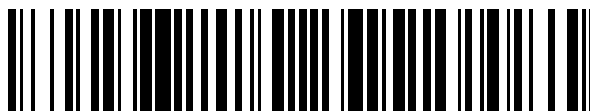


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 300**

51 Int. Cl.:

G01N 21/03 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2018 PCT/JP2018/003968**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2018 WO18150944**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2018 E 18754183 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023 EP 3584561**

54 Título: **Chip de inspección y sistema de inspección**

30 Prioridad:

15.02.2017 JP 2017025823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.08.2023

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KAYA, TAKATOSHI y
KANEKO, TOMONORI**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 947 300 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Chip de inspección y sistema de inspección

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un chip de inspección que incluye una estructura en una superficie lateral del mismo. La presente invención también se refiere a un sistema de inspección que usa un chip de inspección que incluye la estructura en la superficie lateral del mismo.

10

Antecedentes de la técnica

En la inspección bioquímica, se usan reacciones bioquímicas tales como reacciones de antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, en fluoroinmunoensayo (FIA), una sustancia de marcaje que contiene una sustancia fluorescente se une a una sustancia que va a detectarse (antígeno), y la sustancia que va a detectarse se marca con fluorescencia. Después de eso, se irradia la sustancia que va a detectarse marcada con la fluorescencia con luz de excitación, se detecta fluorescencia emitida a partir de la sustancia fluorescente y se especifica una cantidad de la sustancia que va a detectarse y similar a partir de la intensidad de la fluorescencia. Entre tales FIA, se conoce la espectroscopía de fluorescencia potenciada por campo de plasmón superficial (SPFS) como método capaz de detectar la sustancia que va a detectarse con un grado especialmente alto de sensibilidad.

20

En la SPFS, un primer cuerpo de captura (por ejemplo, un anticuerpo primario) que se une específicamente a la sustancia que va a detectarse se inmoviliza sobre una película metálica para formar un sitio de reacción para capturar la sustancia que va a detectarse. Por ejemplo, el documento de patente 1 divulga un dispositivo de SPFS dotado de un chip de inspección de tipo pocillo (estructura 22 de sensor) en el que un sitio de reacción está dispuesto en una superficie inferior de un pocillo (porción cóncava inferior para alojar líquido). En el chip de inspección, el pocillo se forma fijando un elemento de pocillo que tiene un orificio pasante en una película metálica formada sobre un elemento dieléctrico de transmisión de luz, y el sitio de reacción se dispone sobre la película metálica formando la superficie inferior del pocillo. Después, introduciendo un espécimen (muestra y similar) que puede contener la sustancia que va a detectarse en este pocillo, se une la sustancia que va a detectarse al primer cuerpo de captura inmovilizado sobre la película metálica y que forma el sitio de reacción. Después, se une además un segundo cuerpo de captura a la sustancia que va a detectarse unida al primer cuerpo de captura introduciendo el segundo cuerpo de captura marcado con fluorescencia (por ejemplo, un anticuerpo secundario) en el pocillo. Es decir, la sustancia que va a detectarse se marca indirectamente con fluorescencia. Cuando se irradia la película metálica con la luz de excitación desde un lado de un elemento dieléctrico en este estado, se excita la sustancia fluorescente mediante un campo eléctrico potenciado por resonancia de plasmón superficial (SPR) para emitir fluorescencia. En el dispositivo de SPFS divulgado en el documento de patente 1, la fluorescencia emitida a partir de la sustancia fluorescente pasa a través de una superficie líquida del líquido en el pocillo y se detecta mediante una unidad de detección dispuesta por encima del pocillo.

25

30

35

40

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

45 Documento de patente 1: documento WO 2012/157403 A

El documento US 5 318 748 A divulga un recipiente de centrifuga para realizar inmunoensayos automatizados. El recipiente de centrifuga comprende un tubo central y una cámara de residuos exterior. Un biomaterial está contenido dentro del tubo central y es capaz de unirse a analitos específicos en muestras de prueba. En funcionamiento, se hace rotar el recipiente de centrifuga a alta velocidad alrededor de su eje longitudinal, provocando de ese modo que todo el fluido dentro del tubo central se transporte al interior de la cámara de residuos exterior mientras que el analito de interés permanece unido al biomaterial posicionado dentro del tubo central.

50

Se divulgan antecedentes del estado de la técnica adicionales en el documento US 2009/296083 A1, que describe un recipiente rotatorio en forma de copa para recibir un líquido de muestra, teniendo el recipiente una pared lateral que incluye una guía de ondas óptica y un recubrimiento de detección sobre su superficie interior, y el documento US 4.979.821 A, que divulga una cubeta configurada para recibir un haz de láser en su superficie inferior, desplazándose el haz de láser a través de una pared lateral de la cubeta hasta una superficie interior de la misma en la que experimenta una reflexión interna total.

55

60

Sumario de la invención

Problema técnico

65 Tal como se describió anteriormente, en el chip de inspección divulgado en el documento de patente 1, dado que la película metálica está formada sobre la superficie inferior del pocillo y el sitio de reacción está dispuesto, un extremo

de punta de una herramienta de suministro de líquido puede estar en contacto con la película metálica o el sitio de reacción rompiéndolos cuando se retira líquido tal como un reactivo en el pocillo. Por tanto, el extremo de punta de la herramienta de suministro de líquido no puede presionarse contra la superficie inferior del pocillo y es difícil retirar de manera suficiente el líquido en el pocillo. Entonces, si el líquido tal como el reactivo no se retira de manera suficiente y permanece en el pocillo, diversas reacciones no avanzan de manera apropiada y se reduce la precisión de detección.

Además, tal como se describió anteriormente, en el dispositivo de SPFS divulgado en el documento de patente 1, una unidad de detección está dispuesta por encima del pocillo y detecta fluorescencia que pasa a través de la superficie líquida del líquido en el pocillo, de modo que un resultado de detección de la fluorescencia puede verse afectado por un menisco, burbujas de aire presentes en la superficie líquida o similares. Si el resultado de detección de la fluorescencia se ve afectado por el menisco, las burbujas de aire o similares, se reduce la precisión de detección.

Es decir, en el chip de inspección en el que el sitio de reacción se proporciona sobre la superficie inferior del pocillo como en la técnica convencional, hay un problema ya que se reduce la precisión de detección.

Por otro lado, con el fin de suministrar de manera suficiente el líquido tal como el reactivo al sitio de reacción y realizar la reacción de manera eficiente, es necesario agitar el líquido alojado en el chip de inspección. Como método de agitación general, se conoce la agitación mediante movimiento circular (denominada a continuación en el presente documento agitación de movimiento circular).

La figura 1 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular de un chip 60x de inspección convencional instalado en un cuerpo 99 rotatorio de un dispositivo de agitación. Una porción superior de la figura 1 ilustra una vista lateral del chip 60x de inspección instalado en el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación cuando se realiza la agitación de movimiento circular. Una porción inferior de la figura 1 ilustra un diagrama esquemático del chip 60x de inspección tal como se observa desde un lado de abertura del mismo cuando se realiza la agitación de movimiento circular. Mientras tanto, en la porción inferior de la figura 1, por conveniencia de la ilustración, el chip 60x de inspección se indica mediante una línea recta, y las trayectorias de movimiento de un extremo 66b de punta del chip 60x de inspección que está en contacto con el cuerpo 99 rotatorio para recibir el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio se indican mediante líneas discontinuas.

En la agitación de movimiento circular, un extremo en el lado de abertura del chip 60x de inspección está fijado mediante un elemento de fijación no ilustrado, y el otro extremo en el lado de superficie inferior del chip 60x de inspección está instalado en el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación tal como se ilustra en la figura 1, entonces, el chip 60x de inspección se mueve de manera circular junto con el cuerpo 99 rotatorio que realiza el movimiento circular. En el chip 60x de inspección de tipo pocillo convencional (por ejemplo, tubo de ensayo y similares), el chip 60x de inspección tiene una estructura simétrica y el centro de gravedad G1 en un estado en el que está alojado el líquido tal como el reactivo y el extremo 66b de punta en contacto con el cuerpo 99 rotatorio para recibir el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio están ubicados en el mismo eje en una dirección longitudinal (dirección vertical en la figura 1) del chip 60x de inspección, de modo que, tal como se ilustra en la porción inferior de la figura 1, ambos muestran la misma trayectoria de movimiento y el chip 60x de inspección puede realizar un movimiento circular estable junto con el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio.

Sin embargo, si el sitio de reacción tiene que proporcionarse en una posición distinta de la superficie inferior del pocillo con el fin de resolver el problema anteriormente descrito de que la precisión de detección se reduce que se produce cuando se usa el chip de inspección dotado del sitio de reacción en una superficie inferior del pocillo, también es necesario mover el elemento dieléctrico y similares junto con el mismo, y la estructura del chip de inspección se vuelve asimétrica. Por ejemplo, en el presente documento se describe un caso de usar el chip de inspección que incluye el sitio de reacción en una superficie lateral del mismo.

La figura 2 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular de un chip 60y de inspección instalado en el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación que incluye el sitio de reacción en una superficie lateral del mismo. Una porción superior de la figura 2 ilustra una vista lateral del chip 60y de inspección instalado en el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación cuando se realiza la agitación de movimiento circular. Una porción inferior de la figura 2 ilustra un diagrama esquemático del chip 60y de inspección tal como se observa desde un lado de abertura del mismo cuando se realiza la agitación de movimiento circular. Mientras tanto, en la porción inferior de la figura 2, por conveniencia de ilustración, el chip 60y de inspección se indica mediante una línea rectilínea, y las trayectorias de movimiento de un extremo 66b de punta del chip 60y de inspección que está en contacto con el cuerpo 99 rotatorio para recibir el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio y el centro de gravedad G2 del chip 60y de inspección en un estado de alojar el líquido tal como el reactivo se indican mediante líneas discontinuas.

Tal como se ilustra en la figura 2, en el chip 60y de inspección que incluye el sitio de reacción en la superficie lateral del mismo, el chip 60y de inspección tiene una estructura asimétrica, y el centro de gravedad G2 en un estado en el que está alojado el líquido, tal como el reactivo, y el extremo 66b de punta del chip 60y de inspección en contacto con el cuerpo 99 rotatorio para recibir el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio están ubicados en el mismo eje

en una dirección longitudinal (dirección vertical en la figura 2) del chip 60y de inspección para estar separados uno de otro, de modo que, tal como se ilustra en la porción inferior de la figura 2, ambos muestran diferentes trayectorias de movimiento y el movimiento circular del chip 60y de inspección se ve afectado por esto y se vuelve inestable. Específicamente, el chip 60y de inspección puede caerse del dispositivo de agitación. Además, incluso en un caso en el que el chip 60y de inspección no se cae del dispositivo de agitación, el líquido tal como el reactivo en el chip 60y de inspección no puede agitarse de manera eficiente, y existe una posibilidad de que el líquido tal como el reactivo en el chip 60y de inspección no forma un denominado vórtex, aunque se realice la agitación y no puede esperarse que el líquido tal como el reactivo se suministre de manera suficiente al sitio de reacción.

