

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 638**

51 Int. Cl.:

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 21/41 (2006.01)

G01N 21/552 (2014.01)

G01N 21/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2018** **PCT/JP2018/023895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019** **WO19064754**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2018** **E 18862564 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3674694**

54 Título: **Método de análisis y dispositivo de análisis**

30 Prioridad:

26.09.2017 JP 2017184914

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

21.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NODA TETSUYA;
MAJIMA MASANAO y
SHOUJI YUUYA

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 973 638 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

Método de análisis y dispositivo de análisis

5 Campo técnico

La presente invención expuesta en el juego de reivindicaciones adjunto está dirigida a un método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial (SPR) y a un dispositivo de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial.

10 Antecedentes de la técnica

Si puede detectarse cuantitativamente una cantidad muy pequeña de la sustancia que va a detectarse con alta sensibilidad en la medición para detectar sustancias biológicas tales como proteínas y ADN, es posible conocer inmediatamente el estado de un paciente y proporcionarle un tratamiento. Por este motivo, existe una demanda de un método de análisis y un dispositivo de análisis para detectar cuantitativamente la luz débil derivada de una cantidad muy pequeña de sustancia que va a detectarse, con alta sensibilidad. El método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial (espectroscopía de fluorescencia mejorada en campo de plasmón superficial (SPFS)) se conoce como método para detectar una sustancia que va a detectarse con alta sensibilidad (véase, por ejemplo, el documento de patentes 1).

En SPFS se usa un prisma con una película metálica dispuesta sobre una superficie predeterminada. Luego, cuando la película metálica se irradia con luz de excitación desde una unidad de irradiación de luz de excitación a través del prisma en un ángulo en el que se produce resonancia de plasmón superficial, puede generarse luz de campo localizado (campo eléctrico mejorado) en la superficie de la película metálica. Esta luz de campo localizado excita una sustancia fluorescente que marca una sustancia que va a detectarse capturada en la película metálica. Por tanto, es posible detectar la presencia de la sustancia que va a detectarse o la cantidad de la misma detectando la fluorescencia emitida por la sustancia fluorescente.

30 Lista de referencias

Documentos de patentes

Documento de patentes 1: documento WO 2015/064704 A

El documento WO 2017/082089 A1 divulga un dispositivo de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial que incluye un chip de análisis y un medio de irradiación que emite luz incidente para detectar una cantidad de una sustancia que va a medirse usando el dispositivo de análisis, irradiando el chip de análisis que contiene la sustancia que va a medirse con la luz incidente y detectando la luz fluorescente emitida desde el chip de análisis.

Sumario de la invención

45 Problema técnico

Por cierto, un chip sensor que va a usarse para SPFS se almacena generalmente refrigerado en un paquete individual. Luego, en el caso de la medición, un usuario extrae el chip sensor de un refrigerador por adelantado, abre el paquete individual después de que la temperatura del chip sensor vuelve a la temperatura ambiente (temperatura normal) y coloca el chip sensor en una estación de transporte. En este caso, existe el problema de que si el chip sensor se abre antes de volver a la temperatura ambiente, se forma condensación o una neblina sobre el chip sensor debido a una diferencia de temperatura o humedad entre el interior del refrigerador y la sala, lo que da como resultado la detección de un resultado de medición anómalo.

Además, existe la posibilidad de que incluso en el caso en que el chip sensor se abre después de volver normalmente a la temperatura ambiente, puede detectarse un resultado de medición anómalo si el chip sensor se ensucia o araña como resultado, por ejemplo, de un contacto accidental con la mano del usuario.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial y un dispositivo de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial que puedan impedir fácilmente que se detecte un resultado de medición anómalo.

Solución al problema

Para resolver los problemas descritos anteriormente, la presente invención incluye un método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Para resolver los problemas descritos anteriormente, la presente invención incluye un dispositivo de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se proporcionan un método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial y un dispositivo de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial que pueden impedir fácilmente que se detecte un resultado de medición anómalo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama que ilustra esquemáticamente una configuración de un dispositivo de SPFS según una realización.

La figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento operativo del dispositivo de SPFS según la realización.

La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas en una etapa de detección de posición/detección de anomalía (etapa S120) ilustrada en la figura 2.

La figura 4 es un diagrama esquemático para describir la relación entre la información de posición de un chip de análisis y la cantidad de luz reflejada incidente sobre un primer sensor de recepción de luz en la etapa de detección de posición/detección de anomalía (etapa S120).

La figura 5 es un gráfico que ilustra ejemplos del resultado de la detección de luz reflejada por el primer sensor de recepción de luz.

La figura 6 es una vista en sección transversal de otro ejemplo de un chip de análisis.

La figura 7 es un diagrama esquemático para describir una etapa de colocar el chip de análisis en una posición de medición.

La figura 8 es un diagrama esquemático para describir una etapa de colocar el chip de análisis en la posición de medición.

Descripción de realizaciones

Se describirá a continuación un dispositivo de análisis según una realización, con referencia a los dibujos, tomando como ejemplo un dispositivo de SPFS que detecta una sustancia que va a detectarse, contenida en una disolución de muestra usando el método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial. La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra una configuración de un dispositivo 100 de SPFS (dispositivo de análisis) según una realización de la presente invención. Tal como se ilustra en la figura 1, el dispositivo 100 de SPFS incluye una unidad 110 de irradiación de luz de excitación (parte de irradiación), una unidad 120 de detección de luz de excitación (parte de detección), una unidad 130 de detección de fluorescencia, una unidad 140 de alimentación de líquido, una unidad 150 de transporte (parte de transporte), y una parte 160 de procesamiento de control (parte de determinación de anomalía). El dispositivo 100 de SPFS se usa con un chip 10 de análisis fijado a un soporte 154 de chip de la unidad 150 de transporte. Por tanto, en primer lugar se describirá el chip 10 de análisis y luego se describirá cada elemento constituyente del dispositivo 100 de SPFS.

(Configuración del chip de detección)

El chip 10 de análisis incluye un prisma 20, una película 30 metálica y una tapa 40 de trayectoria de flujo. El prisma 20 tiene una superficie 21 incidente, una superficie 22 de formación de película y una superficie 23 de salida. La película 30 metálica se forma sobre la superficie 22 de formación de película. La tapa 40 de trayectoria de flujo se dispone sobre la superficie 22 de formación de película o la película 30 metálica. Generalmente, el chip 10 de análisis se reemplaza para cada análisis. El chip 10 de análisis es preferiblemente una estructura formada por lados que tienen, cada uno, una longitud de varios milímetros a varios centímetros. Mientras tanto, el chip 10 de análisis puede ser una estructura más pequeña o una estructura más grande no incluida en la categoría de "chip".

