis stammt, ein vom arteriellen Puls des Testsubjekts abhängiges Signal auf.

15 Gemäß vorliegender Erfindung wird die Intensität der in die Hautoberfläche eingestrahnten IR-Strahlung vorzugsweise so gewählt, dass eine maximale Eindringtiefe der Strahlung in den Körper von etwa 2,5 bis 3 mm erzielt wird, was dem von Kapillargefäßen durchgezogenen Bereich der Dermis entspricht.

20 Eine Ausführungsform für die selektive Erfassung eines aus Blutgefäßen stammenden Messsignals ist in **Figur 1** gezeigt. Dabei wird zunächst ein Primärsignal, wie in **Figur 1A)** gezeigt, erhalten. Dabei stellt f_1 die Modulationsfrequenz des Signals dar. Eine möglicherweise beobachtete Drift (D) kann aus dem Signal herausgerechnet werden, wenn die Modulationsfrequenz groß
25 gegenüber der Störkomponente eingestellt wird.

Nach Synchronabtastung mit der Modulationsfrequenz und einem Hochpass zur Unterdrückung der Drift kann ein Signal, wie in **Figur 1B)** gezeigt, erhalten werden, welches sich mit der Pulsfrequenz f_2 ändert.

30

Zur Auswertung der pulsabhängigen Komponente dieses Signals kann ein Diskriminatorfenster, wie in **Figur 1C)** gezeigt, gesetzt werden, welches nur eine valide Messung erlaubt, wenn der Wert des Diskriminatorfensters 1 ist.

35 In einer Ausführungsform mit zwei Sensoren, die jeweils für unterschiedliche

- 20 -

Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereiche spezifisch sind, resultieren zwei Kurven, deren Differenz zur Konzentration des zu bestimmenden Analyten proportional ist. Eine differenzielle Analyse dieser beiden Kurven ergibt das in **Figur 1D)** gezeigte Signal als Messergebnis.

5

Bei Verwendung eines Sensors, der zeitabhängig bei einer ersten und davon verschiedenen zweiten Wellenlänge bzw. bei entsprechenden verschiedenen Wellenlängenbereichen misst, gibt es zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommene Kurven für einen Messzyklus, die mittels eines Speicherdelay zur
10 Deckung gebracht werden können, um eine Differenzbildung zu ermöglichen. Eine differenzielle Analyse der Kurven ergibt das in **Figur 1E)** gezeigte Signal als Messergebnis.

Die schematische Darstellung einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen
15 Vorrichtung ist in **Figur 2** gezeigt. Die Vorrichtung enthält eine Anregungsquelle (10) für IR-Strahlung (12), die vorzugsweise als diffus abstrahlende Breitband-Wärmequelle ausgebildet ist. Von der Anregungsquelle (10) emittierte diffuse IR-Strahlung (12) bestrahlt einen Körperbereich (14) eines Testsubjekts. Alternativ kann der Anregungsquelle (10) ein optisches Linsenelement vorgeschaltet sein, z.B.
20 ein plankonvexes Linsenelement, das eine fokussierte Emission der IR-Strahlung in den Körperbereich ermöglicht. Dabei kann die Fokussierung der Strahlung auf eine vorbestimmte Eindringtiefe von etwa 2,5 bis 3 mm in den zu bestrahlenden Körperbereich erfolgen.

25 Dabei wird vorzugsweise ein gut durchbluteter Körperbereich, wie etwa eine Fingerkuppe, ausgewählt. Der bestrahlte Körperbereich (14) liegt auf einem Auflageelement (16), welches für die aus der Anregungsquelle (10) stammende IR-Strahlung (12) zumindest teilweise, d.h. zumindest im Bereich der Messwellenlängen, optisch transparent ist. Das Auflageelement (16) kann Mittel,
30 z.B. Sensoren, zur Erfassung und/oder Kontrolle der Auflageposition und/oder des Auflagedrucks des zu bestrahlenden Körperbereichs enthalten.

Die IR-Strahlung (12) dringt in den bestrahlten Körperbereich (14) zumindest bis zu den oberflächennahen Blutkapillaren im Bereich der Dermis (18) ein. Die maximale
35 Eindringtiefe beträgt vorzugsweise etwa 2,5 bis 3 mm. Ein in den Blutkapillaren oder

- 21 -

gegebenenfalls im angrenzenden Gewebe befindlicher Analyt wird die Strahlung im Bereich seines spezifischen Absorptionsbandes absorbieren, wobei das Ausmaß der Absorption mit der Konzentration des Analyten korreliert. Nicht absorbierte diffuse oder fokussierte Strahlung (20) wird reflektiert und tritt wieder aus dem Körperbereich (14) aus.

Die Vorrichtung enthält weiterhin einen ersten Sensor (22a) und einen zweiten Sensor (22b) zur separaten Erfassung der reflektierten IR-Strahlung bei unterschiedlichen Wellenlängen bzw. Wellenlängenbereichen (20) in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm . Der erste Sensor (22a) ist zur selektiven Erfassung von reflektierter Strahlung mit einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich aus einem Absorptionsminimum des Analyten eingerichtet, wobei ein erstes Filterelement (24a) vorgesehen ist, welches für Strahlung mit der ersten Wellenlänge oder mit dem ersten Wellenlängenbereich selektiv durchlässig ist. Das heißt, das vom ersten Sensor gemessene Signal ist im Wesentlichen unabhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten. Der zweite Sensor (22b) ist wiederum zur selektiven Erfassung von reflektierter Strahlung (20) mit einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich aus einem Absorptionsband, vorzugsweise im Bereich eines Absorptionsmaximums des zu bestimmenden Analyten, eingerichtet, wobei ein zweites Filterelement (24b) vorgesehen ist, welches für Strahlung mit der zweiten Wellenlänge oder mit dem zweiten Wellenlängenbereich selektiv durchlässig ist. Dies bedeutet, dass das vom zweiten Sensor erfasste Signal abhängig von der Konzentration des Analyten ist.

Gegebenenfalls enthält die erfindungsgemäße Vorrichtung weiterhin einen dritten Sensor (22c), der zur unspezifischen Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (20) eingerichtet ist und zur Referenzierung, z.B. zur Referenzierung der Energieleistung der Anregungsquelle (10) dient.

Die Sensoren (22a, 22b und gegebenenfalls 22c) können gegebenenfalls mit optischen Filterelementen ausgestattet sein, z.B. Bikonvexlinsen, um eine Fokussierung der auftreffenden reflektierten IR-Strahlung zu ermöglichen.

Die von den Sensoren (22a, 22b und gegebenenfalls 22c) stammenden Signale

- 22 -

werden an eine CPU-Einheit (26) zu deren Auswertung übermittelt. Auf Basis dieser Auswertung wird die Konzentration des Analyten bestimmt. Das Ergebnis kann dann in einem Display (28) angezeigt werden.

- 5 Die Innenseite (30) des Messsystems kann mit einer Oberfläche aus einem Material beschichtet werden, welche die von der Anregungsquelle (10) stammende Strahlung (12) nicht reflektiert.

Das Messsystem kann weiterhin eine Verkleidung oder ein Gehäuse aufweisen, das
10 eine thermische Isolierung gegenüber der Umgebung bewirkt.

Figur 3 zeigt eine praktische Ausgestaltung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Glühkerze als Anregungsquelle (40), einem ersten Sensor (42a) und einem zweiten Sensor (42b), die als Bolometer mit einem für die vom jeweiligen
15 Sensor zu erfassende Wellenlänge spezifischen Filter, z.B. einem Bandpassfilter mit enger Durchlässigkeit für eine spezifische Wellenlänge ausgebildet sind. Zur Bestimmung von Glucose ist der erste Sensor (42a) vorzugsweise zur selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung mit einer Wellenlänge von $8,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$ eingerichtet, d.h. bei einem Absorptionsminimum von Glucose. Der zweite Sensor
20 (42b) ist vorzugsweise zur selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung mit einer Wellenlänge im Bereich von $9,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$ eingerichtet, d.h. in einem Bereich, bei dem ein Absorptionsband von Glucose liegt.