Es decir, en la tecnología convencional, no era posible realizar simultáneamente una mejora adicional en la precisión de detección de la sustancia que va a detectarse y una agitación estable y eficiente.

Solución al problema

Según la invención, el objetivo anterior se logra mediante un chip de inspección según la reivindicación 1 y un sistema de inspección según la reivindicación 7. Las reivindicaciones dependientes se refieren a diferentes realizaciones ventajosas de la invención.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, es posible lograr simultáneamente la mejora adicional en la precisión de detección de la sustancia que va a detectarse y la agitación estable y eficiente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular de un chip de inspección convencional instalado en un cuerpo rotatorio de un dispositivo de agitación.

La figura 2 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular de un chip de inspección convencional instalado en el cuerpo rotatorio del dispositivo de agitación que incluye una estructura en una superficie lateral del mismo.

La figura 3 es un diagrama esquemático que ilustra una configuración de un sistema de inspección bioquímica.

La figura 4A es una vista en perspectiva de un chip de inspección. La figura 4B es una vista en perspectiva de un cuerpo principal de pocillo. La figura 4C es una vista transparente en perspectiva del cuerpo principal de pocillo.

La figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra una estructura de un elemento de pared lateral.

La figura 6 es un diagrama esquemático cuando se observa el chip de inspección desde un primer lado de abertura.

La figura 7 es un diagrama de bloques de una unidad aritmética de control.

La figura 8 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular del chip de inspección instalado en un cuerpo rotatorio de un dispositivo de agitación.

La figura 9 es un diagrama de flujo para ilustrar el funcionamiento del sistema de inspección bioquímica.

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describe un modo para llevar a cabo la presente invención con referencia a los dibujos. Esta realización es un sistema de inspección bioquímica que adopta un modo continuo en el que una pluralidad de unidades de medición para realizar etapas respectivas que forman una inspección están dispuestas secuencialmente en una línea de producción, capaz de realizar de manera sustancialmente simultánea una pluralidad de inspecciones introduciendo secuencialmente una pluralidad de chips de inspección mientras se realizan secuencialmente las etapas respectivas y la inspección avanza mediante avance del chip de inspección a lo largo de la línea de producción. Sin embargo, la presente invención no está limitada al modo continuo. Por ejemplo, también es posible adoptar un modo no continuo en el que las etapas respectivas que forman una inspección se realizan en la misma posición y el avance de la inspección no depende del avance del chip de inspección.

Mientras tanto, aunque en esta realización se adopta un método que usa SPFS como inspección bioquímica, la presente invención no está limitada al método que usa la SPFS. Por ejemplo, también pueden adoptarse métodos tales como resonancia de plasmón superficial (SPR), inmunoensayo de fluorescencia general y similares. El tipo y el modo de la inspección no están limitados y, en un caso en el que sea necesario usar un chip de inspección asimétrico, puede obtenerse un efecto de realizar simultáneamente una mejora adicional en la precisión de detección de una sustancia que va a detectarse y una agitación estable y eficiente.

(Sistema de inspección bioquímica)

5 La figura 3 es un diagrama esquemático que ilustra una configuración de un sistema de inspección bioquímica A según esta realización. El sistema de inspección bioquímica A es un sistema para realizar la inspección bioquímica usando la SPFS. Específicamente, el sistema de inspección bioquímica A captura una sustancia que va a detectarse mediante un primer cuerpo de captura inmovilizado sobre una película metálica y marca la sustancia que va a detectarse con fluorescencia mediante unión de un segundo cuerpo de captura marcado con fluorescencia mediante una sustancia fluorescente a la sustancia que va a detectarse capturada por el primer cuerpo de captura. Después
10 de eso, se irradia la película metálica con luz de excitación para generar un campo eléctrico potenciado basándose en resonancia de plasmón superficial en las inmediaciones de la película metálica y la fluorescencia emitida a partir de la sustancia fluorescente excitada por el campo eléctrico potenciado se detecta para medir la presencia o una cantidad de la sustancia que va a detectarse.

15 Tal como se ilustra en la figura 3, el sistema de inspección bioquímica A está formado por una unidad 10 de vibración, una unidad 20 de proyección de luz, una unidad 30 de suministro/transporte de líquido, una unidad 40 de detección y una unidad 50 aritmética de control, y está configurado para irradiar un chip de inspección dispuesto en la unidad 10 de vibración con la luz de excitación por la unidad 20 de proyección de luz para detectar fluorescencia emitida a partir del chip de inspección por la unidad 40 de detección. A continuación en el presente documento se describe una configuración específica de cada unidad.
20

(Unidad de vibración)

25 La unidad 10 de vibración está dotada de dispositivos de agitación no ilustrados que agitan líquido alojado en los chips 60a, 60c y 60d de inspección mediante vibración rotatoria en las posiciones 10a, 10c y 10d correspondientes a los chips 60a, 60c y 60d de inspección. El dispositivo de agitación está dispuesto en una posición que no interfiere con un trayecto óptico de la luz de excitación, fluorescencia, luz dispersada de plasmón y similares, e incluye un cuerpo rotatorio excéntrico. El cuerpo rotatorio realiza la vibración rotatoria en un estado en contacto con el chip de inspección, aplicando de ese modo vibración rotatoria en una dirección circunferencial al chip de inspección para
30 agitar el líquido alojado en el chip de inspección. Sin embargo, el dispositivo de agitación no está limitado al que incluye el cuerpo rotatorio excéntrico siempre que éste pueda agitar el líquido alojado en el chip de inspección aplicando la vibración rotatoria al chip de inspección.

35 Agitando el líquido alojado en el chip de inspección mediante el dispositivo de agitación, puede realizarse de manera eficiente la reacción, limpieza y similares en cada etapa en la inspección bioquímica. Desde el punto de vista de agitar de manera eficiente el líquido en el chip de inspección, el dispositivo de agitación aplica preferiblemente la vibración rotatoria al chip de inspección a una frecuencia inherente del chip de inspección que aloja el líquido, o a frecuencias de vibración alrededor de la misma. También es posible aplicar la vibración rotatoria al chip de inspección mientras se conmutan secuencialmente diferentes frecuencias inherentes (frecuencia inherente de orden n y frecuencia inherente de orden m, siendo n y m números enteros positivos). Mientras tanto, la posición en la que se proporciona el dispositivo de agitación no está limitada a la posición anteriormente descrita y también es posible cambiar la posición de instalación o el número según se necesite o proporcionar los dispositivos de agitación para
40 corresponder a todos los chips de inspección según el contenido de funcionamiento y similares en cada etapa.

45 (Unidad de proyección de luz)

La unidad 20 de proyección de luz formada por una unidad de fuente de luz y una primera unidad de ajuste de ángulo (ninguna de las cuales se ilustra) irradia el chip de inspección con la luz de excitación.

50 La unidad de fuente de luz formada por una fuente de luz, un sistema óptico de conformación de haz, un mecanismo de APC y un mecanismo de ajuste de temperatura, irradia el chip de inspección con la luz de excitación. Las figuras 4A a 4C son diagramas esquemáticos que ilustran una estructura del chip 60 de inspección. Aunque la estructura del chip 60 de inspección se describirá más adelante en detalle, tal como se ilustra en la figura 4A, el chip 60 de inspección está formado por un cuerpo 61 principal de pocillo y un elemento 62 de pared lateral, y tal como se ilustra
55 en las figuras 4B y 4C, una segunda abertura 64 está prevista en una pared lateral del cuerpo 61 principal de pocillo adyacente al elemento 62 de pared lateral. La figura 5 es una vista en sección transversal a escala parcialmente ampliada de las inmediaciones de la segunda abertura 64 en una sección transversal en una dirección de altura (dirección vertical en la figura 4) del chip 60 de inspección, un diagrama esquemático que ilustra una estructura del elemento 62 de pared lateral. Aunque la estructura del elemento 62 de pared lateral va a describirse más adelante en detalle, tal como se ilustra en la figura 5, el elemento 62 de pared lateral está formado por un prisma 71, una película 75 metálica y una película 76 de captura, y la película 76 de captura está expuesta en la segunda abertura 64 para formar un sitio 77 de reacción.
60

65 La figura 6, que ilustra una sección transversal del chip 60 de inspección, es un diagrama esquemático que ilustra luz incidente en el chip 60 de inspección y luz emitida a partir del chip 60 de inspección. Tal como se ilustra en la figura 6, la unidad de fuente de luz irradia el prisma 71 del chip 60 de inspección con luz 91 de excitación que tiene

una longitud de onda y cantidad de luz constantes de tal manera que una forma de un punto de irradiación sobre una superficie 73 reflectante del prisma 71 es sustancialmente circular. Un tamaño del punto de irradiación es preferiblemente más pequeño que el sitio 77 de reacción.

5 El tipo de la fuente de luz no está especialmente limitado, y es, por ejemplo, un diodo de láser (LD). Otros ejemplos de la fuente de luz incluyen un diodo de emisión de luz, una lámpara de mercurio y otras fuentes de luz de láser. En un caso en el que la luz emitida a partir de la fuente de luz no es un haz, la luz emitida a partir de la fuente de luz se convierte en el haz mediante una lente, un espejo, una hendidura y similares. Además, en un caso en el que la luz emitida a partir de la fuente de luz no es luz monocromática, la luz emitida a partir de la fuente de luz se convierte en luz monocromática mediante una red de difracción y similares. Además, en un caso en el que la luz emitida a partir de la fuente de luz no es luz polarizada lineal, la luz emitida a partir de la fuente de luz se convierte en la luz polarizada lineal mediante un polarizador y similares.

15 El sistema óptico de conformación de haz está formado, por ejemplo, por un colimador, un filtro de paso de banda, un filtro de polarización lineal, una placa de media longitud de onda, una hendidura, unos medios de aumento y similares. Sin embargo, el sistema óptico de conformación de haz también puede estar formado para incluir únicamente una parte de los mismos. El colimador colima la luz de excitación emitida a partir de la fuente de luz. El filtro de paso de banda hace que la luz de excitación emitida a partir de la fuente de luz sea luz de banda estrecha que tiene únicamente una longitud de onda central. Esto se debe a que la luz de excitación emitida a partir de la fuente de luz tiene una ligera anchura de distribución de longitud de onda. El filtro de polarización lineal hace que la luz de excitación emitida a partir de la fuente de luz sea luz completamente polarizada lineal. La placa de media longitud de onda ajusta un sentido de polarización de la luz de excitación de modo que una componente de onda P incide en la superficie 73 reflectante. La hendidura y los medios de aumento ajustan un diámetro de haz, una forma de contorno y similares de la luz de excitación de modo que la forma del punto de irradiación en la superficie 73 reflectante se convierte en un círculo de un tamaño predeterminado.

20 El mecanismo de APC controla la fuente de luz de modo que una salida de la fuente de luz es constante. Específicamente, el mecanismo de APC detecta una cantidad de luz de la luz ramificada a partir de la luz de excitación mediante un fotodiodo o similares, y controla la energía de entrada por un circuito recurrente para controlar la salida de la fuente de luz para que sea constante.