El prisma 20 se compone de un dieléctrico que es transparente a la luz de excitación (luz de detección) α . El prisma 20 tiene la superficie 21 incidente, la superficie 22 de formación de película y la superficie 23 de salida. La superficie 21 incidente hace que la mayor parte de la luz de excitación α procedente de la unidad 110 de irradiación de luz de excitación entre en el prisma 20, y refleja una parte de la luz de excitación α procedente de la unidad 110 de irradiación de luz de excitación. La razón (reflectancia) de la cantidad de luz de excitación α reflejada por la superficie 21 incidente (también denominada a continuación en el presente documento "luz reflejada β ") con

respecto a la luz de excitación α procedente de la unidad 110 de irradiación de luz de excitación se determina según el índice de refracción del prisma 20, el índice de refracción del gas alrededor del prisma 20, y el ángulo de incidencia de la luz de excitación α con respecto a la superficie 21 incidente.

Generalmente, el prisma 20 está rodeado de aire. Por tanto, la reflectancia es sustancialmente constante siempre que el prisma 20 esté compuesto por el mismo material y la luz de excitación α incida sobre el prisma 20 con el mismo ángulo de incidencia. Por ejemplo, en el caso en que el material del prisma 20 sea una resina que tiene un índice de refracción de 1,4 a 1,6, la reflectancia es aproximadamente del 4,2 %. La película 30 metálica se dispone sobre la superficie 22 de formación de película. La luz de excitación α que ha entrado en el prisma 20 se refleja desde la superficie posterior de la película 30 metálica. Más específicamente, la luz de excitación α se refleja por una superficie de contacto (superficie 22 de formación de película) entre el prisma 20 y la película 30 metálica. La luz de excitación α reflejada por la película 30 metálica se emite desde la superficie 23 de salida hacia el exterior del prisma 20.

La forma del prisma 20 no está particularmente limitada. En la presente realización, el prisma 20 tiene forma de columna rectangular con un fondo trapezoidal. Una superficie correspondiente a una base del trapecioide es la superficie 22 de formación de película. Una superficie correspondiente a una pata es la superficie 21 incidente, y una superficie correspondiente a la otra pata es la superficie 23 de salida. El trapecioide que sirve de fondo es preferiblemente un trapecioide isósceles. Como resultado, la superficie 21 incidente y la superficie 23 de salida son simétricas, de modo que es menos probable que la componente de onda S de la luz de excitación α permanezca en el prisma 20.

La superficie 21 incidente está formada de tal manera que la luz de excitación α no vuelve a la unidad 110 de irradiación de luz de excitación. En el caso en que la fuente luminosa de la luz de excitación α sea un diodo láser (también denominado a continuación en el presente documento "LD"), si la luz de excitación α vuelve al LD, se altera el estado de excitación del LD y varían la longitud de onda y la emisión de la luz de excitación α . Por tanto, el ángulo de la superficie 21 incidente se establece de tal manera que la luz de excitación α no incida en perpendicular sobre la superficie 21 incidente en un alcance de exploración centrado en un ángulo de potenciación ideal. En este caso, el "ángulo de potenciación" se refiere a un ángulo de incidencia en el que la cantidad de luz de dispersión (a la que se hace referencia más adelante en el presente documento como "luz de dispersión de plasmón") δ se maximiza en el caso de explorar el ángulo de incidencia de la luz de excitación α con respecto a la película 30 metálica. La luz de dispersión δ tiene la misma longitud de onda que la luz de excitación α y se emite hacia arriba desde el chip 10 de análisis. En la presente realización, el ángulo entre la superficie 21 incidente y la superficie 22 de formación de película y el ángulo entre la superficie 22 de formación de película y la superficie 23 de salida son ambos de aproximadamente 80°.

Obsérvese que el ángulo de potenciación (y un ángulo de resonancia extremadamente cercano al mismo) está determinado básicamente por el diseño del chip 10 de análisis. Los factores de diseño incluyen el índice de refracción del prisma 20, el índice de refracción de la película 30 metálica, el grosor de la película 30 metálica, el coeficiente de extinción de la película 30 metálica, la longitud de onda de la luz de excitación α , y similares. El ángulo de potenciación y el ángulo de resonancia cambian dependiendo de la sustancia que va a detectarse inmovilizada sobre la película 30 metálica. Sin embargo, la cantidad de cambio es menor que unos pocos grados. En este caso, el "ángulo de resonancia" se refiere a un ángulo de incidencia en el que la cantidad de luz reflejada (no ilustrada) reflejada por la superficie 22 de formación de película y emitida desde la superficie 23 de salida se minimiza en el caso de explorar el ángulo de incidencia de la luz de excitación α con respecto a la película 30 metálica.

El prisma 20 tiene considerables propiedades de birrefringencia. Los ejemplos del material del prisma 20 incluyen resina y vidrio. Los ejemplos de resina que forma el prisma 20 incluyen poli(metacrilato de metilo) (PMMA), policarbonato (PC) y polímero a base de cicloolefina. El material del prisma 20 es preferiblemente una resina que tiene un índice de refracción de 1,4 a 1,6 y una pequeña birrefringencia.

La película 30 metálica se dispone sobre la superficie 22 de formación de película del prisma 20. Como resultado, se produce una interacción (resonancia de plasmón superficial) entre un fotón de la luz de excitación α que incide sobre la superficie 22 de formación de película en condiciones de reflexión total y un electrón libre en la película 30 metálica. De este modo, puede generarse luz de campo localizado sobre la superficie de la película 30 metálica.

Siempre que la película 30 metálica esté compuesta por un metal que pueda provocar resonancia de plasmón superficial, el material de la película 30 metálica no está particularmente limitado. Los ejemplos del material de la película 30 metálica incluyen oro, plata, cobre, aluminio, y aleaciones de los mismos. En la presente realización, la película 30 metálica es una película delgada de oro. El método para formar la película 30 metálica no está particularmente limitado. Los ejemplos del método para formar la película 30 metálica incluyen pulverización catódica, deposición en fase de vapor y enchapado. El grosor de la película 30 metálica no está particularmente limitado, pero está preferiblemente en el intervalo de 30 a 70 nm.