Weiterhin kann die Vorrichtung noch Trennelemente (44a, 44b, 46) aufweisen, um
25 die Sensoren (42a, 42b) vor einer Bestrahlung mit direkt aus der Anregungsquelle (40) stammender Strahlung abzuschirmen, so dass im Wesentlichen nur aus dem Körper des Testsubjekts (nicht gezeigt) reflektierte Strahlung auf die Sensoren fällt.

Auch im Rahmen dieser Ausführungsform können die Anregungsquelle (40)
30 und/oder die Sensoren (42a, 42b) mit Linsenelementen ausgestattet sein. Ferner kann das Messsystem eine thermische Isolierung gegenüber der Umgebung aufweisen.

Vorzugsweise befinden sich die Sensoren (42a, 42b) in thermischer Äquilibrierung,
35 indem sie in Kontakt mit einem thermisch leitfähigen Material, z.B. einem Körper,

- 23 -

einer Platte oder einer Folie aus Metall, stehen.

Eine alternative Ausführungsform zur separaten Erfassung von reflektierter IR-Strahlung bei unterschiedlichen Wellenlängen ist in **Figur 4** gezeigt. Die
5 Absorptionskurve von Glucose in der Region zwischen 8 und 14 μm ist als fett gezeichnete Linie (G) dargestellt. Zur separaten Erfassung von IR-Strahlung mit zwei unterschiedlichen Wellenlängen aus dieser Region werden zwei Sensoren verwendet, die unterschiedliche Kombinationen von Bandpass-, Hochpass- und/oder Tiefpassfilterelementen umfassen. In einer Ausgestaltung enthalten beide
10 Sensoren ein weites Bandpassfilter (C) mit einer Durchlässigkeit in der Region zwischen 8 und 14 μm . Beim ersten Sensor wird Filter (C) mit einem Hochpassfilter (A) kombiniert, der für IR-Strahlung mit einer Wellenlänge von etwa 8,5 μm oder weniger durchlässig ist. Ein Sensor, der mit den Filtern (A) und (C) ausgestattet ist, wird daher ein Signal aus der Region von 8-8,5 μm erfassen, das von der
15 Konzentration der Glucose im Wesentlichen unabhängig ist. Der zweite Sensor ist mit einer Kombination des Bandpassfilters (C) mit einem Tiefpassfilter (B) ausgestattet, der für IR-Strahlung mit einer Wellenlänge von 8,5 μm oder höher durchlässig ist. Das mit diesem Sensor erfasste Signal umfasst ein in der Region von etwa 9-10 μm lokalisiertes Absorptionsband von Glucose und ist daher von der
20 Glucosekonzentration abhängig. Durch differenzielle Auswertung der von beiden Sensoren erfassten Signale kann die Glucosekonzentration bestimmt werden.

In einer anderen Ausgestaltung kann auch ein erster Sensor mit dem Bandpassfilter (C) und dem Hochpassfilter (A) ausgestattet sein, während ein zweiter Sensor nur
25 mit dem Bandpassfilter (C) ausgestattet ist. Das mit dem ersten Sensor erfasste Signal ist von der Glucosekonzentration unabhängig, während das vom zweiten Sensor erfasste Signal sich mit der Glucosekonzentration ändert.

Figur 5 zeigt die schematische Darstellung des Querschnitts einer weiteren
30 Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die Vorrichtung enthält mehrere Anregungsquellen (60a, 60b) für IR-Strahlung (62), die vorzugsweise als diffus abstrahlende Breitband-Wärmequellen, z.B. in Form von mehreren einzelnen Heizwiderständen oder Attenuatoren oder mehreren Arrays von jeweils mehreren Heizwiderständen oder Attenuatoren, ausgebildet sind. Alternativ können den
35 Anregungsquellen (60a, 60b) optische Linsenelemente, z.B. Plankonvex-

- 24 -

Linsenelemente, vorgeschaltet sein, die eine fokussierte Emission der IR-Strahlung in den Körperbereich ermöglichen. Vorzugsweise erfolgt die Fokussierung der Strahlung auf eine vorbestimmte Eindringtiefe von etwa 2,5 bis 3 mm in den zu bestrahlenden Körperbereich. Die Anregungsquellen (60a, 60b) sind ringförmig auf einem Kühlelement (64), z.B. in Form eines Peltier-Elements, angeordnet. Von den Anregungsquellen (60a, 60b) emittierte diffuse oder fokussierte IR-Strahlung (62) bestrahlt einen Körperbereich des Testsubjekts (nicht gezeigt). Dabei kann der bestrahlte Körperbereich auf einem Auflageelement (66) angeordnet sein, welches für die aus den Anregungsquellen (60a, 60b) stammende IR-Strahlung (62) zumindest teilweise optisch transparent ist. Beispielsweise handelt es sich bei dem Auflageelement um eine Si- oder Ge-Scheibe. Das Auflageelement (66) ist vorzugsweise mit einem Kühlelement (68) versehen, welches vorzugsweise ein Peltier-Element umfasst. Vorzugsweise enthält das Auflageelement (60) Mittel, z.B. Sensoren, zur Erfassung und/oder Kontrolle des Auflagedrucks, wie etwa eine Wägezelle, sowie gegebenenfalls Sensoren zur Erfassung und/oder Kontrolle der Auflageposition. Günstigerweise wird ein Auflagedruck von etwa 1-5 N, z.B. etwa 2 N eingestellt.

Die Vorrichtung enthält weiterhin einen ersten Sensor (70a) und einen zweiten Sensor (70b) zur Erfassung der reflektierten IR-Strahlung (72) mit unterschiedlichen Wellenlängen in der Region von 0,7-20 μm , vorzugsweise von 3-20 μm aus dem bestrahlten Körperbereich. Der erste und der zweite Sensor können jeweils als Bolometer ausgebildet sein.

Der erste Sensor (70a) kann zur selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung mit einer ersten Wellenlänge aus einem Absorptionsminimum des Analyten eingerichtet sein, beispielsweise, wobei ein erstes Filterelement (74a), z.B. ein Bandpassfilter mit enger Durchlässigkeit vorgesehen ist, welches für Strahlung mit der ersten Wellenlänge selektiv durchlässig ist, bei der das Signal im Wesentlichen unabhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ist. Für die Bestimmung von Glucose liegt die erste Wellenlänge vorzugsweise bei $8,1 \pm 0,3 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,3 \mu\text{m}$ oder bei $8,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$, besonders bevorzugt bei $8,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,1 \mu\text{m}$. Der zweite Sensor (74b) ist wiederum zur selektiven Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (72) mit einer zweiten Wellenlänge aus einem Absorptionsband, vorzugsweise im Bereich eines

- 25 -

Absorptionsmaximums des zu bestimmenden Analyten, eingerichtet, wobei ein zweites Filterelement (74b), z.B. ein Bandpassfilter mit enger Durchlässigkeit, vorgesehen ist, welches für Strahlung mit der zweiten Wellenlänge selektiv durchlässig ist. Bei der Bestimmung von Glucose liegt die zweite Wellenlänge vorzugsweise im Bereich von $9,1 \pm 0,3 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,3 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,3 \mu\text{m}$ oder bei $9,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$, besonders bevorzugt im Bereich von $9,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$.

Alternativ kann anstelle von Bandpassfiltern mit enger Durchlässigkeit auch die in Figur 4 dargestellte Kombination eines Bandpassfilters mit weiter Durchlässigkeit sowie einem Hochpass- und/oder einem Tiefpassfilter verwendet werden.