30 El mecanismo de ajuste de temperatura es, por ejemplo, un calentador, un elemento de Peltier y similares. La longitud de onda y la energía de la luz emitida a partir de la fuente de luz pueden fluctuar dependiendo de la temperatura, por tanto, el mecanismo de ajuste de temperatura mantiene la temperatura de la fuente de luz constante, controlando de ese modo la longitud de onda y la energía de la luz emitida a partir de la fuente de luz constantes.

35 La primera unidad de ajuste de ángulo hace rotar relativamente un eje óptico de la luz 91 de excitación y el chip 60 de inspección para ajustar un ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación sobre la superficie 73 reflectante.

40 Por ejemplo, la primera unidad de ajuste de ángulo hace rotar la unidad de fuente de luz alrededor de un eje en la dirección de altura del chip 60 de inspección (un eje perpendicular a la superficie del papel en la figura 6) para barrer el ángulo de incidencia α . Como resultado, aunque el ángulo de incidencia α fluctúe debido al barrido anteriormente descrito, la posición del punto de irradiación de la luz 91 de excitación en la superficie 73 reflectante se mantiene sustancialmente sin cambios.

45 Tal como se describió anteriormente, cuando la primera unidad de ajuste de ángulo barre el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación, se especifica un ángulo de potenciación en la unidad 40 de detección que va a describirse a continuación. El ángulo de potenciación es un ángulo que es un ángulo de incidencia cuando una cantidad de luz 94 dispersada de plasmón que tiene la misma longitud de onda que la de la luz 91 de excitación que pasa a través de la superficie 73 reflectante para emitirse en un lado del cuerpo 61 principal de pocillo del chip 60 de inspección es máxima en un caso en el que la superficie 73 reflectante se irradia con la luz 91 de excitación. El ángulo de potenciación se establece como el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación en el momento de la medición de blanco óptico y medición de valor de fluorescencia que va a describirse a continuación. Mientras tanto, una condición de incidencia de la luz 91 de excitación tal como el ángulo de potenciación se determina de manera aproximada mediante elementos de diseño del chip 60 de inspección (por ejemplo, un material y una forma del prisma 71, un grosor de película de la película 75 metálica, una longitud de onda de la luz 91 de excitación y similares), un índice de refracción del líquido alojado en el chip 60 de inspección y similares, pero esto puede fluctuar dependiendo de un error en la forma del prisma 71, la composición del líquido alojado en el chip 60 de inspección (por ejemplo, el tipo y la cantidad de sustancia fluorescente y similares), de modo que es preferible especificar un ángulo de potenciación óptimo para cada inspección.

(Unidad de detección)

65 La unidad 40 de detección está formada por una primera lente, un filtro óptico, una segunda lente, una unidad de conmutación de posición y un sensor de recepción de luz (ninguno de ellos se ilustra) y detecta la fluorescencia 93 y

la luz 94 dispersada de plasmón emitida a partir del chip 60 de inspección.

La primera lente es, por ejemplo, una lente de condensación, y condensa luz emitida a partir de las inmediaciones del sitio 77 de reacción. La segunda lente es, por ejemplo, una lente de formación de imágenes, y forma una imagen de la luz condensada por la primera lente en una superficie de recepción de luz del sensor de recepción de luz. Un trayecto óptico entre la primera lente y la segunda lente es un trayecto óptico sustancialmente paralelo.

El filtro óptico está dispuesto en el trayecto óptico entre la primera lente y la segunda lente mediante una unidad de conmutación de posición en un caso de detectar la fluorescencia 93. El filtro óptico es, por ejemplo, un filtro que incluye una película de múltiples capas que refleja una componente de luz predeterminada, o un filtro de vidrio de color que absorbe una componente de luz predeterminada, y elimina una componente de luz de excitación tal como la luz 91 de excitación y la luz 94 dispersada de plasmón a partir de la luz condensada por la primera lente y guía únicamente la fluorescencia 93 hasta el sensor de recepción de luz. Como resultado, en el sensor de recepción de luz, la fluorescencia 93 puede detectarse a una alta relación señal (S)/ruido (N). Los ejemplos del filtro óptico incluyen un filtro de reflexión de luz de excitación, un filtro de corte de longitud de onda corta y un filtro de paso de banda.

En un caso en el que se detecta la luz 94 dispersada de plasmón, el filtro óptico está dispuesto fuera del trayecto óptico entre la primera lente y la segunda lente. En este caso, se especifica el ángulo de potenciación que es el ángulo de incidencia cuando la cantidad de luz de la luz 94 dispersada de plasmón es la máxima.

La unidad de conmutación de posición dispone el filtro óptico en el trayecto óptico entre la primera lente y la segunda lente o fuera de las mismas según se necesite. Específicamente, en un caso de detectar la fluorescencia 93, el filtro óptico se dispone en el trayecto óptico, y en un caso de detectar la luz 94 dispersada de plasmón, el filtro óptico se dispone fuera del trayecto óptico.

El sensor de recepción de luz detecta la fluorescencia 93 y la luz 94 dispersada de plasmón. El sensor de recepción de luz es, por ejemplo, un tubo fotomultiplicador (PMT), un fotodiodo de avalancha (APD) o similares. Sin embargo, el sensor de recepción de luz no está limitado a los mismos y puede ser cualquier sensor capaz de detectar una fluorescencia 93 débil y que tiene alta sensibilidad.

La unidad 40 de detección también puede estar configurada para detectar luz 92 reflejada de la luz 91 de excitación en vez de detectar la luz 94 dispersada de plasmón. Por ejemplo, puede estar configurada para detectar la luz 92 reflejada mediante el sensor de recepción de luz anteriormente descrito o mediante un sensor de recepción de luz (por ejemplo, un fotodiodo) para detectar la luz reflejada proporcionado de manera independiente. En este caso, cuando la primera unidad de ajuste de ángulo de la unidad 20 de proyección de luz barre el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación, la unidad 40 de detección especifica un ángulo de resonancia en lugar del ángulo de potenciación, y esto se establece como el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación en el momento de la medición de blanco óptico y la medición de valor de fluorescencia que va a describirse a continuación. El ángulo de resonancia es un ángulo que es el ángulo de incidencia cuando la cantidad de luz de la luz 92 reflejada de la luz 91 de excitación reflejada por la superficie 73 reflectante es mínima en un caso en el que la superficie 73 reflectante se irradia con la luz 91 de excitación. Mientras tanto, el ángulo de resonancia está en estrecha proximidad al ángulo de potenciación.

Además, la unidad 20 de proyección de luz y el sensor de recepción de luz están dispuestos a la misma altura que el chip 60 de inspección. Como resultado, puede hacerse que el sistema de inspección bioquímica sea compacto. Sin embargo, la unidad 20 de proyección de luz y el sensor de recepción de luz no están necesariamente dispuestos a la misma altura que el chip 60 de inspección. Por ejemplo, también es posible cambiar libremente las posiciones de la unidad 20 de proyección de luz y el sensor de recepción de luz usando un espejo o similar.

(Unidad de suministro/transporte de líquido)

La unidad 30 de suministro/transporte de líquido está formada por unos medios de suministro de líquido y unos medios de transporte (ninguno de los cuales se ilustra). Los medios de suministro de líquido suministran líquido tal como un reactivo al chip de inspección, y recuperan el líquido alojado en el chip de inspección según se necesite. Los medios de transporte mueven el chip de inspección para disponerlo en una posición apropiada según se necesite.

Los medios de suministro de líquido están formados por un chip de reactivo, una unidad de pipeta y un primer mecanismo de movimiento (ninguno de los cuales se ilustra).

El chip de reactivo es un recipiente capaz de alojar una muestra, una disolución de dilución de muestra, una disolución de tampón de medición, una disolución de limpieza, una disolución de marcaje para asignar un marcador fluorescente a la sustancia que va a detectarse y similares. Los tipos de la muestra y la sustancia que va a detectarse no están especialmente limitados. Los ejemplos de la muestra incluyen líquido corporal tal como sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido nasal, saliva y semen, y extractos tisulares. Los ejemplos de la

sustancia que va a detectarse incluyen ácidos nucleicos (ADN y ARN), proteínas (polipéptidos, oligopéptidos y similares), aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos y moléculas modificadas de los mismos. La disolución de dilución de muestra incluye, por ejemplo, albúmina de suero bovino (BSA), antiespumante SI, NaN_3 , carboximetil-dextrano (CMD), inhibidor de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA), solución salina tamponada con fosfato con Tween 20 (PBST) y similares. La disolución de tampón de medición incluye, por ejemplo, BSA, antiespumante SI, NaN_3 y PBST. La disolución de limpieza incluye, por ejemplo, antiespumante SI, NaN_3 y PBST. La disolución de marcaje incluye, por ejemplo, un anticuerpo secundario marcado con una sustancia fluorescente y PBST. El chip de reactivo es habitualmente de tal manera que una pluralidad de recipientes están dispuestos según el tipo de líquido, o una pluralidad de recipientes están integrados.

La unidad de pipeta está formada por una bomba de jeringa y una boquilla. La bomba de jeringa incluye una jeringa, un émbolo capaz de realizar un movimiento de vaivén en la jeringa, y un mecanismo de accionamiento, y aspira o descarga el líquido de manera cuantitativa mediante movimiento de vaivén del émbolo. El mecanismo de accionamiento son unos medios para realizar el movimiento de vaivén del émbolo y está formado, por ejemplo, por un motor paso a paso. Un extremo de la boquilla está conectado a la bomba de jeringa. Un chip de pipeta está montado en el otro extremo de la boquilla no conectado a la bomba de jeringa. Sin embargo, también es posible suministrar el líquido tal como el reactivo directamente al interior del chip de inspección mediante la boquilla, o recuperar directamente el líquido alojado en el chip de inspección por la boquilla sin usar la boquilla.

El primer mecanismo de movimiento mueve la boquilla y dispone la misma en una posición predeterminada. Por ejemplo, el primer mecanismo de movimiento mueve libremente la boquilla en dos direcciones: direcciones vertical y horizontal. Los ejemplos del primer mecanismo de movimiento incluyen uno formado por un brazo de robot y una etapa biaxial o una placa giratoria que puede moverse hacia arriba y hacia abajo.

Los medios de transporte están formados por una unidad de sujeción de chip de inspección y un segundo mecanismo de movimiento (ninguno de los cuales se ilustra).