Además, aunque no se ilustra en la figura 1, un cuerpo de captura para capturar una sustancia que va a detectarse está inmovilizado en una cara de la película 30 metálica que no está orientada hacia el prisma 20 (la superficie de la película 30 metálica). Es posible detectar selectivamente la sustancia que va a detectarse inmovilizando el cuerpo de captura. En la presente realización, el cuerpo de captura está inmovilizado uniformemente en una región predeterminada (campo de reacción) sobre la película 30 metálica. El tipo de cuerpo de captura no está particularmente limitado siempre que el cuerpo de captura pueda capturar la sustancia que va a detectarse. En la presente realización, el cuerpo de captura es un anticuerpo o un fragmento del mismo que puede unirse específicamente a la sustancia que va a detectarse. En el campo de la reacción, se realizan reacciones tales como la unión del cuerpo de captura y la sustancia que va a detectarse (reacción primaria) y el marcaje con fluorescencia de la sustancia que va a detectarse (reacción secundaria).

La tapa 40 de trayectoria de flujo se dispone sobre la película 30 metálica. En el caso en que la película 30 metálica se forme sólo en una parte de la superficie 22 de formación de película del prisma 20, la tapa 40 de trayectoria de flujo puede estar dispuesta sobre la superficie 22 de formación de película. Se forma un surco de trayectoria de flujo en la superficie posterior de la tapa 40 de trayectoria de flujo. Por tanto, la tapa 40 de trayectoria de flujo, junto con la película 30 metálica (y el prisma 20), forma una trayectoria 41 de flujo a través de la que fluye líquido. El cuerpo de captura inmovilizado sobre la película 30 metálica queda expuesto en la trayectoria 41 de flujo. Ambos extremos de la trayectoria 41 de flujo están conectados a una entrada y una salida (no ilustradas) formadas en la superficie superior de la tapa 40 de trayectoria de flujo, respectivamente. Cuando se inyecta líquido en la trayectoria 41 de flujo, el líquido entra en contacto con el cuerpo de captura.

La tapa 40 de trayectoria de flujo está se compone preferiblemente de un material que es transparente a la luz (fluorescencia γ y luz de dispersión de plasmón δ) emitida desde la película 30 metálica. Los ejemplos del material de la tapa 40 de trayectoria de flujo incluyen resina. Siempre que la tapa 40 de trayectoria de flujo sea transparente a estos tipos de luz, la otra parte de la tapa 40 de trayectoria de flujo puede estar formada por un material opaco. La tapa 40 de trayectoria de flujo se une a la película 30 metálica o al prisma 20 mediante, por ejemplo, adhesión usando una cinta de doble cara, un adhesivo, o similar, soldadura láser, soldadura ultrasónica o unión por presión usando un elemento de abrazadera.

El tipo de líquido que fluirá a través de trayectoria 41 de flujo no está particularmente limitado. Los ejemplos de los tipos de líquido incluyen una muestra que contiene una sustancia que va a detectarse, una disolución de marcaje con fluorescencia que contiene una sustancia fluorescente y una disolución tampón. No existen limitaciones particulares sobre el tipo de muestra y el tipo de sustancia que va a detectarse. Los ejemplos de muestras incluyen líquidos corporales tales como sangre, suero, plasma, orina, mucosidad nasal, saliva y semen, y disoluciones diluidas de los mismos. Los ejemplos de sustancias que van a detectarse incluyen ácidos nucleicos (tales como ADN y ARN), proteínas (tales como polipéptidos y oligopéptidos), aminoácidos, glúcidos, lípidos, y moléculas modificadoras de los mismos.

Tal como se ilustra en la figura 1, la mayor parte de la luz de excitación α entra en el prisma 20 desde la superficie 21 incidente. En este momento, una parte de la luz de excitación α se refleja por la superficie 21 incidente para convertirse en la luz reflejada β . La luz de excitación α que ha entrado en el prisma 20 incide sobre la película 30 metálica en un ángulo de reflexión total (un ángulo en el que se produce la resonancia de plasmón superficial). Es posible generar luz de campo localizado (también denominada generalmente "luz evanescente" o "luz de campo cercano") sobre la película 30 metálica irradiando así la película 30 metálica con la luz de excitación α en un ángulo en el que se produce resonancia de plasmón superficial. Esta luz de campo localizado excita una sustancia fluorescente que marca la sustancia que va a detectarse presente en la película 30 metálica, de modo que se emite fluorescencia γ . El dispositivo 100 de SPFS detecta la presencia o cantidad de la sustancia que va a detectarse detectando la cantidad de luz (intensidad) de la fluorescencia γ emitida por la sustancia fluorescente. Además, tal como se describe más adelante con detalle, el dispositivo 100 de SPFS puede detectar una anomalía en el chip 10 de análisis mientras ajusta la posición del chip 10 de análisis, detectando la cantidad (intensidad) de la luz reflejada β .

(Configuración del dispositivo de SPFS)

A continuación, se describirá cada elemento constituyente del dispositivo 100 de SPFS. Tal como se describió anteriormente, el dispositivo 100 de SPFS (dispositivo de análisis) incluye la unidad 110 de irradiación de luz de excitación (parte de irradiación), la unidad 120 de detección de luz de excitación (parte de detección), la unidad 130 de detección de fluorescencia, la unidad 140 de alimentación de líquido, la unidad 150 de transporte (parte de transporte), y la parte 160 de procesamiento de control (parte de determinación de anomalía).

La unidad 110 de irradiación de luz de excitación aplica la luz de excitación α al chip 10 de análisis sostenido por el soporte 154 de chip. Durante la detección de la fluorescencia γ , la unidad 110 de irradiación de luz de excitación emite sólo ondas P para la película 30 metálica hacia la superficie 21 incidente de tal manera que las ondas P inciden sobre la película 30 metálica en un ángulo en el que se produce resonancia de plasmón superficial. En este caso, la "luz de excitación" se refiere a la luz que excita directa o indirectamente una sustancia fluorescente. Por

ejemplo, la luz de excitación α es luz que genera luz de campo localizado, que excita la sustancia fluorescente, sobre la superficie de la película 30 metálica cuando se aplica a la película 30 metálica a través del prisma 20 en un ángulo en el que se produce resonancia de plasmón superficial. En el dispositivo 100 de SPFS según la presente realización, también se usa la luz de excitación α para situar el chip 10 de análisis y detectar una anomalía.

La unidad 110 de irradiación de luz de excitación incluye una configuración para emitir la luz de excitación α hacia el prisma 20 y una configuración para explorar el ángulo de incidencia de la luz de excitación α con respecto a la superficie posterior de la película 30 metálica. En la presente realización, la unidad 110 de irradiación de luz de excitación incluye una unidad 111 de fuente luminosa, un mecanismo 112 de ajuste de ángulo y una parte 113 de control de fuente luminosa.