Die Sensoren (70a, 70b) können gegebenenfalls mit optischen Linsenelementen ausgestattet sein, z.B. Bikonvexlinsen, um eine Fokussierung der auftreffenden reflektierten IR-Strahlung zu ermöglichen.

Gegebenenfalls enthält die erfindungsgemäße Vorrichtung weiterhin einen dritten Sensor (70c), der zur unspezifischen Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (72) eingerichtet ist und zur Referenzierung, z.B. zur Referenzierung der Energieleistung der Anregungsquellen (60a, 60b) dient. Der dritte Sensor (70c) kann als Bolometer ausgebildet sein.

Zwischen dem ersten Sensor (70a) und dem zweiten Sensor (70b) kann gegebenenfalls eine Zwischenwand (78) angeordnet sein.

Die von den Sensoren (70a, 70b und gegebenenfalls 70c) stammenden Signale werden an eine CPU-Einheit (80) zur Auswertung der Signale übermittelt. Auf Basis dieser Auswertung wird die Konzentration des Analyten bestimmt, das Ergebnis kann dann in einem Display (82) gezeigt werden. Die CPU-Einheit kann außerdem zur Steuerung der Anregungsquellen (60a, 60b) und/oder der Kühlelemente (64, 68) verwendet werden.

Vorzugsweise befinden sich die Sensoren (70a, 70b und gegebenenfalls 70c) in thermischer Äquilibrierung, indem sie in Kontakt mit einem thermisch leitfähigen Material, z.B. einem Körper, einer Platte oder einer Folie aus Metall, stehen.

Gegebenenfalls kann die innere Oberfläche des Messsystems mit einem für IR-Strahlung nicht reflektierenden Material beschichtet sein. Weiterhin kann das Messsystem eine thermische Isolierung gegenüber der Umgebung aufweisen.

5

Die schematische Darstellung noch einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung im Querschnitt ist in **Figur 6** gezeigt. Die Vorrichtung enthält mehrere Anregungsquellen (100a, 100b) für IR-Strahlung (102), z.B. in Form von mehreren einzelnen Heizwiderständen oder Attenuatoren bzw. mehreren Arrays, die jeweils mehrere Heizwiderstände oder Attenuatoren enthalten. Im Gegensatz zu den in den Figuren 2-4 gezeigten Vorrichtungen, sind die IR-Anregungsquellen (100a, 100b) mit einem ersten Filterelement (104a) oder einem zweiten Filterelement (104b) versehen, die beispielsweise als Bandpassfilter mit enger Durchlässigkeit ausgebildet sein können. Dabei ist das erste Filterelement (104a) für Strahlung mit einer ersten Wellenlänge aus einem Absorptionsminimum des Analyten selektiv durchlässig. Das zweite Filterelement (104b) ist für Strahlung mit einer zweiten Wellenlänge aus einem Absorptionsband, vorzugsweise im Bereich eines Absorptionsmaximums des zu bestimmenden Analyten, selektiv durchlässig. Für die Bestimmung von Glucose werden vorzugsweise die zuvor genannten ersten und zweiten Wellenlängen verwendet.

Alternativ kann anstelle von Bandpassfiltern mit enger Durchlässigkeit eine Kombination von einem Bandpassfilter mit breiter Durchlässigkeit sowie einem Hochpass- und/oder Tiefpassfilter zur Erzeugung von IR-Strahlung mit unterschiedlichen Wellenlängen verwendet werden.

Die Anregungsquellen (100a, 100b) sind mit einem Kühlelement (106) versehen, das vorzugsweise ein Peltier-Element umfasst. Von den Anregungsquellen (100a, 100b) emittierte diffuse IR-Strahlung (102) bestrahlt einen Körperbereich des Testsubjekts (nicht gezeigt). Alternativ können die Anregungsquellen (110a, 100b) mit Linsenelementen, wie zuvor beschrieben, ausgestattet sein. Dabei kann der bestrahlte Körperbereich in Kontakt mit einem Auflageelement (108) stehen, welches für die aus den Anregungsquellen (100a, 100b) stammende IR-Strahlung (102) im Wesentlichen optisch transparent ist. Bevorzugte Ausführungsformen des Auflageelements sind wie zuvor beschrieben. Das Auflageelement (108) steht in

- 27 -

Verbindung mit einem Kühlelement (110), das vorzugsweise ein Peltier-Element umfasst. Vorzugsweise enthält das Auflageelement Sensoren zur Erfassung und/oder Kontrolle des Auflagedrucks des untersuchendene Körperbereichs und gegebenenfalls Sensoren zur Erfassung und/oder Kontrolle der Auflageposition des
5 zu untersuchenden Körperbereichs.

Die Vorrichtung enthält weiterhin einen Sensor (112), der zeitabhängig eine Messung bei zwei unterschiedlichen Messwellenlängen ermöglicht. Vorzugsweise ist dieser Sensor als IR-MEMS-Sensor ausgebildet, der vorzugsweise IR-Strahlung
10 im Bereich von 8-14 μm erfassen kann. Der Sensor (112) kann in Verbindung mit einem weiteren Kühlelement (114) stehen, welches beispielsweise ein Peltier-Element umfassen kann. Der Sensor (112) kann gegebenenfalls mit einem Linsenelement, wie zuvor beschrieben, ausgestattet sein.

15 Die vom Sensor (112) stammenden Signale werden vorzugsweise über einen A/D-Konverter an eine CPU-Einheit (116) zur Auswertung der Signale übermittelt. Auf Basis dieser Auswertung wird die Konzentration des Analyten bestimmt. Das Ergebnis kann dann in einem Display (118) gezeigt werden. Die CPU-Einheit (116) kann weiterhin eingerichtet sein, um die Anregungsquellen (100a, 100b) und/oder
20 die Kühlelemente (106, 110, 114) zu steuern.

Die Innenoberfläche des Messsystems kann gegebenenfalls mit einer für IR-Strahlung nicht reflektierenden Beschichtung versehen sein. Weiterhin kann das Messsystem eine thermische Isolierung gegenüber der Umgebung aufweisen.
25

Figur 7 zeigt eine ausführliche Darstellung der Anregungsquellen in der Vorrichtung gemäß Figur 5. Die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung besteht aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Einheiten (A, B), die auf einem ringförmigen Peltier-Element (106) angeordnet sind. Jede der Einheiten A und B umfasst eine IR-
30 Strahlungsquelle (100a, 100b), bei der es sich jeweils um einen Widerstand, z.B. einen Heizwiderstand oder einen Attenuator und insbesondere jeweils um einen Array bestehend aus einer Vielzahl von Widerständen, insbesondere Heizwiderständen oder Attenuatoren, handelt. Darüber hinaus weisen die Einheiten A und B erste Filterelemente (104a) bzw. zweite Filterelemente (104b) auf, die
35 selektiv für IR-Strahlung mit einer ersten Wellenlänge oder einem ersten

- 28 -

Wellenlängenbereich bzw. für IR-Strahlung mit einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich, wie zuvor beschrieben, durchlässig sind. Zusätzlich können die Anregungsquellen Linsenelemente, wie zuvor beschrieben, aufweisen.