La unidad de sujeción de chip de inspección es para sujetar el chip 60 de inspección, y está fijada al segundo mecanismo de movimiento o configurada para poder retirarse. El segundo mecanismo de movimiento mueve la unidad de sujeción de chip de inspección para disponer el chip 60 de inspección sujeto por la unidad de sujeción de chip de inspección a posiciones apropiadas según se necesite tales como las posiciones 10a a 10e correspondientes a las unidades de medición respectivas que realizan las etapas individuales que forman la inspección. Los ejemplos del segundo mecanismo de movimiento incluyen un transportador y una etapa rotatoria. Sin embargo, no es necesario proporcionar el segundo mecanismo de movimiento en un caso de adoptar el modo no continuo para realizar las etapas respectivas que forman una inspección en la misma posición sin adoptar el modo continuo en el que puede realizarse una pluralidad de inspecciones de manera sustancialmente simultánea. Por ejemplo, también es posible configurar de tal manera que se omite el segundo mecanismo de movimiento y sólo se proporciona la unidad de sujeción de chip de inspección para sujetar el chip 60 de inspección. Además, incluso en un caso de adoptar el modo continuo, si no es necesario mover el chip 60 de inspección según el avance de la inspección, también es posible proporcionar una pluralidad de chips 60 de inspección correspondientes a las unidades de medición que realizan las etapas respectivas que forman una inspección y transferir el líquido tal como el reactivo en el chip 60 de inspección al chip 60 de inspección correspondiente a una siguiente unidad de medición mediante los medios de suministro de líquido y similares en vez de mover el chip 60 de inspección después de completarse la operación en una unidad de medición. También en este caso, puede omitirse el segundo mecanismo de movimiento y sólo se proporciona la unidad de sujeción de chip de inspección para sujetar cada chip 60 de inspección.

(Unidad aritmética de control)

La figura 7 es un diagrama de bloques de la unidad 50 aritmética de control. Tal como se ilustra en la figura 7, la unidad 50 aritmética de control está formada por una CPU 51, una unidad 52 de control de proyección de luz, una unidad 53 de control de accionamiento de suministro de líquido, una unidad 54 de control de movimiento de suministro de líquido, una unidad 55 de control de transporte, una unidad 56 de control de detección y una unidad 57 aritmética.

La CPU 51 controla toda la medición y permite que cada unidad de control o unidad aritmética que va a describirse a continuación funcione según se necesita. La unidad 52 de control de proyección de luz controla la unidad 20 de proyección de luz y aplica la luz de excitación a una posición predeterminada. La unidad 53 de control de accionamiento de suministro de líquido controla la unidad de pipeta de los medios de suministro de líquido de la unidad 30 de suministro/transporte de líquido, y aspira o descarga líquido predeterminado mediante una cantidad predeterminada. La unidad 54 de control de movimiento de suministro de líquido controla el primer mecanismo de movimiento de los medios de suministro de líquido de la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y dispone la boquilla en una posición predeterminada. La unidad 55 de control de transporte controla los medios de transporte de la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y dispone el chip de inspección en una posición apropiada según se necesita. La unidad 56 de control de detección controla la unidad 40 de detección y detecta la luz dispersada de plasmón o fluorescencia según se necesita. La unidad 57 aritmética especifica el ángulo de potenciación basándose

en la cantidad de luz de la luz dispersada de plasmón, realiza la medición cuantitativa tal como cálculo de concentración de la sustancia que va a detectarse basándose en la cantidad de luz de fluorescencia, y realiza otro procesamiento de corrección de datos y similares.

5 (Chip de inspección)

Las figuras 4A a 4C son diagramas esquemáticos que ilustran una estructura del chip 60 de inspección. La figura 4A es una vista en perspectiva del chip 60 de inspección. Tal como se ilustra en la figura 4A, el chip 60 de inspección está formado por el cuerpo 61 principal de pocillo y el elemento 62 de pared lateral. El cuerpo 61 principal de pocillo tiene una estructura de fondo capaz de alojar el líquido.

(Cuerpo principal de pocillo)

La figura 4B es una vista en perspectiva del cuerpo 61 principal de pocillo, y la figura 4C es una vista transparente en perspectiva del cuerpo 61 principal de pocillo. Tal como se ilustra en las figuras 4B y 4C, el cuerpo 61 principal de pocillo incluye la primera abertura 63 en un extremo, la segunda abertura 64 en la pared lateral adyacente al elemento 62 de pared lateral y una estructura 66 de superficie inferior en un extremo de superficie inferior opuesto al lado de la primera abertura 63. Además, el cuerpo 61 principal de pocillo es un cilindro sustancial en el que una pared exterior en el lado en el que está dispuesto el elemento 62 de pared lateral está esmerilado para ser una superficie plana según una anchura del elemento 62 de pared lateral y el extremo de superficie inferior está cerrado por la estructura 66 de superficie inferior. Un espacio en el cuerpo 61 principal de pocillo conectado a la primera abertura 63 y la segunda abertura 64 es una unidad 65 de alojamiento de líquido para alojar el líquido tal como el reactivo. Una forma del cuerpo 61 principal de pocillo no está limitada al cilindro y puede ser, por ejemplo, un tubo rectangular que tiene una sección transversal cuadrada o uno que tiene una sección transversal asimétrica. Especialmente, en un caso en el que el cuerpo 61 principal de pocillo tiene una forma verticalmente larga, un efecto de realizar simultáneamente una mejora adicional en la precisión de detección de la sustancia que va a detectarse y una agitación estable y eficiente resulta notable. Además, es suficiente con que una forma de la pared exterior del cuerpo 61 principal de pocillo en el lado en el que está dispuesto el elemento 62 de pared lateral pueda fijar el elemento 62 de pared lateral y esto no está limitado a la superficie plana.

El cuerpo 61 principal de pocillo está formado por un material transparente a la luz que tiene la longitud de onda de la luz 91 de excitación y luz que tiene la longitud de onda de la fluorescencia 93, y está formado, por ejemplo, por una resina o vidrio. Sin embargo, una parte del cuerpo 61 principal de pocillo puede estar formada por un material opaco frente a la luz que tiene la longitud de onda de la luz 91 de excitación y la luz que tiene la longitud de onda de la fluorescencia 93 siempre que no se interfiera con la medición mediante un método de inspección que va a describirse a continuación.

La estructura 66 de superficie inferior es una superficie curva en la que un extremo 66a de punta está inclinado hacia el elemento 62 de pared lateral. La figura 6 es un diagrama esquemático cuando se observa el chip 60 de inspección desde el lado de primera abertura 63. Tal como se ilustra en la figura 6, el extremo 66a de punta está ubicado, no en el centro de simetría c de la sección transversal del cuerpo 61 principal de pocillo, sino en una posición de extremo de punta x inclinada con respecto al centro de simetría c hacia el elemento 62 de pared lateral. La posición de extremo de punta x y el centro de gravedad del chip 60 de inspección en un estado de alojar el líquido tal como el reactivo (denominado simplemente a continuación en el presente documento "centro de gravedad del chip 60 de inspección") G2 están ubicados en el mismo eje en una dirección longitudinal del chip 60 de inspección. La figura 8 es un diagrama esquemático para ilustrar el movimiento circular del chip 60 de inspección instalado en un cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación. Una porción superior de la figura 8 ilustra una vista lateral del chip 60 de inspección instalado en el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación cuando se agita el líquido en el chip 60 de inspección. Una porción inferior de la figura 8 ilustra un diagrama esquemático cuando se observa el chip 60 de inspección desde el lado de primera abertura 63 cuando se agita el líquido en el chip 60 de inspección. Tal como se ilustra en la figura 8, dado que el chip 60 de inspección y el cuerpo 99 rotatorio están en contacto entre sí en el extremo 66a de punta, cuando el extremo 66a de punta está ubicado en el eje en la dirección longitudinal del chip 60 de inspección en el que está presente el centro de gravedad G2 del chip 60 de inspección, tal como se ilustra en la porción inferior de la figura 8, el centro de gravedad G2 del chip 60 de inspección y el extremo 66a de punta realizan el movimiento circular con la misma trayectoria de movimiento, y el chip 60 de inspección puede realizar un movimiento circular estable con el movimiento circular del cuerpo 99 rotatorio. Mientras tanto, en la porción inferior de la figura 8, por conveniencia de ilustración, el chip 60 de inspección se indica mediante una línea rectilínea, y las trayectorias de movimiento del centro de gravedad del chip 60 de inspección y el extremo 66a de punta se indican mediante líneas discontinuas.

Tal como se describió anteriormente, cuando el chip 60 de inspección puede realizar el movimiento circular estable, el chip 60 de inspección no se cae del dispositivo de agitación, de modo que se vuelve posible agitar de manera eficiente el líquido tal como el reactivo alojado en el chip 60 de inspección mediante el movimiento circular y suministrar de manera suficiente el líquido tal como el reactivo al sitio de reacción que va a describirse a continuación.

La estructura 66 de superficie inferior no está limitada a la superficie curva y puede ser, por ejemplo, una pirámide que tiene un extremo de punta en la posición de extremo de punta x o una superficie plana que tiene una protuberancia en la posición de extremo de punta x. Es decir, es suficiente con que la estructura 66 de superficie inferior esté configurada para estar en contacto con el cuerpo 99 rotatorio del dispositivo de agitación en la posición de extremo de punta x para recibir el movimiento circular. Además, desde el punto de vista de la estabilidad cuando está montada en el cuerpo 99 rotatorio, la estructura 66 de superficie inferior tiene preferiblemente la misma forma que la de la superficie del cuerpo 99 rotatorio que está en contacto.

Además, en esta realización, la posición de extremo de punta x y el centro de gravedad G2 del chip 60 de inspección están ubicados en el mismo eje en la dirección longitudinal del chip 60 de inspección, pero la posición de extremo de punta x no está limitada a lo mismo, y es suficiente con que esté inclinada hacia el elemento 62 de pared lateral a partir de la posición central (en esta realización, el centro de simetría c) de la sección transversal del cuerpo 61 principal de pocillo. Por ejemplo, debido al peso y similares del elemento 62 de pared lateral, algunas veces es imposible disponer la posición de extremo de punta x y el centro de gravedad G2 del chip 60 de inspección en el mismo eje en la dirección longitudinal del chip 60 de inspección debido a la estructura del chip 60 de inspección. En tal caso, no es necesario que la posición de extremo de punta x y el centro de gravedad G2 del chip 60 de inspección estén ubicados en el mismo eje en la dirección longitudinal del chip 60 de inspección y, si la posición de extremo de punta x está dispuesta para inclinarse hacia el elemento 62 de pared lateral, es posible obtener un efecto de hacer que el movimiento circular del chip 60 de inspección sea estable y agitar de manera eficiente el líquido tal como el reactivo alojado en el chip 60 de inspección.

Además, tal como se describió anteriormente, el centro de gravedad del chip 60 de inspección es exactamente el centro de gravedad del chip 60 de inspección en un estado de alojar el líquido tal como el reactivo, pero también es posible que el centro de gravedad del chip 60 de inspección sea el centro de gravedad del propio chip 60 de inspección por conveniencia de la fabricación y similares.