La unidad 111 de fuente luminosa emite la luz de excitación colimada α que tiene una longitud de onda y una cantidad de luz (intensidad) constantes, de tal manera que la forma de un punto de irradiación sobre la superficie posterior de la película 30 metálica es sustancialmente circular. La unidad 111 de fuente luminosa incluye, por ejemplo, una fuente luminosa de la luz de excitación α , un sistema óptico de conformación de haz y un mecanismo de ajuste de temperatura (no todos ilustrados).

El tipo de fuente luminosa no está particularmente limitado. Sin embargo, la fuente luminosa es preferiblemente una fuente luminosa de alta potencia desde el punto de vista de usar, como segundo sensor 137 de recepción de luz, un fotodetector que no tenga alta sensibilidad, tal como un fotodiodo (PD). En la presente realización, la fuente luminosa es un diodo láser (LD). Otros ejemplos de fuentes luminosas incluyen diodos emisores de luz, lámparas de mercurio y otras fuentes de luz láser. En el caso en que la luz emitida desde la fuente luminosa no es un haz, la luz emitida desde la fuente luminosa se convierte en un haz mediante una lente, un espejo, una rendija, o similar. Además, en el caso en que la luz emitida desde la fuente luminosa no es luz monocromática, la luz emitida desde la fuente luminosa se convierte en luz monocromática mediante una rejilla de difracción, o similar. Además, en el caso en que la luz emitida desde la fuente luminosa no es luz polarizada linealmente, la luz emitida desde la fuente luminosa se convierte en luz polarizada linealmente mediante un polarizador, o similar.

El sistema óptico de conformación del haz incluye, por ejemplo, un colimador, un filtro de paso de banda, un filtro de polarización lineal, una placa de media onda, una rendija y un medio de ampliación tipo zoom. El sistema óptico de conformación de haz puede incluir todos estos elementos o algunos de estos elementos.

El colimador colima la luz de excitación α emitida desde la fuente luminosa.

El filtro de paso de banda convierte la luz de excitación α emitida desde la fuente luminosa en luz de banda estrecha que tiene sólo la longitud de onda central. Esto se debe a que la luz de excitación α procedente de la fuente luminosa tiene cierta anchura de distribución de longitud de onda.

El filtro de polarización lineal convierte la luz de excitación α emitida por la fuente luminosa en luz completamente polarizada linealmente. La placa de media onda ajusta la dirección de polarización de la luz de excitación α de tal manera que la componente de onda P incide sobre la película 30 metálica.

La rendija y el medio de ampliación de tipo zoom ajustan el diámetro de haz, la forma de contorno, y similares de la luz de excitación α de tal manera que la forma del punto de irradiación sobre la superficie posterior de la película 30 metálica se convierta en un círculo de un tamaño predeterminado.

El mecanismo de ajuste de temperatura es, por ejemplo, un calentador o un elemento Peltier. La longitud de onda y la energía de la luz emitida por la fuente luminosa pueden variar dependiendo de la temperatura. Por tanto, el mecanismo de ajuste de temperatura mantiene constante la temperatura de la fuente luminosa para controlar la longitud de onda y la energía de la luz emitida desde la fuente luminosa de tal manera que la longitud de onda y la energía de la misma se mantengan constantes.

El mecanismo 112 de ajuste de ángulo ajusta el ángulo en el que la luz de excitación α incide sobre la película 30 metálica (la superficie de contacto (superficie 22 de formación de película) entre el prisma 20 y la película 30 metálica). El mecanismo 112 de ajuste de ángulo hace rotar relativamente el eje óptico de la luz de excitación α y el soporte 154 de chip para aplicar la luz de excitación α hacia una posición predeterminada sobre la película 30 metálica a través del prisma 20 en un ángulo de incidencia predeterminado.

Por ejemplo, el mecanismo 112 de ajuste de ángulo hace rotar la unidad 111 de fuente luminosa alrededor de un eje (un eje perpendicular a la superficie del papel de la figura 1) ortogonal al eje óptico de la luz de excitación α . En este momento, la posición del eje de rotación se establece de tal manera que la posición del punto de irradiación sobre la película 30 metálica apenas cambie incluso cuando se explora el ángulo de incidencia. La posición del centro de rotación se establece en las proximidades de la intersección de los ejes ópticos de dos haces de la luz de excitación α en ambos extremos del alcance de exploración del ángulo de incidencia (entre una posición de irradiación sobre la superficie 22 de formación de película y la superficie 21 incidente). Como resultado, puede minimizarse un cambio

en la posición de irradiación.

Tal como se describió anteriormente, el ángulo de potenciación se refiere a un ángulo en el que puede lograrse la cantidad máxima de la luz de dispersión de plasmón δ , entre los ángulos en los que la luz de excitación α incide sobre la película 30 metálica. Es posible detectar la fluorescencia γ de alta intensidad estableciendo el ángulo de incidencia de la luz de excitación α en el ángulo de potenciación o en un ángulo cercano al mismo. Obsérvese que las condiciones básicas de incidencia de la luz de excitación α están determinadas, por ejemplo, por el material y la forma del prisma 20 del chip 10 de análisis, el grosor de la película 30 metálica y el índice de refracción del líquido en la trayectoria del flujo. Mientras tanto, las condiciones de incidencia óptimas varían ligeramente dependiendo, por ejemplo, del tipo y la cantidad de una sustancia fluorescente en la trayectoria del flujo y de un error en la forma del prisma 20. Por tanto, se prefiere obtener un ángulo de potenciación óptimo para cada medición. En la presente realización, un ángulo de salida adecuado de la luz de excitación α con respecto a la línea normal (línea recta en la dirección del eje z en la figura 1) de la película 30 metálica es de aproximadamente 70°.

La parte 113 de control de fuente luminosa controla diversos dispositivos incluidos en la unidad 111 de fuente luminosa para controlar la emisión de luz (luz de excitación α) emitida desde la unidad 111 de fuente luminosa. La parte 113 de control de fuente luminosa incluye, por ejemplo, un ordenador o microordenador conocido que incluye un dispositivo aritmético, un dispositivo de control, un dispositivo de almacenamiento, un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida.

La unidad 120 de detección de luz de excitación detecta la luz reflejada β debido a la irradiación del chip 10 de análisis con la luz de excitación α , para situar el chip 10 de análisis y detectar una anomalía en la unidad 110 de irradiación de luz de excitación al realizar la medición óptica (por ejemplo, detección de un ángulo de potenciación, medición de un valor de blanco óptico y detección de la fluorescencia γ).