5

Ansprüche

1. Vorrichtung zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im
5 Blut eines Testsubjekts, umfassend:
- (a) eine Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung, die eine oder mehrere IR-
Strahlungsquellen, insbesondere eine oder mehrere Breitband-IR-
Strahlungsquellen umfasst und zur Bestrahlung eines von dem
Testsubjekt stammenden Körperbereichs eingerichtet ist,
 - 10 (b) eine Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs,
 - (c) eine Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung aus dem
bestrahlten Körperbereich, die zur separaten Erfassung von IR-Strahlung
bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder
Wellenlängenbereichen in der Region von 3-20 μm , vorzugsweise von 8-
15 12 μm eingerichtet ist,
wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten
Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der
Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen
unabhängig ist, und
20 wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten
Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung
abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert
und
wobei die Einheit gegebenenfalls zusätzlich zur unspezifischen
25 Erfassung von reflektierter IR-Strahlung eingerichtet ist, und
 - (d) eine Einheit, die zur Auswertung der von der Erfassungseinheit (c)
stammenden Signale und zur Ermittlung der Konzentration des Analyten
auf Basis der ausgewerteten Signale eingerichtet ist,
wobei die Einheit zur selektiven Auswertung von reflektierter IR-
30 Strahlung eingerichtet ist, die aus Kapillarblutgefäßen der Dermis des
bestrahlten Körperbereichs stammt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
35 dass die Einheit zur Erzeugung der IR-Strahlung (a) so eingerichtet ist, dass

- 30 -

eine maximale Eindringtiefe der emittierenden IR-Strahlung von etwa 2,5 bis 3 mm in den bestrahlten Körperbereich erreicht wird.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
5 dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) mehrere IR-Strahlungsquellen, wie etwa Glühkerzen oder Widerstände, insbesondere Heizwiderstände oder Attenuatoren umfasst.
- 10 4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) mehrere IR-Strahlungsquellen in ringförmiger Anordnung und/oder auf einem Träger mit konkaver Oberfläche umfasst.
- 15 5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) mehrere IR-Strahlungsquellen mit Filterelementen umfasst, die zur separaten Abgabe
20 von IR-Strahlung bei mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen in der Region von 3-20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm eingerichtet sind, wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen
25 unabhängig ist, und wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert.
- 30 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) weiterhin ein Kühlelement für die eine oder mehreren IR-Strahlungsquellen, insbesondere ein Peltier-Element umfasst.

35

- 31 -

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erzeugung von IR-Strahlung (a) IR-Strahlungsquellen
umfasst, die Linsenelemente, z.B. Plankonvexlinsen, zur Fokussierung der
emittierten IR-Strahlung aufweisen.
- 5
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs (b)
ein für IR-Strahlung in der Wellenlängenregion von 3-20 μm , vorzugsweise
von 8-12 μm zumindest teilweise transparentes Element zur Auflage des zu
untersuchenden Körperbereichs umfasst, das gegebenenfalls mit einem
Kühlelement, insbesondere einem Peltier-Element, in Verbindung steht.
- 10
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Aufnahme des zu untersuchenden Körperbereichs (b)
Mittel, z.B. Sensoren, zur Erfassung und/oder Kontrolle von Auflageposition
und/oder Auflagedruck des zu untersuchenden Körperbereichs umfasst.
- 15
- 20
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet
dass die Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (c) mindestens
einen ersten Sensor, mindestens einen zweiten Sensor und gegebenenfalls
mindestens einen dritten Sensor umfasst,
wobei der erste Sensor zur Erfassung von IR-Strahlung mit einer ersten
Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich in der Region von 3-
20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm eingerichtet ist, wo die Intensität der
reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden
Analyten im Wesentlichen unabhängig ist,
wobei der zweite Sensor zur Erfassung von IR-Strahlung mit einer zweiten
Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich in der Region von 3-
20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm eingerichtet ist, wo sich die Intensität der
reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu
bestimmenden Analyten ändert, und
- 25
- 30
- 35

wobei der dritte Sensor zur Referenzierung der reflektierten IR-Strahlung eingerichtet ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10,
5 dadurch gekennzeichnet,
dass der erste Sensor und/oder der zweite Sensor als Bolometer mit einem für die zu erfassende Wellenlänge oder den zu erfassenden Wellenlängenbereich durchlässigen Filterelement oder einer Kombination von Filterelementen oder als Quantenkaskaden-Sensoren ausgebildet sind.
- 10 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (c) mindestens einen Sensor umfasst, der zur zeitabhängigen separaten Erfassung von IR-Strahlung mit mindestens zwei unterschiedlichen Wellenlängen oder
15 Wellenlängenbereichen in der Region von 3-20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm , eingerichtet ist,
wobei bei einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und
20 wobei bei einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert.
- 25 13. Vorrichtung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Sensor als Fabry-Perot Interferometer ausgebildet ist.
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
30 dadurch gekennzeichnet,
dass die Einheit zur Erfassung von reflektierter IR-Strahlung (c) mindestens einen Sensor aufweist, der mit einem Linsenelement, z.B. einer Bikonvexlinse, ausgestattet ist.
- 35