(Elemento de pared lateral)

La figura 5 es una vista en sección transversal a escala parcialmente ampliada de las inmediaciones de la segunda abertura 64 en una sección transversal en una dirección de altura (dirección vertical en la figura 4) del chip 60 de inspección, un diagrama esquemático que ilustra una estructura del elemento 62 de pared lateral. Tal como se ilustra en la figura 5, el elemento 62 de pared lateral está formado por el prisma 71, la película 75 metálica y la película 76 de captura, y la película 76 de captura está expuesta en la segunda abertura 64 para formar el sitio 77 de reacción. El elemento 62 de pared lateral está unido al cuerpo 61 principal de pocillo mediante una capa de unión no ilustrada de modo que la segunda abertura 64 puede cerrarse sin fugas del líquido tal como el reactivo alojado en el chip 60 de inspección. Sin embargo, el elemento 62 de pared lateral también puede unirse al cuerpo 61 principal de pocillo mediante soldadura por láser, soldadura por ultrasonidos, unión a presión usando un elemento de sujeción a modo de pinza o similares sin usar la capa de unión.

El prisma 71 es un elemento óptico realizado de un material dieléctrico transparente a la luz 91 de excitación y no tiene una pequeña característica de birrefringencia. El material del prisma 71 incluye la resina y el vidrio y es preferiblemente la resina que tiene un índice de refracción de 1,4 a 1,6 y poca birrefringencia.

La figura 6 es un diagrama esquemático del chip 60 de inspección tal como se observa desde el lado de la primera abertura 63, ilustrando el diagrama esquemático la luz incidente sobre el chip 60 de inspección y la luz emitida a partir del chip 60 de inspección. Tal como se ilustra en la figura 6, el prisma 71 es un cuerpo columnar, una superficie inferior del cual tiene una forma trapezoidal en la que una superficie correspondiente a una parte inferior de la forma trapezoidal es la superficie 73 reflectante, una superficie correspondiente a una pata es una superficie 72 de incidencia, y una superficie correspondiente a la otra pata es una superficie 74 de emisión de luz. La luz 91 de excitación emitida a partir de la unidad 20 de proyección de luz incide sobre la superficie 72 de incidencia. El prisma 71 está configurado de tal manera que la luz que pasa a través de la superficie 72 de incidencia para entrar en el prisma 71 se refleja por la superficie 73 reflectante, y la luz 92 reflejada, reflejada por la superficie 73 reflectante, pasa a través de la superficie 74 de emisión para emitirse fuera del prisma 71. Sin embargo, la forma del prisma 71 no está limitada al cuerpo columnar que tiene la superficie inferior trapezoidal y puede ser, por ejemplo, un prisma triangular o un semicilindro. Además, es preferible que la superficie 73 reflectante sea una superficie plana.

Además, en un caso en el que la fuente de luz de la luz 91 de excitación es un diodo de láser (LD), cuando la luz 91 de excitación vuelve al LD, se perturba un estado excitado del LD, y la longitud de onda y la salida de la luz 91 de excitación fluctúan, de modo que la superficie 72 de incidencia está formada de manera que la luz 91 de excitación no vuelve a la unidad 20 de proyección de luz, y un ángulo con la superficie 73 reflectante se establece de modo que la luz 91 de excitación no incide de manera perpendicular en la superficie 72 de incidencia. En esta realización, el ángulo entre la superficie 72 de incidencia y la superficie 73 reflectante y el ángulo entre la superficie 73 reflectante y la superficie 74 de emisión son ambos de aproximadamente 80 grados.

La película 75 metálica está formada en la superficie 73 reflectante del prisma 71. Un material de la película 75 metálica no está especialmente limitado siempre que sea un metal capaz de provocar la resonancia de plasmón

superficial. Los ejemplos del material de la película 75 metálica incluyen oro, plata, cobre, aluminio y aleaciones de los mismos. Un método de formación de la película 75 metálica no está especialmente limitado. Los ejemplos del método de formación de la película 75 metálica incluyen bombardeo catódico, deposición en fase de vapor y revestimiento. Aunque el grosor de la película 75 metálica no está especialmente limitado, está preferiblemente dentro de un intervalo de 30 a 70 nm.

La película 76 de captura es una región en la que el primer cuerpo de captura que se une específicamente a la sustancia que va a detectarse está inmovilizado sobre la película 75 metálica. El tipo del primer cuerpo de captura no está especialmente limitado siempre que pueda unirse específicamente a la sustancia que va a detectarse. Los ejemplos del primer cuerpo de captura incluyen un anticuerpo (anticuerpo primario) capaz de unirse específicamente a la sustancia que va a detectarse o un fragmento del mismo, un ácido nucleico, una enzima y similares.

El sitio 77 de reacción es una región de la película 76 de captura expuesta a la unidad 65 de alojamiento de líquido del cuerpo 61 principal de pocillo en la segunda abertura 64. En el sitio 77 de reacción, el primer cuerpo de captura que está inmovilizado sobre la película 75 metálica y forma la película 76 de captura se une específicamente a la sustancia que va a detectarse presente en la muestra para capturar de manera selectiva la sustancia que va a detectarse. Desde el punto de vista de la precisión de detección, es preferible que la superficie en la que está formado el sitio 77 de reacción, es decir, la superficie de la región de la película 75 metálica correspondiente al sitio 77 de reacción en esta realización, sea una superficie plana. También es posible aplicar una capa de protección para mantener una capacidad de captura del primer cuerpo de captura durante un tiempo prolongado en el sitio 77 de reacción.

El tamaño del sitio 77 de reacción no está especialmente limitado. En un caso en el que la película 76 de captura tiene un tamaño de este tipo para cerrar la segunda abertura 64, el tamaño del sitio 77 de reacción está definido por la segunda abertura 64. Como resultado, el tamaño del sitio 77 de reacción puede ajustarse fácilmente con un alto grado de precisión. Por otro lado, en un caso en el que la película 76 de captura es más pequeña que la segunda abertura 64, el tamaño de la película 76 de captura pasa a ser directamente el tamaño del sitio 77 de reacción.

Además, es preferible que el sitio 77 de reacción esté dispuesto en una posición alejada de la superficie inferior en el lado de estructura 66 de superficie inferior del cuerpo 61 principal de pocillo. Como resultado, el líquido tal como el reactivo en la unidad 65 de alojamiento de líquido puede suministrarse al sitio 77 de reacción para realizar la reacción de manera eficiente. Además, cuando se detecta la fluorescencia 93, es posible prevenir que se reduzca la precisión de detección mediante ruido provocado por la superficie inferior en el lado de estructura 66 de superficie inferior del cuerpo 61 principal de pocillo.

(Funcionamiento del sistema de inspección bioquímica)

La figura 9 es un diagrama de flujo para ilustrar el funcionamiento del sistema de inspección bioquímica A. El funcionamiento del sistema de inspección bioquímica A se describe con referencia a la figura 9.

En primer lugar, se realiza la preparación para la medición (etapa S10). Específicamente, mediante control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 30 de suministro/transporte de líquido mueve un chip 60 de inspección objetivo hasta la posición 10a del sistema de inspección bioquímica A (véase la figura 3) y monta el chip 60 de inspección en el cuerpo rotatorio del dispositivo de agitación correspondiente a la posición 10a. Después, se suministra la disolución de limpieza al chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido, y se limpia el interior de la unidad 65 de alojamiento de líquido mientras que la unidad 10 de vibración agita el líquido en el chip 60 de inspección. En ese momento, en un caso en el que la capa de protección para mantener la capacidad de captura del primer cuerpo de captura durante un tiempo prolongado se aplica sobre el sitio 77 de reacción, también se retira la capa de protección. Después de eso, se recupera la disolución de limpieza en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y se suministra de nuevo la disolución de tampón de medición al interior del chip 60 de inspección.

A continuación, se irradia el chip 60 de inspección con la luz de excitación y se realizan la medición de potenciación para especificar el ángulo de potenciación y la medición de valor de blanco óptico para medir un valor de blanco óptico (etapa S20). Específicamente, mediante el control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 30 de suministro/transporte de líquido dispone el chip 60 de inspección objetivo en la posición 10b (véase la figura 3) del sistema de inspección bioquímica A, y la unidad 10 de proyección de luz irradia la región de la superficie 73 reflectante correspondiente al sitio 77 de reacción del chip 60 de inspección con la luz 91 de excitación mientras barre el ángulo de incidencia α . Al mismo tiempo, la unidad 40 de detección detecta la luz 94 dispersada de plasmón emitida al interior del chip 60 de inspección a partir de la película 75 metálica irradiada con la luz 91 de excitación. La unidad 50 aritmética de control obtiene datos incluyendo una relación entre el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación y la intensidad de la luz 94 dispersada de plasmón, especifica el ángulo de incidencia α cuando la intensidad de la luz 94 dispersada de plasmón se vuelve máxima como ángulo de potenciación basándose en los datos, y establece el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación al ángulo de potenciación. Además, se determina que el ángulo de potenciación es del orden de aproximadamente 0,1 grados.

Después de eso, mediante el control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 10 de proyección de luz irradia la región de la superficie 73 reflectante correspondiente al sitio 77 de reacción del chip 60 de inspección con la luz 91 de excitación al ángulo de incidencia α establecido al ángulo de potenciación. Al mismo tiempo, la unidad 40 de detección detecta la cantidad de luz de la misma longitud de onda que la de la fluorescencia 93. La unidad 50 aritmética de control registra la cantidad de luz de la luz medida por la unidad 40 de detección como el valor de blanco óptico.

Después de eso, se recupera la disolución de tampón de medición en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido, y se suministra de nuevo una muestra que va a medirse al interior del chip 60 de inspección. Mientras tanto, como muestra que va a medirse, puede usarse una muestra recogida directamente de un sujeto de inspección, o puede usarse una muestra obtenida diluyendo la muestra directamente recogida del sujeto de inspección con la disolución de dilución de muestra.

A continuación, se realiza una reacción primaria para permitir que la sustancia que va a detectarse presente en la muestra se una al primer cuerpo de captura expuesto en el sitio 77 de reacción (etapa S30). Específicamente, mediante control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 30 de suministro/transporte de líquido mueve el chip 60 de inspección objetivo a la posición 10c (véase la figura 3) del sistema de inspección bioquímica A y monta el chip 60 de inspección en el cuerpo rotatorio del dispositivo de agitación correspondiente a la posición 10c. Después, la unidad 10 de vibración agita el líquido en el chip 60 de inspección. En ese momento, la sustancia que va a detectarse presente en la muestra se une específicamente al primer cuerpo de captura expuesto en el sitio 77 de reacción, de modo que se captura por el primer cuerpo de captura y permanece en el sitio 77 de reacción.

Después de transcurrir un tiempo suficiente para la reacción, con el fin de limpiar el interior del chip 60 de inspección, se recupera la muestra que va a medirse en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y se suministra de nuevo la disolución de limpieza al interior del chip 60 de inspección. En ese momento, dado que el líquido en el chip 60 de inspección se agita de manera continua mediante la unidad 10 de vibración, se retiran la sustancia que va a detectarse, impurezas y similares que se adsorben de manera no específica en el chip 60 de inspección.

Después de eso, se recupera la disolución de limpieza en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y se suministra de nuevo la disolución de marcaje al interior del chip 60 de inspección.