Preferiblemente, la unidad 120 de detección de luz de excitación detecta la luz reflejada β para situar el chip 10 de análisis y detectar una anomalía en la unidad 110 de irradiación de luz de excitación antes de realizar la primera medición óptica. En muchos casos, se realiza la detección de un ángulo de potenciación como primera medición óptica. Por tanto, se prefiere detectar la luz reflejada β antes de la detección del ángulo de potenciación. En el caso en que no se realiza la detección de un ángulo de potenciación, se detecta la luz reflejada β antes de la medición de un valor de blanco óptico. En el caso en que no se realiza ni la detección de un ángulo de potenciación ni la medición de un valor de blanco óptico, se detecta la luz reflejada β antes de la detección de la fluorescencia γ .

La detección de la luz reflejada β para detectar una anomalía en la unidad 110 de irradiación de luz de excitación puede realizarse de manera simultánea a o por separado de la detección de la luz reflejada β para situar el chip 10 de análisis. En la presente realización, la detección de la luz reflejada β para detectar una anomalía en la unidad 110 de irradiación de luz de excitación se realiza de manera simultánea a la detección de la luz reflejada β para situar el chip 10 de análisis.

La unidad 120 de detección de luz de excitación incluye un primer sensor 121 de recepción de luz y una primera parte 122 de control de sensor.

El primer sensor 121 de recepción de luz detecta la luz reflejada β de la luz de excitación α . El tipo del primer sensor 121 de recepción de luz no está particularmente limitado siempre que pueda detectarse la luz reflejada β de la luz de excitación α . Por ejemplo, el primer sensor 121 de recepción de luz es un fotodiodo (PD) o un dispositivo sensor de posición (PSD). El tamaño de la superficie de recepción de luz del primer sensor 121 de recepción de luz es preferiblemente mayor que el diámetro de haz de la luz de excitación α . Por ejemplo, en el caso en que el diámetro de haz de la luz de excitación α es aproximadamente de 1 a 1,5 mm, la longitud de un lado de la superficie de recepción de luz del primer sensor 121 de recepción de luz es preferiblemente de 3 mm o más.

El primer sensor 121 de recepción de luz se dispone en una posición en la que incide la luz reflejada β de la luz de excitación α . En la presente realización, el primer sensor 121 de recepción de luz se dispone en una posición en la que incide la luz β reflejada desde la superficie 21 incidente. Preferiblemente, el primer sensor 121 de recepción de luz se dispone en una posición en la que incide la luz reflejada β de la luz de excitación α , que se emite en el mismo ángulo que cuando se detecta la fluorescencia γ o en un ángulo cercano al mismo. La posición de irradiación (dirección de irradiación) de la luz de excitación α cambia ligeramente debido a un cambio en el ángulo de incidencia. Por tanto, resulta posible aumentar adicionalmente la precisión de posicionamiento durante la detección de la fluorescencia γ estableciendo el ángulo de incidencia de la luz de excitación α que va a usarse en el momento de situar el chip 10 de análisis en el mismo ángulo que cuando se detecta la fluorescencia γ , o en un ángulo cercano al mismo. En la presente realización, cuando el ángulo de salida de la luz de excitación α con respecto a la línea normal (línea recta en la dirección del eje z en la figura 1) de la película 30 metálica es de aproximadamente 70°, la luz reflejada β desde la superficie 21 incidente avanza casi en horizontal en la dirección de movimiento de una estación de transporte (dirección del eje x en la figura 1). Por tanto, el primer sensor 121 de recepción de luz se

dispone en una posición en la que incide la luz reflejada β que se desplaza en la dirección horizontal (véase la figura 4C).

La primera parte 122 de control de sensor controla, por ejemplo, la detección de un valor de salida del primer sensor 121 de recepción de luz, la gestión de la sensibilidad del primer sensor 121 de recepción de luz basándose en el valor de salida detectado, y un cambio de la sensibilidad del primer sensor 121 de recepción de luz para adquirir un valor de salida apropiado. La primera parte 122 de control de sensor incluye, por ejemplo, un ordenador o microordenador conocido que incluye un dispositivo aritmético, un dispositivo de control, un dispositivo de almacenamiento, un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida.

La unidad 130 de detección de fluorescencia detecta la fluorescencia γ debida a la irradiación de la película 30 metálica con la luz de excitación α . Además, según sea necesario, la unidad 130 de detección de fluorescencia también detecta la luz de dispersión de plasmón δ debida a la irradiación de la película 30 metálica con la luz de excitación α . La unidad 130 de detección de fluorescencia incluye, por ejemplo, una unidad 131 de recepción de luz, un mecanismo 132 de cambio de posición y una segunda parte 133 de control de sensor.

La unidad 131 de recepción de luz se dispone en la dirección normal de la película 30 metálica del chip 10 de análisis (dirección del eje z en la figura 1). La unidad 131 de recepción de luz incluye una primera lente 134, un filtro 135 óptico, una segunda lente 136 y el segundo sensor 137 de recepción de luz.

La primera lente 134 es, por ejemplo, una lente condensadora y condensa la luz emitida desde la película 30 metálica. La segunda lente 136 es, por ejemplo, una lente de formación de imágenes y hace que la luz condensada por la primera lente 134 forme una imagen en la superficie de recepción de luz del segundo sensor 137 de recepción de luz. Una trayectoria óptica entre ambas lentes es una trayectoria óptica sustancialmente paralela.

El filtro 135 óptico se dispone entre la primera lente 134 y la segunda lente 136. Durante la detección de fluorescencia, el filtro 135 óptico transmite sólo la componente de fluorescencia de la luz incidente sobre el filtro 135 óptico para eliminar una componente de luz de excitación (luz de dispersión de plasmón δ). Como resultado, es posible guiar sólo la componente de fluorescencia hasta el segundo sensor 137 de recepción de luz para detectar la fluorescencia γ con una alta relación señal-ruido. Los ejemplos de los tipos de filtro 135 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. Los ejemplos del filtro 135 óptico incluyen un filtro que incluye una película multicapa que refleja una componente de luz predeterminado y un filtro de vidrio de color que absorbe una componente de luz predeterminada.

El segundo sensor 137 de recepción de luz detecta la fluorescencia γ y la luz de dispersión de plasmón δ emitida desde el chip 10 de análisis. Los ejemplos del segundo sensor 137 de recepción de luz incluyen un fotodiodo (PD), un tubo fotomultiplicador (PMT) y un fotodiodo de avalancha (APD).

El mecanismo 132 de cambio de posición cambia la posición del filtro 135 óptico a una posición dentro o fuera de la trayectoria óptica en la unidad 131 de recepción de luz. Específicamente, cuando el segundo sensor 137 de recepción de luz detecta la fluorescencia γ , el filtro 135 óptico se dispone en la trayectoria óptica de la unidad 131 de recepción de luz, y cuando el segundo sensor 137 de recepción de luz detecta la luz de dispersión de plasmón δ , el filtro 135 óptico se dispone en el exterior de la trayectoria óptica de la unidad 131 de recepción de luz. El mecanismo 132 de cambio de posición incluye, por ejemplo, una unidad de accionamiento en rotación y un mecanismo conocido (tal como una plataforma giratoria o un engranaje de cremallera) que mueve el filtro 135 óptico en la dirección horizontal mediante el uso de un movimiento rotatorio.