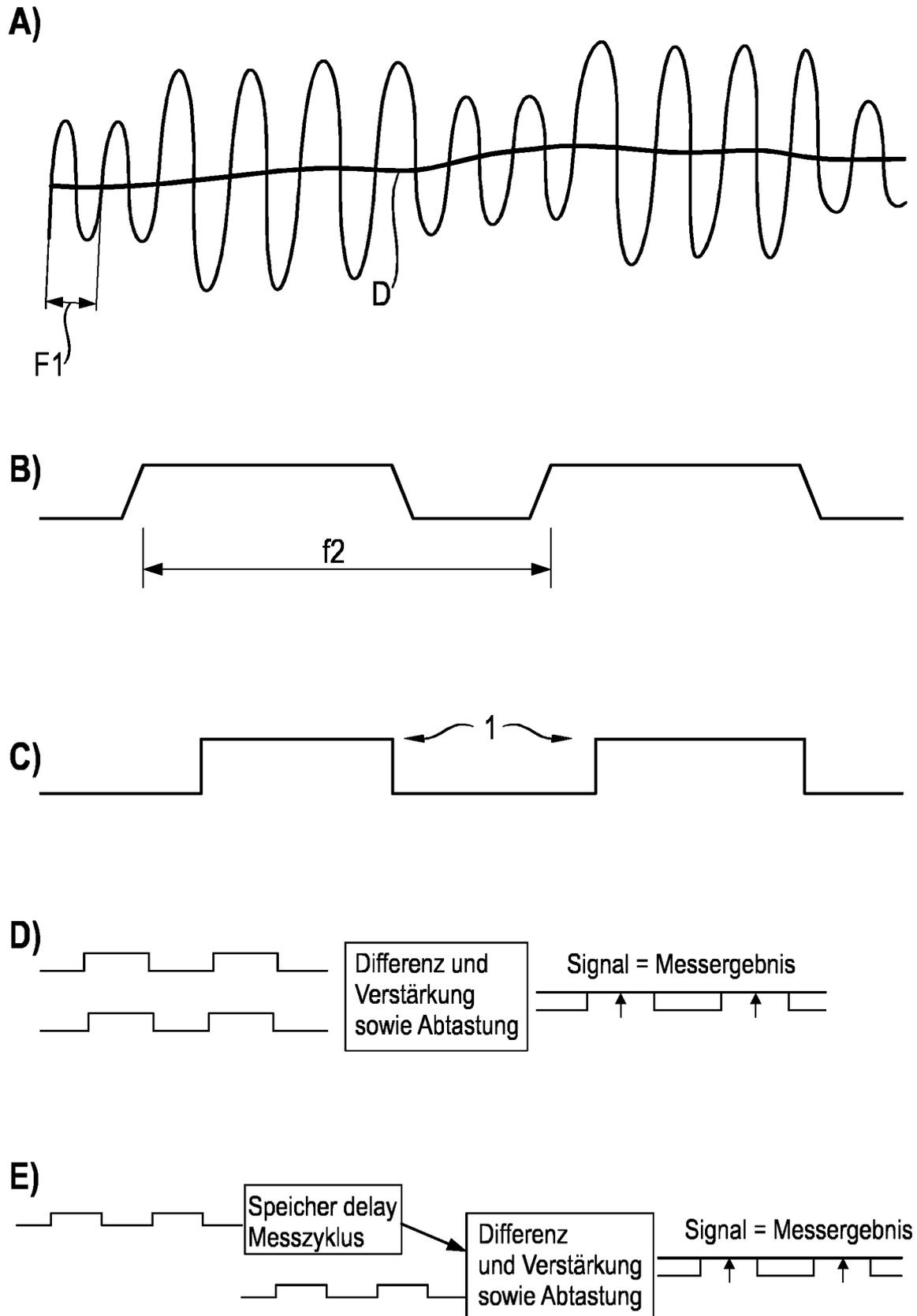
- 33 -

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Bestimmung von Glucose in Blut, wobei die erste Wellenlänge oder der erste Wellenlängenbereich ein Absorptionsminimum von Glucose und die zweite Wellenlänge oder der zweite Wellenlängenbereich ein Absorptionsband von Glucose oder einen Teil davon umfasst.
- 5
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Wellenlänge oder der erste Wellenlängenbereich die Region von $8,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$, insbesondere die Region von $8,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder $8,5 \pm 0,1 \mu\text{m}$ umfasst und/oder die zweite Wellenlänge bzw. der zweite Wellenlängenbereich die Region von $9,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,2 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$, insbesondere die Region von $9,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$, $9,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ und/oder $9,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$ umfasst.
- 10
17. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten, insbesondere zur Bestimmung von Glucose im Blut eines Testsubjekts.
- 15
18. Verfahren zur nicht-invasiven quantitativen Bestimmung eines Analyten im Blut eines Testsubjekts, umfassend die Schritte:
- 20
- (i) Bestrahlen eines von dem Testsubjekt stammenden Körperbereichs mit IR-Strahlung,
- (ii) separates Erfassen von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperbereich mit mindestens einer ersten Wellenlänge oder einem ersten Wellenlängenbereich in der Region von 3-20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm , wo die Intensität der reflektierten IR-Strahlung von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten im Wesentlichen unabhängig ist, und mit mindestens einer zweiten Wellenlänge oder einem zweiten Wellenlängenbereich in der Region von 3-20 μm , vorzugsweise von 8-12 μm , wo sich die Intensität der reflektierten IR-Strahlung abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Analyten ändert, und gegebenenfalls unspezifisches Erfassen von reflektierter IR-Strahlung aus dem bestrahlten Körperoberflächenbereich zur Referenzierung,
- 25
- 30
- 35

- 34 -

- (iii) Auswerten der in (ii) erfassten Signale, wobei eine selektive Auswertung von reflektierter IR-Strahlung aus Kapillarblutgefäßen der Dermis des bestrahlten Körperbereichs erfolgt und
- (iv) Ermitteln der Konzentration des Analyten auf Basis der ausgewerteten Signale.
- 5
19. Verfahren nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass das aus Blutgefäßen stammende Signal aufgrund seiner von der
10 Pulsfrequenz des Testsubjekts abhängigen zeitlichen Variation bestimmt
wird.