A continuación, se realiza una reacción secundaria para asignar el marcador fluorescente a la sustancia que va a detectarse capturada por el primer cuerpo de captura (etapa S40). Específicamente, mediante control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 30 de suministro/transporte de líquido mueve el chip 60 de inspección objetivo a la posición 10d (véase la figura 3) del sistema de inspección bioquímica A y monta el chip 60 de inspección en el cuerpo rotatorio del dispositivo de agitación correspondiente a la posición 10d. Después, la unidad 10 de vibración agita el líquido en el chip 60 de inspección. El segundo cuerpo de captura marcado con fluorescencia está presente en la disolución de marcaje y el segundo cuerpo de captura se une específicamente a la sustancia que va a detectarse en un sitio diferente de un sitio de la sustancia que va a detectarse que se une específicamente al primer cuerpo de captura, de modo que la sustancia que va a detectarse se marca indirectamente con la fluorescencia mediante unión específica al segundo cuerpo de captura. Mientras tanto, el tipo del segundo cuerpo de captura no está especialmente limitado siempre que pueda unirse específicamente a la sustancia que va a detectarse en el sitio diferente del sitio de la sustancia que va a detectarse que se une específicamente al primer cuerpo de captura. Por ejemplo, el segundo cuerpo de captura puede ser una biomolécula específica para la sustancia que va a detectarse o un fragmento de la misma. Además, el segundo cuerpo de captura puede estar formado por una molécula o puede ser un complejo formado mediante unión de dos o más moléculas.

Después de transcurrir un tiempo suficiente para la reacción, con el fin de limpiar el interior del chip 60 de inspección, se recupera la disolución de marcaje en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y se suministra de nuevo la disolución de limpieza al interior del chip 60 de inspección. En ese momento, dado que el líquido en el chip 60 de inspección se agita de manera continua mediante la unidad 10 de vibración, se retiran el segundo cuerpo de captura, impurezas y similares que se adsorben de manera no específica en el chip 60 de inspección.

Después de eso, se recupera la disolución de limpieza en el chip 60 de inspección mediante la unidad 30 de suministro/transporte de líquido y se suministra de nuevo la disolución de tampón de medición al interior del chip 60 de inspección.

A continuación, se realiza la medición de valor de fluorescencia para medir el valor de fluorescencia a partir de la sustancia que va a detectarse marcada con la fluorescencia (etapa S50). Específicamente, mediante el control de la unidad 50 aritmética de control, la unidad 30 de suministro/transporte de líquido dispone el chip 60 de inspección objetivo en la posición 10e (véase la figura 3) del sistema de inspección bioquímica A, y la unidad 10 de proyección de luz irradia la región de la superficie 73 reflectante correspondiente al sitio 77 de reacción del chip 60 de inspección con la luz 91 de excitación al ángulo de incidencia α establecido al ángulo de potenciación. Al mismo

tiempo, la unidad 40 de detección detecta la cantidad de luz de la misma longitud de onda que la de la fluorescencia 93. La unidad 50 aritmética de control registra la cantidad de luz de la luz medida mediante la unidad 40 de detección como valor de fluorescencia. En ese momento, cuando el nivel de líquido del líquido (disolución de tampón de medición) en la unidad 65 de alojamiento de líquido está cerca de la posición del sitio 77 de reacción, también puede detectarse la fluorescencia reflejada o refractada por la superficie líquida mediante la unidad 40 de detección, de modo que, desde el punto de vista de la precisión de detección, el sitio 77 de reacción está preferiblemente ubicado por debajo del nivel de líquido del líquido (disolución de tampón de medición) en la unidad 65 de alojamiento de líquido y en una posición alejada del nivel de líquido. Por tanto, la disolución de tampón de medición en esta etapa puede suministrarse en una cantidad mayor que la del líquido usado en otras etapas.

Después de eso, se dispone el chip 60 de inspección mediante el control de la unidad 50 aritmética de control, y la unidad 50 aritmética de control resta el valor de blanco óptico obtenido en la etapa S20 del valor de fluorescencia obtenido para calcular un valor de señal correlacionado con la cantidad de la sustancia que va a detectarse. La unidad 50 aritmética de control también puede convertir adicionalmente el valor de señal en la cantidad, concentración y similares de la sustancia que va a detectarse basándose en una curva de calibración creada por adelantado.

Después de eso, termina la inspección. En las etapas anteriormente descritas, el sistema de inspección bioquímica A puede medir la presencia o cantidad de la sustancia que va a detectarse en la muestra.

Mientras tanto, en la etapa S20 descrita anteriormente, el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación se establece al ángulo de potenciación, pero el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación puede establecerse al ángulo de resonancia en lugar del ángulo de potenciación. En este caso, en la etapa S20, la unidad 10 de proyección de luz irradia la región de la superficie 73 reflectante correspondiente al sitio 77 de reacción del chip 60 de inspección con la luz 91 de excitación mientras se barre el ángulo de incidencia α . Al mismo tiempo, la unidad 40 de detección detecta la cantidad de luz de la luz 92 reflejada. La unidad 50 aritmética de control obtiene datos incluyendo la relación entre el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación y la cantidad de luz de la luz 92 reflejada, especifica el ángulo de incidencia α cuando la cantidad de luz de la luz 92 reflejada se vuelve mínimo como ángulo de resonancia basándose en los datos y establece el ángulo de incidencia α de la luz 91 de excitación como ángulo de resonancia.

Lista de signos de referencia

10	Unidad de vibración
10a, 10b, 10c, 10d, 10e	Posición
20	Unidad de proyección de luz
30	Unidad de suministro/transporte de líquido
40	Unidad de detección
50	Unidad aritmética de control
51	CPU
52	Unidad de control de proyección de luz
53	Unidad de control de accionamiento de suministro de líquido
54	Unidad de control de movimiento de suministro de líquido
55	Unidad de control de transporte
56	Unidad de control de detección
57	Unidad aritmética
60, 60a, 60b, 60c, 60d, 60e, 60x, 60y	Chip de inspección
61	Cuerpo principal de pocillo
62	Elemento de pared lateral

ES 2 947 300 T3

	63	Primera abertura
	64	Segunda abertura
5	65	Unidad de alojamiento de líquido
	66	Estructura de superficie inferior
	66a, 66b	Extremo de punta
10	71	Prisma
	72	Superficie de incidencia
15	73	Superficie reflectante
	74	Superficie de emisión
	75	Película metálica
20	76	Película de captura
	77	Sitio de reacción
25	91	Luz de excitación
	92	Luz reflejada
	93	Fluorescencia
30	94	Luz dispersada de plasmón
	99	Cuerpo rotatorio
35	A	Sistema de inspección bioquímica
	c	Centro de simetría
	x	Posición de extremo de punta
40	G1, G2	Centro de gravedad
	α	Ángulo de incidencia

REIVINDICACIONES

1. Chip de inspección que comprende:
- 5 un cuerpo (61) principal de pocillo que tiene un extremo de superficie inferior y que está configurado para alojar un líquido de muestra; y
- un elemento (62) de pared lateral dispuesto en una superficie lateral del cuerpo (61) principal de pocillo,
- 10 en el que el extremo de superficie inferior del cuerpo (61) principal de pocillo incluye una estructura (66) de superficie inferior, que tiene un extremo (66a) de punta configurado para ponerse en contacto con un elemento (99) rotatorio en una posición (x) inclinada con respecto a una línea central del cuerpo (61) principal de pocillo hacia el elemento (62) de pared lateral para agitar el líquido de muestra mediante movimiento circular del extremo de superficie inferior;
- 15 en el que el elemento (62) de pared lateral incluye un prisma (71), una película (75) metálica prevista sobre una superficie (73) reflectante de luz del prisma (71), y una película (76) de captura que comprende un cuerpo de captura inmovilizado sobre la película metálica, uniéndose el cuerpo de captura específicamente a una sustancia que va a detectarse en el líquido de muestra; y
- 20 una pared lateral del cuerpo (61) principal de pocillo incluye un orificio (64) pasante, en el que el elemento (62) de pared lateral está dispuesto en la superficie exterior de la pared lateral de tal manera que la película (76) de captura está expuesta al líquido de muestra a través del orificio pasante.
- 25 2. Chip de inspección según la reivindicación 1,
- en el que la estructura (66) de superficie inferior está formada de tal manera que una posición en contacto con el elemento (99) rotatorio está presente en un eje en el que está presente un centro de gravedad de un chip de inspección completo, siendo el eje paralelo con la línea central.
- 30 3. Chip de inspección según la reivindicación 1 ó 2,
- en el que una forma de la estructura (66) de superficie inferior es una superficie curvada.
- 35 4. Chip de inspección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
- en el que el cuerpo (61) principal de pocillo tiene una forma verticalmente larga.
- 40 5. Chip de inspección según la reivindicación 4,
- en el que el cuerpo (61) principal de pocillo tiene una forma tubular en la que el extremo de superficie inferior está cerrado por la estructura (66a) de superficie inferior.
- 45 6. Chip de inspección según la reivindicación 5,
- en el que el cuerpo (61) principal de pocillo es un cilindro.
7. Sistema de inspección que comprende:
- 50 un chip (60) de inspección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una fuente de luz configurada para emitir luz (91) de excitación a una superficie (72) de incidencia del prisma (71) del chip de inspección;
- 55 una unidad (40) de detección configurada para medir luz (93) de fluorescencia y/o luz (94) dispersada de plasmón superficial emitida tras la excitación evanescente del líquido de muestra mediante la luz de excitación; y
- un dispositivo de agitación que incluye el elemento (99) rotatorio.
- 60 8. Sistema de inspección según la reivindicación 7, que comprende además:
- una unidad de transporte para transportar el chip de inspección,
- 65 en el que la unidad de transporte está configurada para transportar el chip de inspección y para disponer el chip de inspección en una posición predeterminada según el avance de la inspección.