La segunda parte 133 de control de sensor controla, por ejemplo, la detección de un valor de salida del segundo sensor 137 de recepción de luz, la gestión de la sensibilidad del segundo sensor 137 de recepción de luz basándose en el valor de salida detectado, y un cambio de la sensibilidad del segundo sensor 137 de recepción de luz para adquirir un valor de salida apropiado. La segunda parte 133 de control de sensor incluye, por ejemplo, un ordenador o microordenador conocido que incluye un dispositivo aritmético, un dispositivo de control, un dispositivo de almacenamiento, un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida.

La unidad 140 de alimentación de líquido suministra una disolución de muestra, una disolución de marcaje, un líquido de limpieza, y similares a la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis fijado al soporte 154 de chip. La unidad 140 de alimentación de líquido incluye una bomba 141 de jeringa, una boquilla 146 de pipeta, una punta 145 de pipeta y un mecanismo 143 de accionamiento de bomba de alimentación de líquido.

La unidad 140 de alimentación de líquido se usa con la punta 145 de pipeta fijada a la punta de la boquilla 146 de pipeta. Si puede sustituirse la punta 145 de pipeta, no es necesario lavar la punta 145 de pipeta y puede impedirse la contaminación con impurezas.

La bomba 141 de jeringa incluye una jeringa 142 y un émbolo 144 que puede tener un movimiento alternativo en la jeringa 142. Como resultado del movimiento alternativo del émbolo 144, se aspira y descarga líquido

cuantitativamente.

El mecanismo 143 de accionamiento de bomba de alimentación de líquido incluye un dispositivo de accionamiento para la bomba 141 de jeringa y un dispositivo móvil para la boquilla 146 de pipeta a la que se ha fijado la punta 145 de pipeta. El dispositivo de accionamiento para la bomba 141 de jeringa es un dispositivo para producir un movimiento alternativo del émbolo 144 e incluye, por ejemplo, un motor paso a paso. El dispositivo de accionamiento que incluye el motor paso a paso permite la gestión de la cantidad de alimentación de líquido y la velocidad de alimentación de líquido de la bomba 141 de jeringa. Por tanto, el dispositivo de accionamiento que incluye el motor paso a paso se prefiere desde el punto de vista de gestionar la cantidad de líquido residual en el chip 10 de análisis. Por ejemplo, el dispositivo móvil para la boquilla 146 de pipeta mueve libremente la boquilla 146 de pipeta en dos direcciones, es decir, la dirección axial de la boquilla 146 de pipeta (por ejemplo, una dirección vertical) y una dirección que cruza la dirección axial (por ejemplo, una dirección horizontal). El dispositivo móvil para la boquilla 146 de pipeta incluye, por ejemplo, un brazo robótico, una estación biaxial o una plataforma giratoria que puede moverse hacia arriba y hacia abajo.

La unidad 140 de alimentación de líquido incluye además preferiblemente un dispositivo para detectar la posición de la punta de la jeringa 142, desde el punto de vista de realizar ajustes para mantener constante la altura de la jeringa 142 con relación al chip 10 de análisis y gestionar la cantidad de líquido residual en el chip 10 de análisis de tal manera que la cantidad de líquido residual se mantenga constante.

La unidad 140 de alimentación de líquido aspira diversos líquidos de un chip 147 de líquidos químicos y suministra los líquidos a la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis. En este momento, el émbolo 144 se mueve para hacer que el líquido tenga un movimiento alternativo en la trayectoria 41 de flujo en el chip 10 de análisis, de modo que se agite el líquido en la trayectoria 41 de flujo. Como resultado, es posible lograr, por ejemplo, una concentración uniforme del líquido y fomentar una reacción (por ejemplo, una reacción antígeno-anticuerpo) en la trayectoria 41 de flujo. Desde el punto de vista de realizar tal operación, el chip 10 de análisis y la punta 145 de pipeta están diseñados preferiblemente de tal manera que la entrada del chip 10 de análisis esté protegida por una película multicapa, y que la entrada pueda sellarse cuando la punta 145 de pipeta penetre en la película multicapa.

El líquido en la trayectoria 41 de flujo se aspira de nuevo mediante la bomba 141 de jeringa y se descarga al chip 147 de líquidos químicos, o similar. La repetición de estas operaciones permite que se realicen reacciones, lavados, y similares con diversos líquidos, de modo que una sustancia que va a detectarse marcada con una sustancia fluorescente pueda disponerse en el campo de reacción en la trayectoria 41 de flujo.

La unidad 150 de transporte transporta el chip 10 de análisis hasta una posición de instalación, una posición de medición o una posición de alimentación de líquido, y fija el chip 10 de análisis a la misma. En este caso, la "posición de instalación" se refiere a una posición en la que el chip 10 de análisis se instala en el dispositivo 100 de SPFS (más específicamente, el soporte 154 de chip). En este caso, la "posición de medición" se refiere a una posición en la que la unidad 130 de detección de fluorescencia detecta la fluorescencia γ que se genera cuando la unidad 110 de irradiación de luz de excitación irradia el chip 10 de análisis con la luz de excitación α . Además, la "posición de alimentación de líquido" se refiere a una posición en la que la unidad 140 de alimentación de líquido suministra un líquido a la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis o retira un líquido en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis.

La unidad 150 de transporte incluye una estación 152 de transporte y el soporte 154 de chip.

La estación 152 de transporte mueve el soporte 154 de chip en un sentido (dirección del eje x en la figura 1) y en un sentido opuesto al mismo. La estación 152 de transporte se acciona, por ejemplo, por un motor paso a paso.

El soporte 154 de chip se fija a la estación 152 de transporte y sostiene el chip 10 de análisis de manera desmontable. El soporte 154 de chip tiene una forma que permite sostener el chip 10 de análisis sin obstruir la trayectoria óptica de la luz tal como la luz de excitación α , la luz reflejada β y la fluorescencia γ . Por ejemplo, el soporte 154 de chip está dotado de una abertura a través de la que pasan estos tipos de luz.