Fig. 1



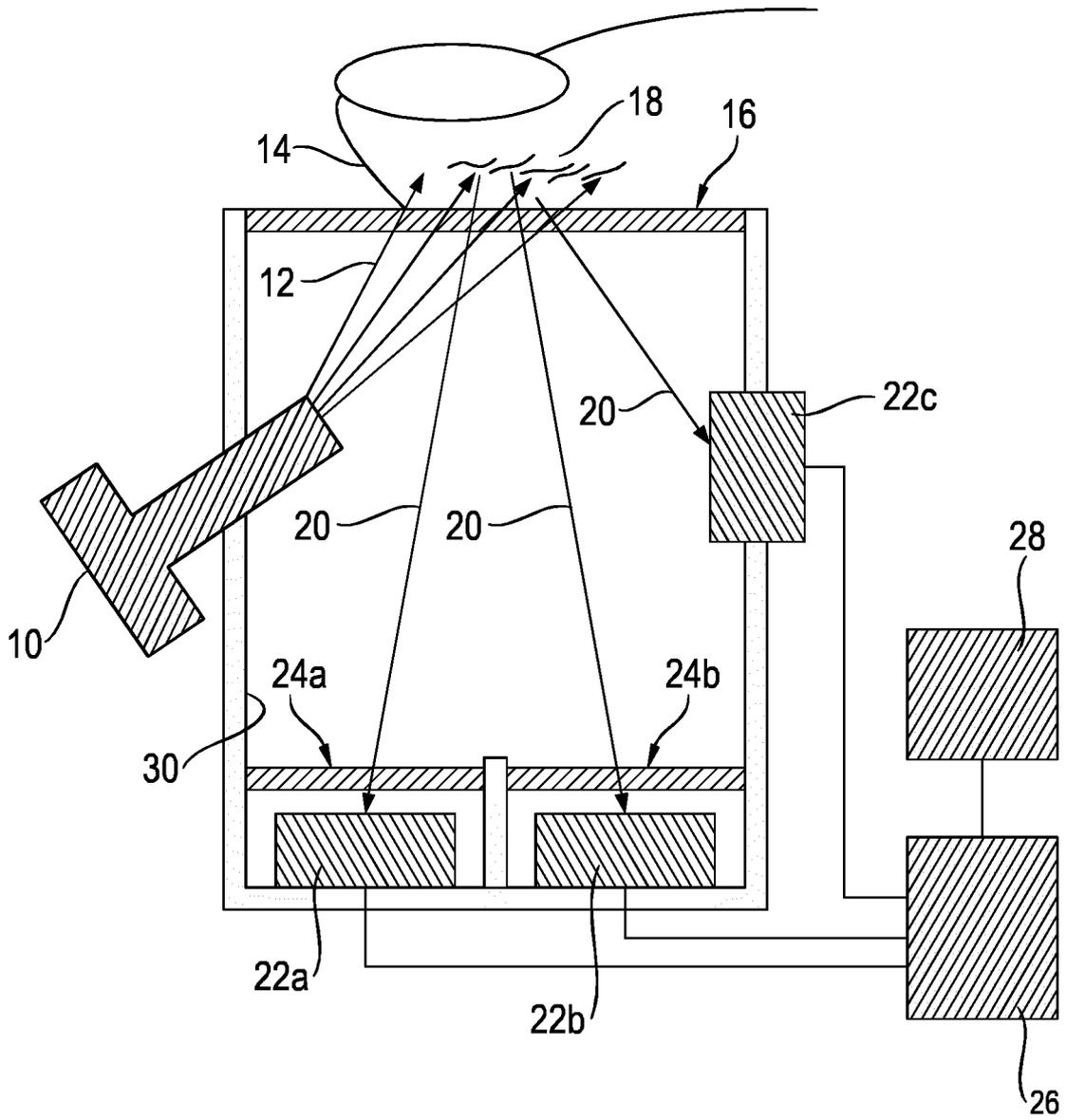


Fig. 2

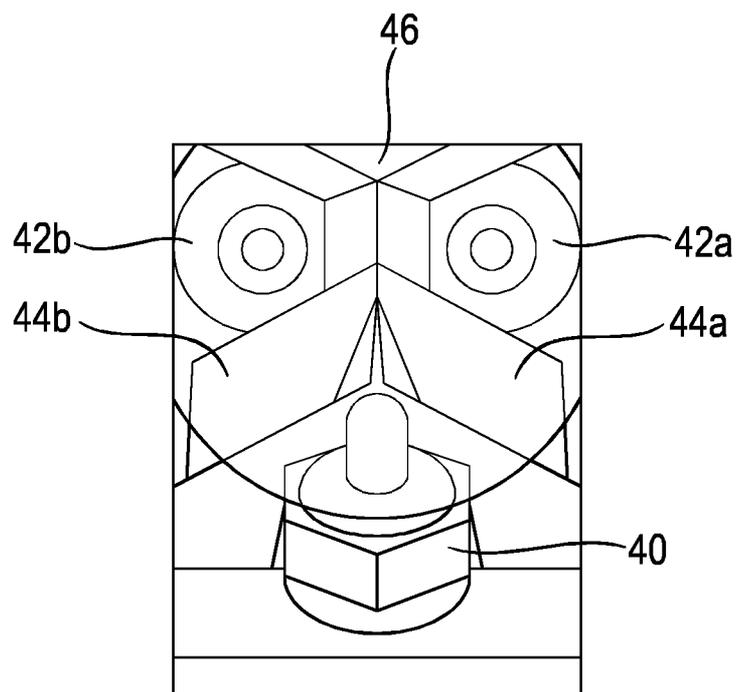


Fig. 3

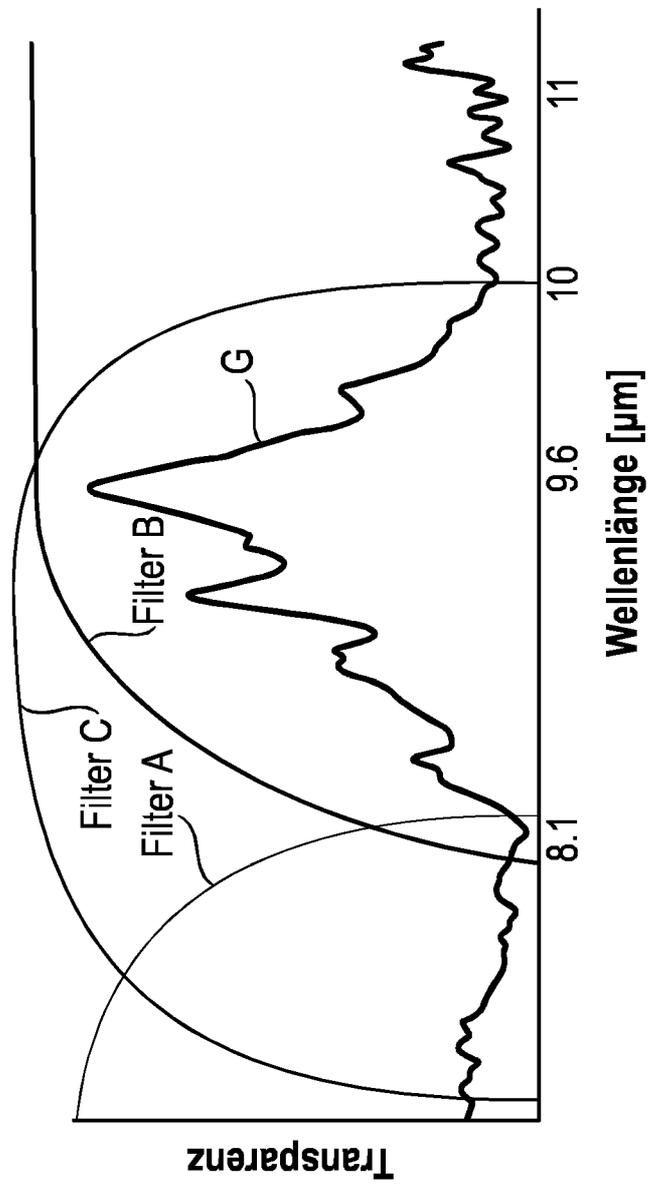


Fig. 4

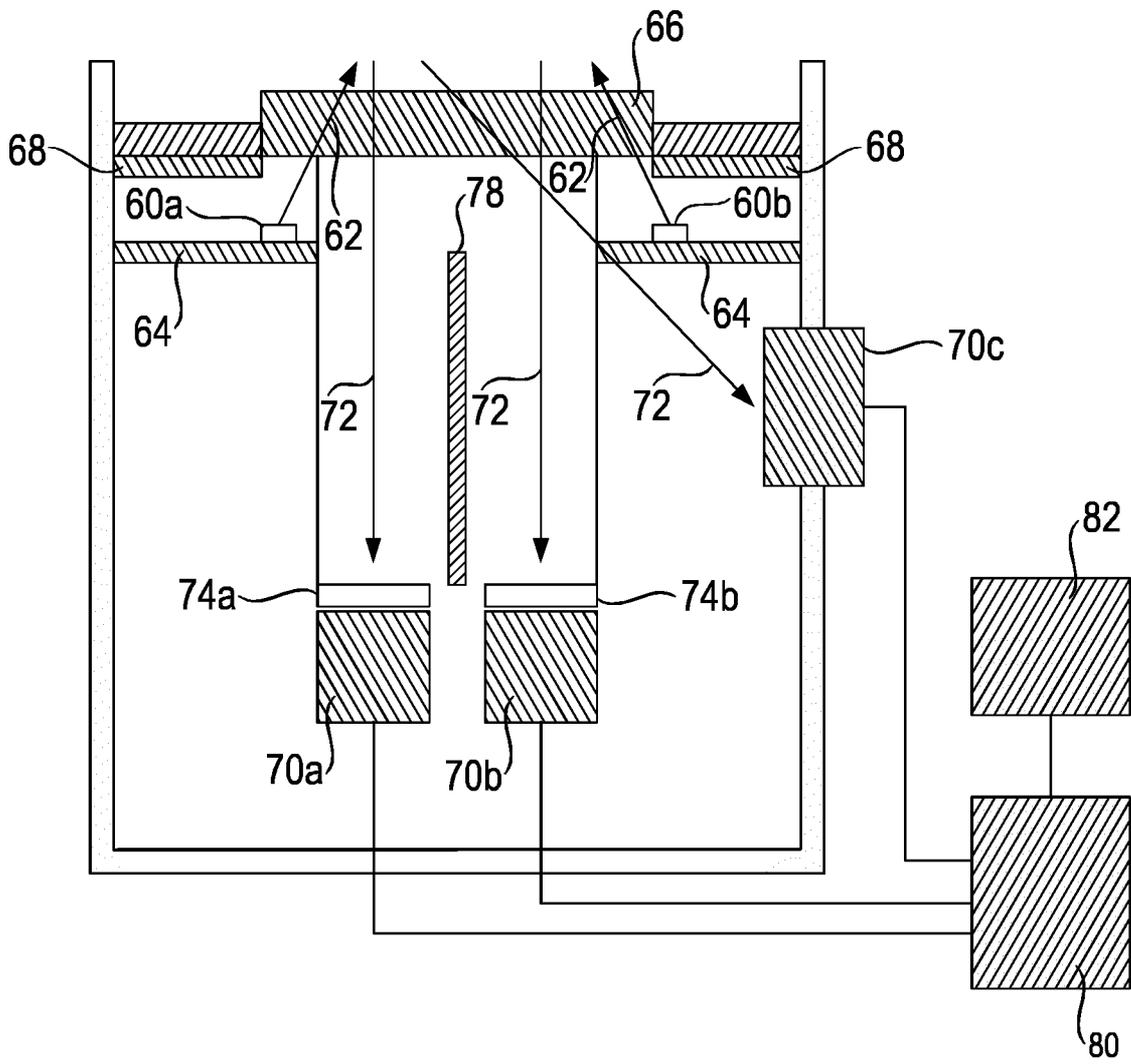


Fig. 5

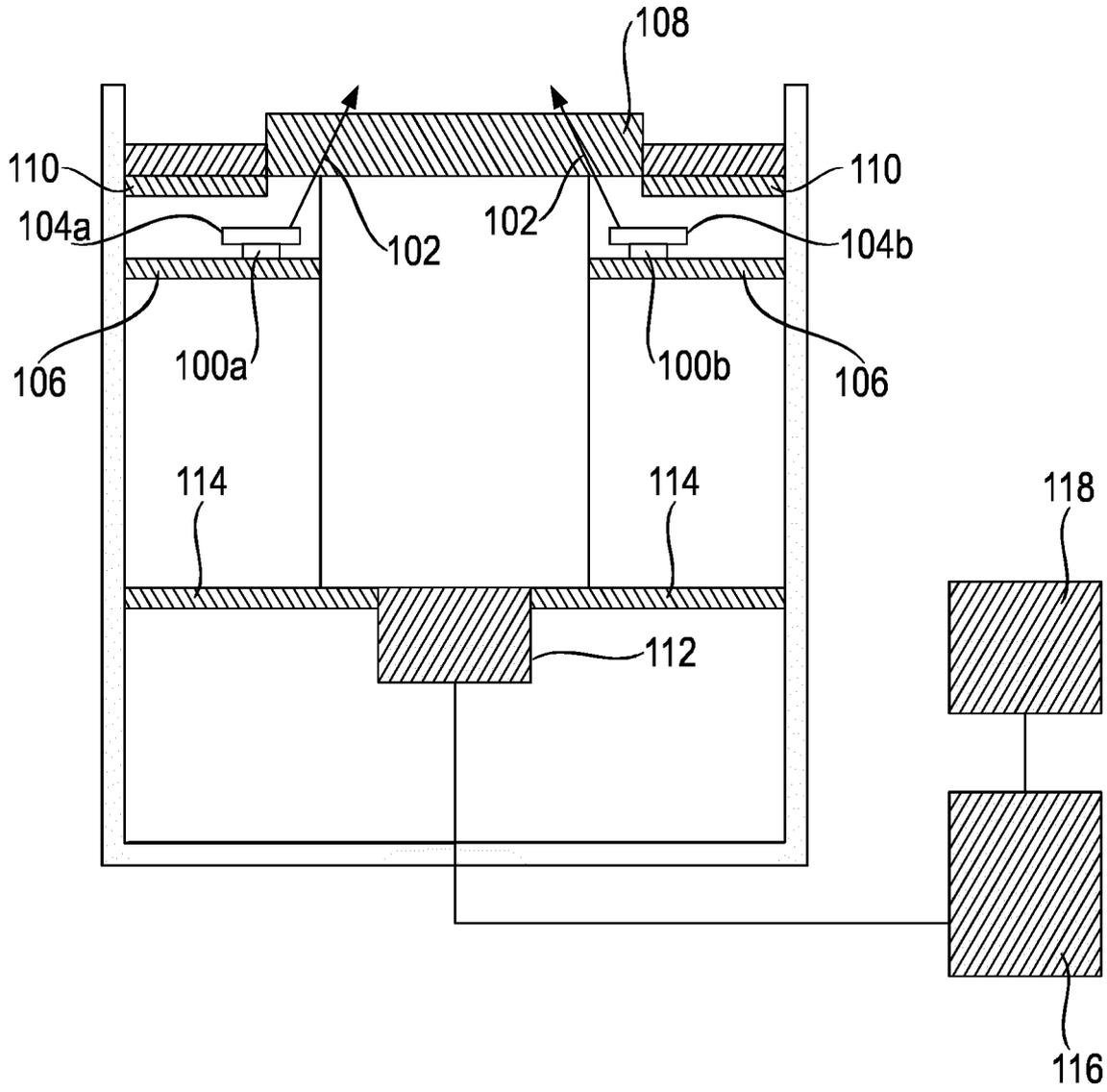


Fig. 6

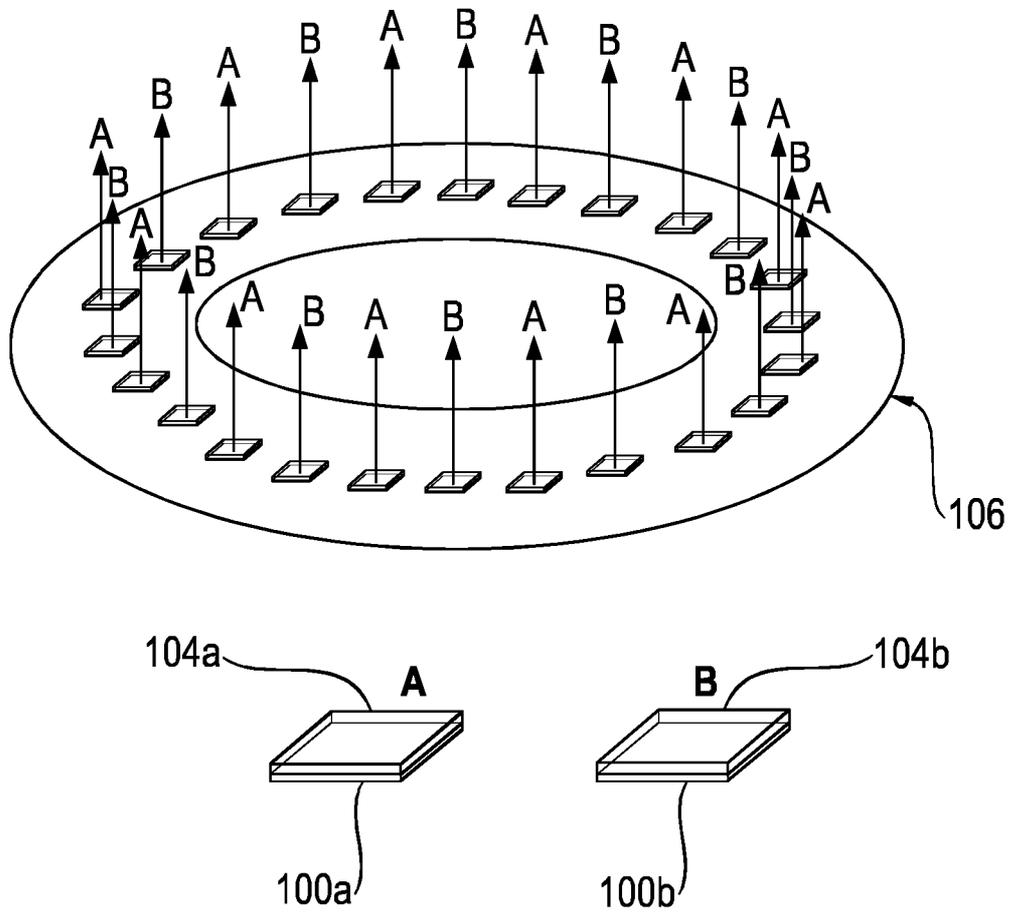


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/084729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/145 A61B5/1455
ADD. A61B5/00

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)
A61B G01N

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)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/37722 A1 (FORSKNINGSCT RISOE [DK]; RAMANUJAM P S [DK]) 31 May 2001 (2001-05-31)	1,2,4,7, 12-14, 16-18
Y	page 5, line 21 - page 6, line 19 page 9, line 13 - page 10, line 15 page 14, line 12 - line 13 page 13, line 12 - line 14 page 15, line 29 - page 16, line 14 figures	3,5,6,9, 11,15,19
X	----- US 5 313 941 A (BRAIG JAMES R [US] ET AL) 24 May 1994 (1994-05-24) column 9, line 57 - column 10, line 2 column 10, line 41 - column 13, line 21 figures ----- -/--	1,4,7,8, 10,12, 17,18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" 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
- "X" 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