FIG. 1

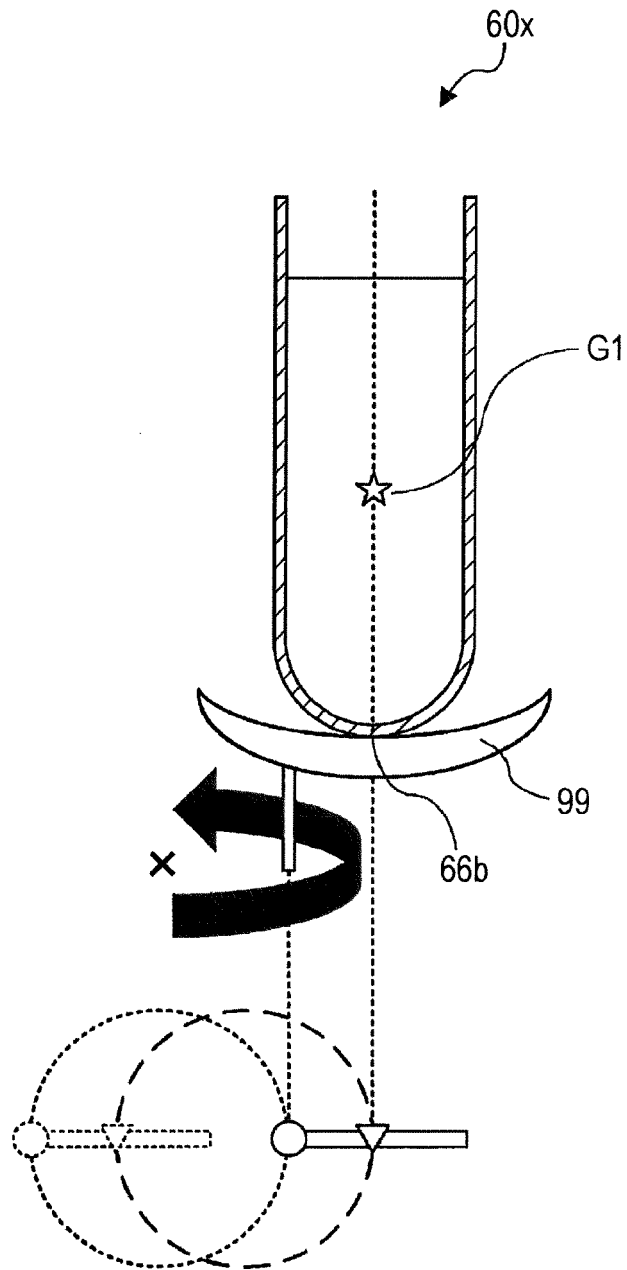


FIG. 2

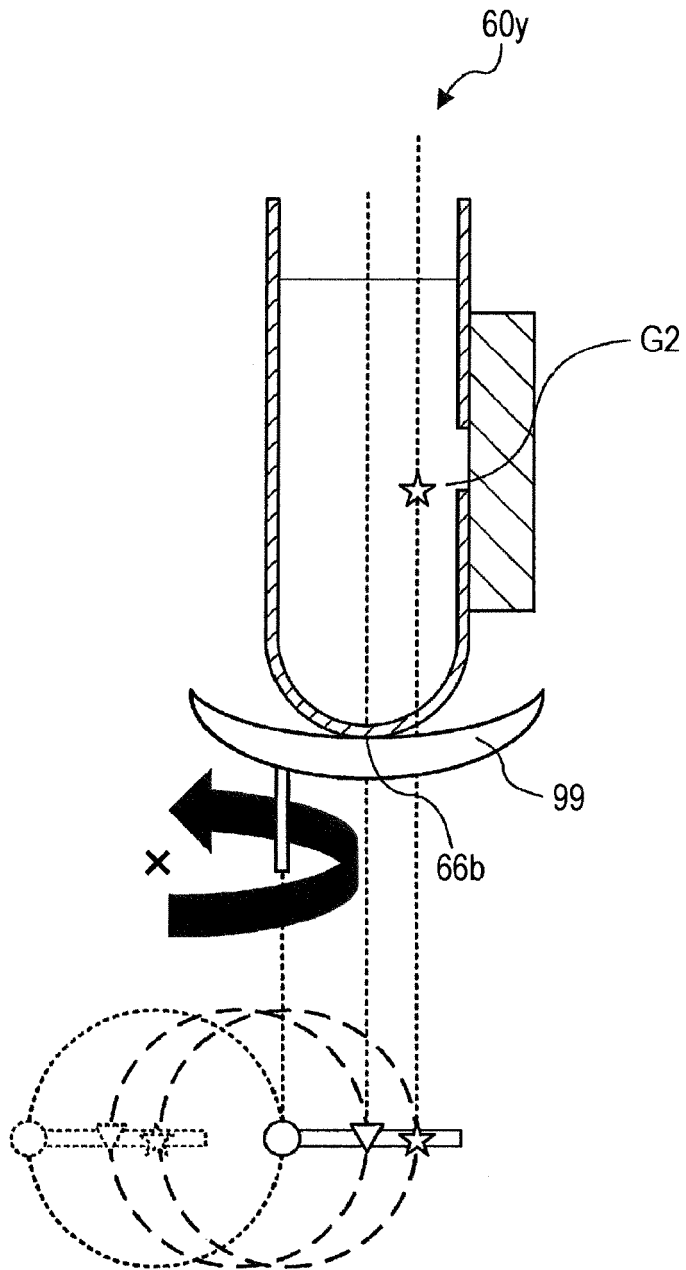
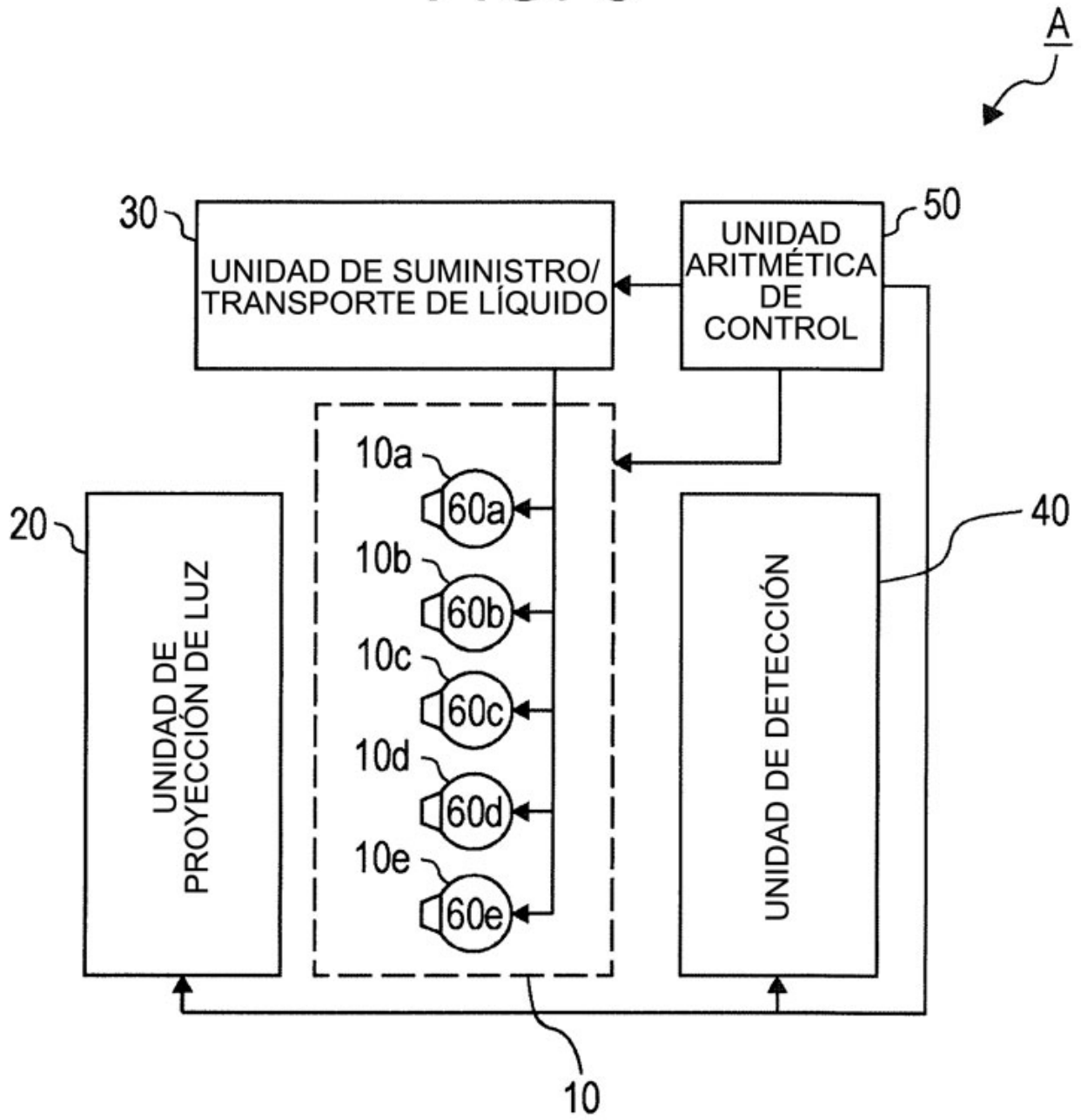