Una unidad 70 de control de temperatura sopla aire caliente sobre el chip 10 de análisis, y controla la temperatura del chip 10 de análisis y la temperatura ambiental del chip 10 de análisis, para realizar el control de temperatura de tal manera que se mantiene constante la temperatura en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis. Es posible controlar la cantidad de calor liberado desde el chip 10 de análisis y controlar de manera más estable la temperatura en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis, controlando la temperatura ambiental del chip 10 de análisis así como la temperatura del chip 10 de análisis. Además, la unidad 70 de control de temperatura también puede soplar aire caliente sobre la punta 145 de pipeta para ajustar la temperatura de la punta 145 de pipeta y la temperatura ambiental de la punta 145 de pipeta. Como resultado, cuando se hace que un líquido tenga un movimiento alternativo en la trayectoria 41 de flujo en el chip 10 de análisis usando la unidad 140 de alimentación de líquido descrita anteriormente, es posible realizar un control de temperatura de modo que la temperatura del líquido que ha vuelto desde la trayectoria 41 de flujo hacia la punta 145 de pipeta no cambia (disminuye) en la punta 145 de pipeta y, por tanto, es posible controlar de manera más estable la temperatura en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de

análisis. Además, tal como se describirá más adelante, la unidad 70 de control de temperatura también puede secar la condensación o neblina formada sobre la superficie 21 incidente para resolver un estado anómalo de la superficie 21 incidente soplando aire caliente sobre la superficie 21 incidente del chip 10 de análisis.

La unidad 70 de control de temperatura incluye un medio 71 de control de temperatura, un sensor 72 de temperatura y un medio 73 de soplador. El medio 71 de control de temperatura se dispone lejos del chip 10 de análisis. El sensor 72 de temperatura se dispone entre el medio 71 de control de temperatura y el chip 10 de análisis. El medio 73 de soplador envía, al chip 10 de análisis, aire calentado o enfriado por el medio 71 de control de temperatura. En la presente realización, la unidad 70 de control de temperatura se proporciona de tal manera que la temperatura del chip 10 de análisis pueda controlarse en un estado en el que el chip 10 de análisis esté en la posición de alimentación de líquido. Obsérvese que la orientación de la unidad 70 de control de temperatura también puede cambiarse de tal manera que la temperatura del chip 10 de análisis pueda controlarse incluso si cambia la posición del chip 10 de análisis. Además, puede controlarse la dirección en la que fluye el aire caliente mediante un conducto, una aleta, o similar, de tal manera que el aire caliente se sople sobre la superficie 21 incidente.

El medio 71 de control de temperatura está controlado por la parte 160 de procesamiento de control que se describirá más adelante, para alcanzar una temperatura predeterminada. Obsérvese que el medio 71 de control de temperatura puede ser un elemento de calentamiento o un elemento de enfriamiento. El medio 71 de control de temperatura descrito anteriormente no está particularmente limitado. Por ejemplo, puede usarse un elemento de resistencia eléctrica, un calentador de infrarrojos o un elemento Peltier como medio 71 de control de temperatura. Los ejemplos del calentador de infrarrojos incluyen un calentador de cartucho, un calentador de caucho y un calentador de cerámica.

El aire calentado o enfriado por el medio 71 de control de temperatura se sopla, por el medio 73 de soplador, sobre el chip 10 de análisis. De este modo se calienta o enfría el chip 10 de análisis de una manera sin contacto. El medio 73 de soplador no está particularmente limitado. Por ejemplo, puede usarse como medio 73 de soplador un soplador conocido tal como un soplador axial o un soplador centrífugo. Obsérvese que el medio 73 de soplador está configurado preferiblemente de tal manera que la parte 160 de procesamiento de control pueda cambiar una relación de presión que se describirá más adelante.

El sensor 72 de temperatura no está particularmente limitado siempre que el sensor 72 de temperatura pueda transmitir una señal (valor de salida) correspondiente a una temperatura medida a la parte 160 de procesamiento de control que se describirá más adelante. Por ejemplo, puede usarse un termistor o un termopar como sensor 72 de temperatura. Obsérvese que el sensor 72 de temperatura mide la temperatura del aire que va a soplar sobre el chip 10 de análisis.

La parte 160 de procesamiento de control controla el mecanismo 112 de ajuste de ángulo, la parte 113 de control de fuente luminosa, la primera parte 122 de control de sensor, el mecanismo 132 de cambio de posición, la segunda parte 133 de control de sensor, el mecanismo 143 de accionamiento de bomba de alimentación de líquido y la estación 152 de transporte. Además, la parte 160 de procesamiento de control determina la posición del chip 10 de análisis sostenido por el soporte 154 de chip basándose en un resultado de la detección por la unidad 120 de detección de luz de excitación, y también mueve el soporte 154 de chip por medio de la estación 152 de transporte para mover el chip 10 de análisis a una posición de medición apropiada. Por tanto, la parte 160 de procesamiento de control también funciona como una parte de ajuste de posición. Además, la parte 160 de procesamiento de control también tiene una función como parte de determinación de anomalía que determina si el chip 10 de análisis es normal en la etapa de mover el chip 10 de análisis a la posición de medición apropiada. La parte 160 de procesamiento de control incluye, por ejemplo, un ordenador o microordenador conocido que incluye un dispositivo aritmético, un dispositivo de control, un dispositivo de almacenamiento, un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida.

Obsérvese que la parte 160 de procesamiento de control incluye una parte de almacenamiento (no ilustrada), un temporizador (no ilustrado), una parte de impresión (no ilustrada), y similares. La parte de almacenamiento almacena los resultados de la detección de la luz reflejada β . La parte de impresión imprime los resultados de medición. Además, la parte 160 de procesamiento de control está conectada a una pantalla de visualización (no ilustrada) para presentar visualmente una advertencia, y similares que se describirán más adelante, y a un altavoz (no ilustrado) para hacer sonar una advertencia, y similares.

(Funcionamiento del dispositivo de SPFS)

A continuación, se describirá el funcionamiento del dispositivo 100 de SPFS (método de análisis según la presente realización). La figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo de un primer procedimiento operativo del dispositivo 100 de SPFS.

En primer lugar, un usuario instala el chip 10 de análisis en la posición de instalación del dispositivo 100 de SPFS (etapa S100). Específicamente, el usuario instala el chip 10 de análisis en el soporte 154 de chip del dispositivo 100 de SPFS.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la estación 152 de transporte para mover el chip 10 de análisis cerca de la posición de medición (etapa S110).

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 110 de irradiación de luz de excitación, la unidad 120 de detección de luz de excitación y la estación 152 de transporte para adquirir un valor de la cantidad de la luz reflejada β desde la superficie del chip 10 de análisis, que incide sobre el primer sensor 121 de recepción de luz. Luego, la parte 160 de procesamiento de control adquiere la información de posición del chip 10 de análisis basándose en la información de posición (información de posición relativa) de la estación 152 de transporte y la cantidad adquirida de la luz reflejada β , y también ajusta la posición del chip 10 de análisis (estación 152 de transporte) basándose en la información de posición adquirida. Además, en este proceso, se detecta una anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S120). El flujo en la etapa S120 se describirá más adelante con referencia a la figura 3.