- "Y" 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 6 April 2018	Date of mailing of the international search report 16/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Görlach, Tobias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/084729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/151773 A1 (BERMAN HERBERT L [US] ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17)	9,15
A	paragraph [0025] - paragraph [0030] paragraph [0055] paragraph [0061] - paragraph [0093] figures 2-4,7	1-8, 10-14, 16-19
Y	----- US 5 137 023 A (MENDELSON YITZHAK [US] ET AL) 11 August 1992 (1992-08-11)	3,5,11, 19
A	column 5, line 54 - column 9, line 15 figures	7,14
A	----- EP 0 160 768 A1 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [CH]) 13 November 1985 (1985-11-13) page 4, line 30 - page 5, line 24 page 6, line 32 - page 7, line 6 page 8, line 7 - page 9, line 34 page 11, line 31 - page 14, line 30 figures 1-6 table 1	1-19
A	----- US 5 553 613 A (PARKER DAWOOD [GB]) 10 September 1996 (1996-09-10) column 4, line 25 - line 42 column 5, line 28 - column 6, line 36	1-19
A	----- WO 2006/079797 A2 (MELYS DIAGNOSTICS LTD [GB]; PARKER DAWOOD [GB]; ENDERBY JOHN EDWIN [GB]) 3 August 2006 (2006-08-03) page 13, line 16 - page 15, line 3 page 28, line 21 - page 32, line 31 figures 1,2	1-19
Y	----- US 2005/234315 A1 (MAYEVSKY AVRAHAM [IL] ET AL) 20 October 2005 (2005-10-20) paragraph [0184]	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/084729