FIG. 3



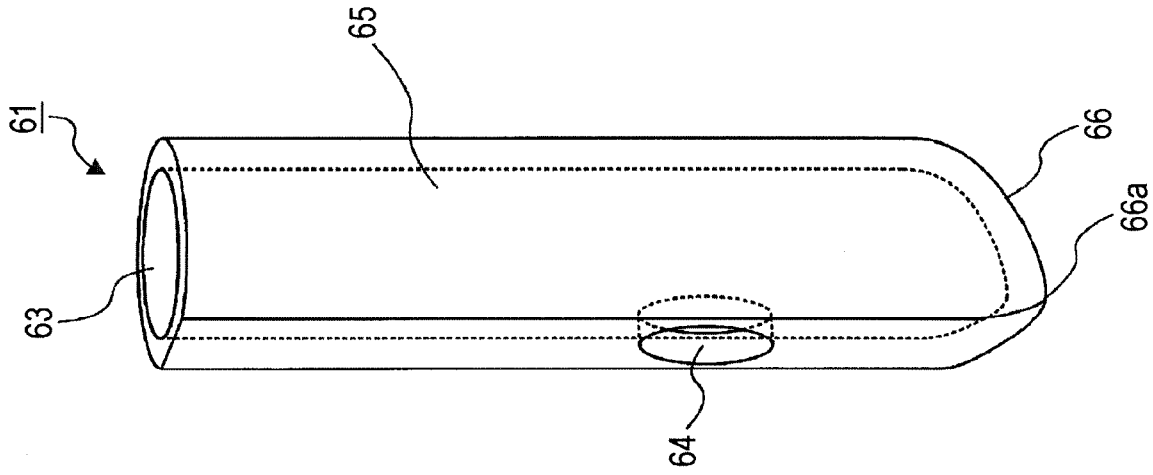


FIG. 4C

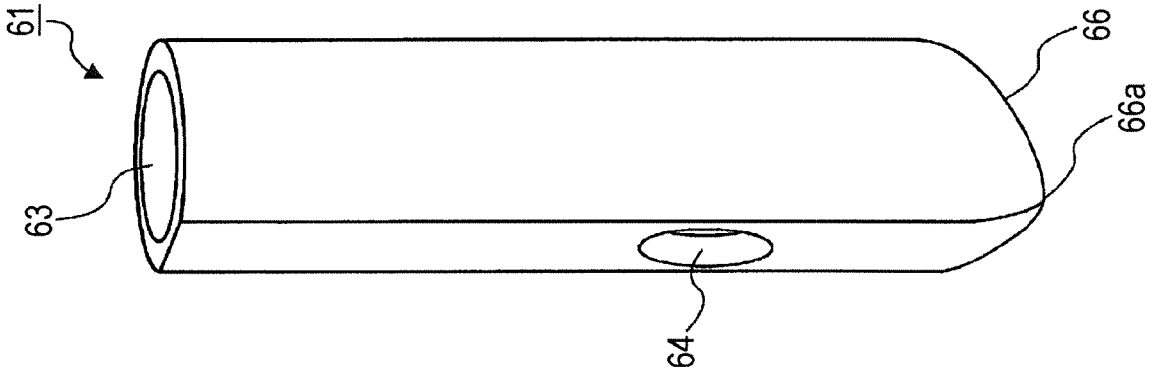


FIG. 4B

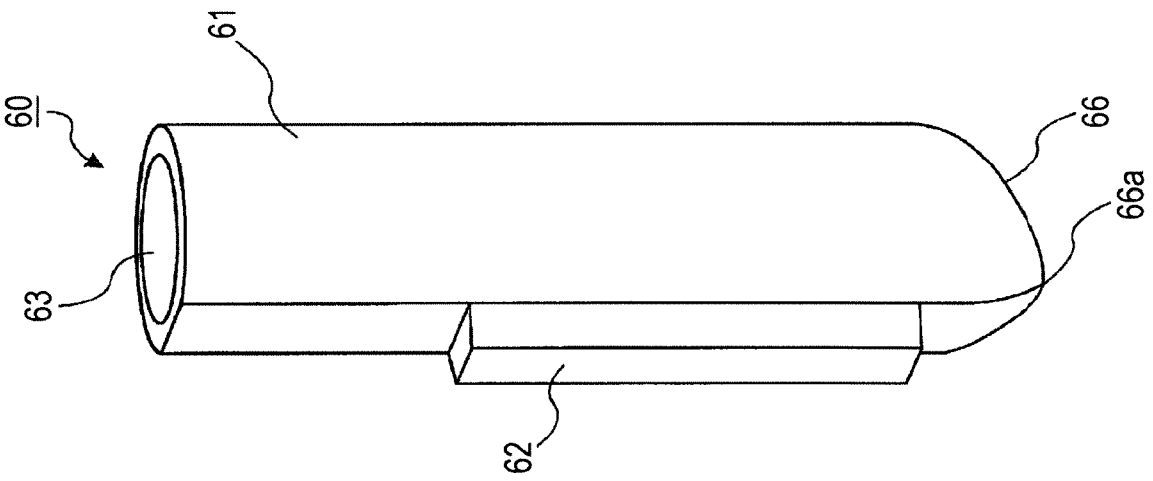


FIG. 4A

FIG. 5

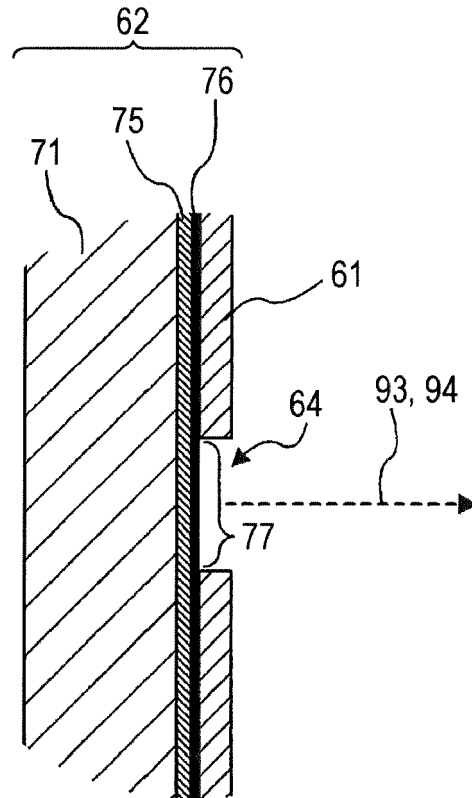


FIG. 6

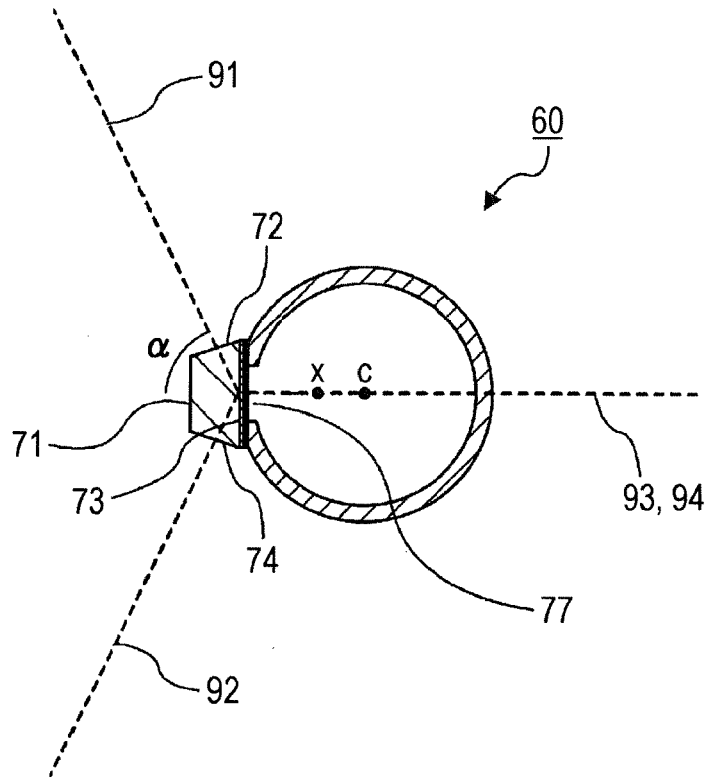


FIG. 7

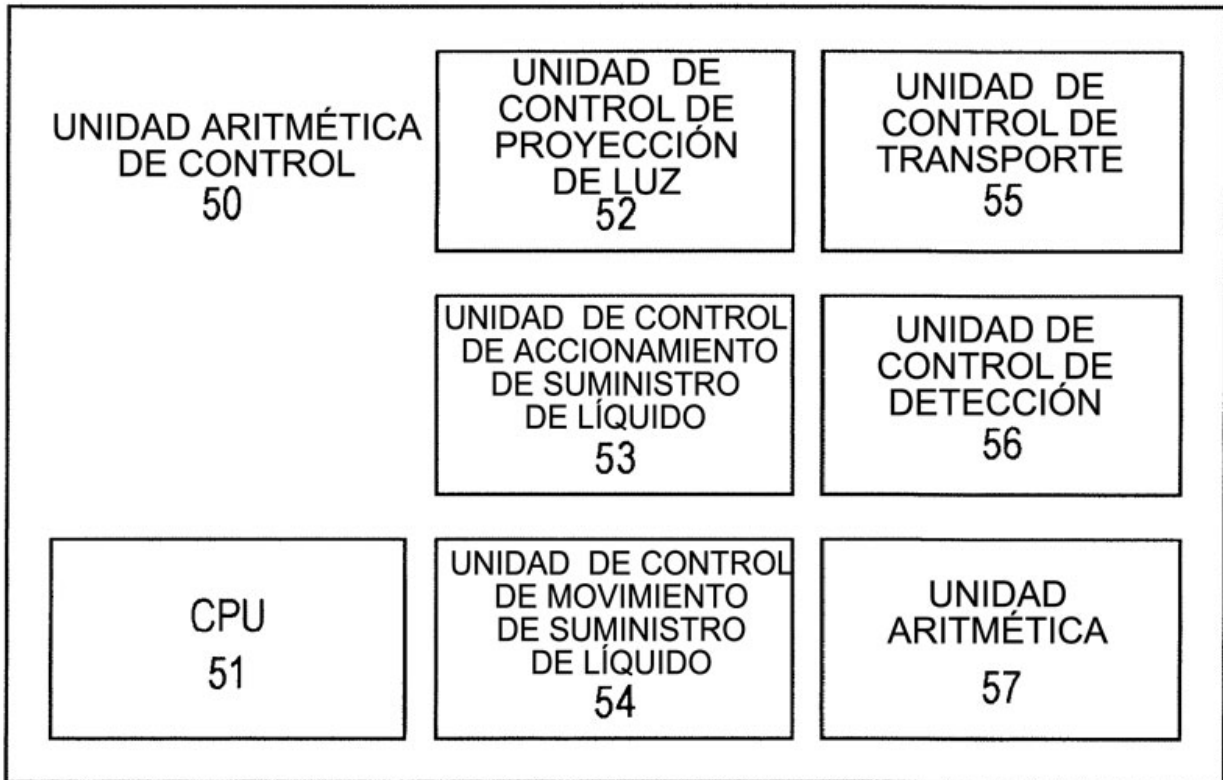


FIG. 8

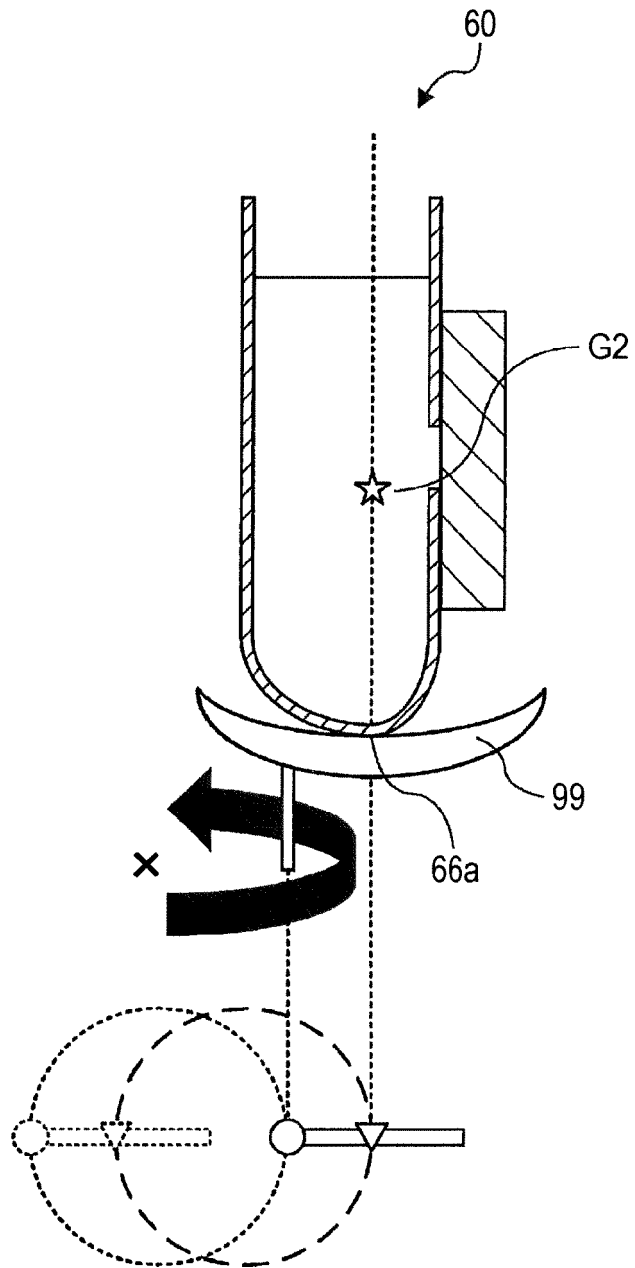


FIG. 9