Patent document cited in search report	Publication date	Publication date	Patent family member(s)	Patent family member(s)	Publication date
WO 0137722	A1	31-05-2001	AU	1383301 A	04-06-2001
			WO	0137722 A1	31-05-2001

US 5313941	A	24-05-1994	AT	215796 T	15-04-2002
			AU	675827 B2	20-02-1997
			CA	2153994 A1	04-08-1994
			DE	69430366 D1	16-05-2002
			DE	69430366 T2	28-11-2002
			DK	0682494 T3	29-07-2002
			EP	0682494 A1	22-11-1995
			ES	2174871 T3	16-11-2002
			JP	3452065 B2	29-09-2003
			JP	H08505798 A	25-06-1996
			PT	682494 E	30-09-2002
			US	5313941 A	24-05-1994
			WO	9416614 A1	04-08-1994

US 2002151773	A1	17-10-2002	AU	5531901 A	30-10-2001
			TW	550380 B	01-09-2003
			US	6362144 B1	26-03-2002
			US	6421548 B1	16-07-2002
			US	6424848 B1	23-07-2002
			US	6424849 B1	23-07-2002
			US	6424851 B1	23-07-2002
			US	6430424 B1	06-08-2002
			US	6445938 B1	03-09-2002
			US	2002151773 A1	17-10-2002
			WO	0179818 A2	25-10-2001

US 5137023	A	11-08-1992	AU	7850191 A	11-11-1991
			US	5137023 A	11-08-1992
			WO	9115991 A1	31-10-1991

EP 0160768	A1	13-11-1985	AT	42673 T	15-05-1989
			CA	1247397 A	27-12-1988
			DE	3477991 D1	08-06-1989
			EP	0160768 A1	13-11-1985
			JP	H0347099 B2	18-07-1991
			JP	S60236631 A	25-11-1985

US 5553613	A	10-09-1996	AU	707523 B2	15-07-1999
			CA	2171640 A1	22-02-1996
			DE	29580420 U1	01-08-1996
			EP	0723419 A1	31-07-1996
			US	5553613 A	10-09-1996
			WO	9604840 A1	22-02-1996

WO 2006079797	A2	03-08-2006	NONE		

US 2005234315	A1	20-10-2005	AU	2003209655 A1	29-09-2003
			CA	2481281 A1	25-09-2003
			EP	1496795 A2	19-01-2005
			US	2005234315 A1	20-10-2005
			WO	03077746 A2	25-09-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61B5/145 A61B5/1455
 ADD. A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61B G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/37722 A1 (FORSKNINGSCT RISOE [DK]; RAMANUJAM P S [DK]) 31. Mai 2001 (2001-05-31)	1,2,4,7, 12-14, 16-18
Y	Seite 5, Zeile 21 - Seite 6, Zeile 19 Seite 9, Zeile 13 - Seite 10, Zeile 15 Seite 14, Zeile 12 - Zeile 13 Seite 13, Zeile 12 - Zeile 14 Seite 15, Zeile 29 - Seite 16, Zeile 14 Abbildungen	3,5,6,9, 11,15,19
X	US 5 313 941 A (BRAIG JAMES R [US] ET AL) 24. Mai 1994 (1994-05-24) Spalte 9, Zeile 57 - Spalte 10, Zeile 2 Spalte 10, Zeile 41 - Spalte 13, Zeile 21 Abbildungen	1,4,7,8, 10,12, 17,18
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. April 2018

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/04/2018

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Görlach, Tobias

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2002/151773 A1 (BERMAN HERBERT L [US] ET AL) 17. Oktober 2002 (2002-10-17)	9,15
A	Absatz [0025] - Absatz [0030] Absatz [0055] Absatz [0061] - Absatz [0093] Abbildungen 2-4,7	1-8, 10-14, 16-19
Y	US 5 137 023 A (MENDELSON YITZHAK [US] ET AL) 11. August 1992 (1992-08-11)	3,5,11, 19
A	Spalte 5, Zeile 54 - Spalte 9, Zeile 15 Abbildungen	7,14
A	EP 0 160 768 A1 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [CH]) 13. November 1985 (1985-11-13) Seite 4, Zeile 30 - Seite 5, Zeile 24 Seite 6, Zeile 32 - Seite 7, Zeile 6 Seite 8, Zeile 7 - Seite 9, Zeile 34 Seite 11, Zeile 31 - Seite 14, Zeile 30 Abbildungen 1-6 Tabelle 1	1-19
A	US 5 553 613 A (PARKER DAWOOD [GB]) 10. September 1996 (1996-09-10) Spalte 4, Zeile 25 - Zeile 42 Spalte 5, Zeile 28 - Spalte 6, Zeile 36	1-19
A	WO 2006/079797 A2 (MELYS DIAGNOSTICS LTD [GB]; PARKER DAWOOD [GB]; ENDERBY JOHN EDWIN [GB]) 3. August 2006 (2006-08-03) Seite 13, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 3 Seite 28, Zeile 21 - Seite 32, Zeile 31 Abbildungen 1,2	1-19
Y	US 2005/234315 A1 (MAYEVSKY AVRAHAM [IL] ET AL) 20. Oktober 2005 (2005-10-20) Absatz [0184]	6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/084729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 0137722	A1	31-05-2001	AU 1383301 A WO 0137722 A1	04-06-2001 31-05-2001
US 5313941	A	24-05-1994	AT 215796 T AU 675827 B2 CA 2153994 A1 DE 69430366 D1 DE 69430366 T2 DK 0682494 T3 EP 0682494 A1 ES 2174871 T3 JP 3452065 B2 JP H08505798 A PT 682494 E US 5313941 A WO 9416614 A1	15-04-2002 20-02-1997 04-08-1994 16-05-2002 28-11-2002 29-07-2002 22-11-1995 16-11-2002 29-09-2003 25-06-1996 30-09-2002 24-05-1994 04-08-1994
US 2002151773	A1	17-10-2002	AU 5531901 A TW 550380 B US 6362144 B1 US 6421548 B1 US 6424848 B1 US 6424849 B1 US 6424851 B1 US 6430424 B1 US 6445938 B1 US 2002151773 A1 WO 0179818 A2	30-10-2001 01-09-2003 26-03-2002 16-07-2002 23-07-2002 23-07-2002 23-07-2002 06-08-2002 03-09-2002 17-10-2002 25-10-2001
US 5137023	A	11-08-1992	AU 7850191 A US 5137023 A WO 9115991 A1	11-11-1991 11-08-1992 31-10-1991
EP 0160768	A1	13-11-1985	AT 42673 T CA 1247397 A DE 3477991 D1 EP 0160768 A1 JP H0347099 B2 JP S60236631 A	15-05-1989 27-12-1988 08-06-1989 13-11-1985 18-07-1991 25-11-1985
US 5553613	A	10-09-1996	AU 707523 B2 CA 2171640 A1 DE 29580420 U1 EP 0723419 A1 US 5553613 A WO 9604840 A1	15-07-1999 22-02-1996 01-08-1996 31-07-1996 10-09-1996 22-02-1996
WO 2006079797	A2	03-08-2006	KEINE	
US 2005234315	A1	20-10-2005	AU 2003209655 A1 CA 2481281 A1 EP 1496795 A2 US 2005234315 A1 WO 03077746 A2	29-09-2003 25-09-2003 19-01-2005 20-10-2005 25-09-2003