La figura 4 es un diagrama esquemático para describir la relación entre la información de posición del chip 10 de análisis y la cantidad de la luz β reflejada que incide sobre el primer sensor 121 de recepción de luz en la etapa S120. En primer lugar, tal como se ilustra en la figura 4A, cuando la unidad 111 de fuente luminosa emite la luz de excitación α en el caso en que el chip 10 de análisis está ubicado lejos de la unidad 111 de fuente luminosa, la luz de excitación α se refleja por la tapa 40 de trayectoria de flujo y se desplaza hacia abajo (lado de la estación 152 de transporte). Por tanto, la luz reflejada β desde la superficie del chip 10 de análisis no entra en el primer sensor 121 de recepción de luz de la unidad 120 de detección de luz de excitación.

Cuando el chip 10 de análisis se acerca a la unidad 111 de fuente luminosa en este estado, la luz de excitación α procedente de la unidad 111 de fuente luminosa alcanza una porción límite (a la que se hace referencia más adelante en el presente documento como "porción de borde") entre el prisma 20 y la tapa 40 de trayectoria de flujo. En este caso, tal como se ilustra en la figura 4B, la luz de excitación α (luz reflejada β) reflejada por la tapa 40 de trayectoria de flujo no entra en el primer sensor 121 receptor de luz. Mientras tanto, la luz de excitación α (luz reflejada β) reflejada por la superficie 21 incidente entra en el primer sensor 121 de recepción de luz. Por tanto, una parte de la luz reflejada β procedente del chip 10 de análisis entra en el primer sensor 121 de recepción de luz.

Cuando el chip 10 de análisis se acerca mucho más a la unidad 111 de fuente luminosa, la totalidad de la luz de excitación α procedente de la unidad 111 de fuente luminosa alcanza la superficie 21 incidente del prisma 20. Por tanto, tal como se ilustra en la figura 4C, la totalidad de la luz reflejada β desde la superficie del chip 10 de análisis entra en el primer sensor 121 de recepción de luz.

La figura 5A es un gráfico que ilustra un ejemplo de un resultado de detección (denominado más adelante en el presente documento perfil) de la luz reflejada β por el primer sensor 121 de recepción de luz. En este caso, se describirá un ejemplo en el que se mide la cantidad de la luz reflejada β por el primer sensor 121 de recepción de luz mientras el chip 10 de análisis se mueve de manera gradual a intervalos de 150 μm en una dirección (dirección del eje x) por medio de la estación 152 de transporte. El diámetro de haz de la luz de excitación α es de aproximadamente 1 a 1,5 mm. Obsérvese que la figura 5A ilustra un resultado de detección en el caso en que el chip 10 de análisis es normal.

En este caso, tal como se ilustra en la figura 5A, la luz reflejada β desde la superficie del chip 10 de análisis no entra en el primer sensor 121 de recepción de luz cuando la distancia de movimiento de la estación 152 de transporte está entre 0 y aproximadamente 900 μm . Esto se debe a que la luz de excitación α se refleja por la tapa 40 de trayectoria de flujo y se desplaza hacia abajo (lado de la estación 152 de transporte) (véase la figura 4A). Mientras tanto, la intensidad de la luz β reflejada que incide sobre el primer sensor 121 de recepción de luz aumenta gradualmente mientras la distancia de movimiento de la estación 152 de transporte está entre aproximadamente 900 y aproximadamente 1.800 μm . Esto se debe a que una parte de la luz de excitación α se aplica a la superficie 21 incidente, de modo que la luz reflejada β desde la superficie 21 incidente entra en el primer sensor 121 de recepción de luz (véase la figura 4B). Cuando la distancia de movimiento de la estación 152 de transporte supera aproximadamente 1.800 μm , la intensidad de la luz β reflejada que incide sobre el primer sensor 121 de recepción de luz es sustancialmente constante y está maximizada. Esto se debe a que la totalidad de la luz de excitación α se aplica a la superficie 21 incidente, de modo que la luz β reflejada desde la superficie 21 incidente entra en el primer sensor 121 de recepción de luz (véase la figura 4C). Por tanto, la porción inclinada (distancia de movimiento: de aproximadamente 900 a aproximadamente 1800 μm) en el gráfico corresponde a la porción de borde. Obsérvese que la anchura de la parte inclinada corresponde al diámetro de haz (aproximadamente de 1 a 1,5 mm) de la luz de excitación α en la dirección del eje x.

La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas en la etapa de detectar la posición del chip 10 de análisis y detectar una anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S120) ilustrada en la figura 2. Tal como se describió anteriormente, en la etapa S120, el chip 10 de análisis sostenido por el soporte 154 de chip se irradia con la luz de excitación α mientras se cambia la posición de la estación 152 de transporte. Además, se adquiere un valor de la

cantidad de la luz reflejada β desde la superficie del chip 10 de análisis, que incide sobre el primer sensor 121 de recepción de luz, de modo que se adquiere (etapa S121) un perfil tal como se ilustra en la figura 5A. El perfil representado por la información de posición de la estación 152 de transporte y el valor de la cantidad de la luz reflejada β se almacena en la parte de almacenamiento. Se realiza un análisis tal como se describió anteriormente, basándose en la información de posición de la estación 152 de transporte y la cantidad de la luz reflejada β (perfil) adquirida como anteriormente. Como resultado, se adquiere la información de posición precisa del chip 10 de análisis (etapa de adquisición de información de posición). Además, la determinación de anomalía en el chip 10 de análisis se realiza de la siguiente manera, mediante el uso de la información de perfil y la información de posición del chip 10 de análisis adquirida como anteriormente (etapa de determinación de anomalía).

<Etapa de adquisición de información de posición>

En primer lugar, se describirá la etapa de adquisición de información de posición del chip 10 de análisis.

Se adquiere información de posición precisa del chip 10 de análisis, basándose en la información de posición de la estación 152 de transporte y el resultado de detección de la luz reflejada β (perfil) adquirido como anteriormente. Específicamente, la parte 160 de procesamiento de control establece los valores absolutos del 10 % superior e inferior de la luz reflejada β . Es decir, se establecen un límite superior A1 y un límite inferior A2 de la intensidad de la cantidad de la luz reflejada β con la suposición de que la intensidad de la cantidad máxima de la luz reflejada β lograda en el caso en que el diámetro de haz total de la luz de excitación α incide sobre la superficie 21 incidente, se toma como base de 100. Tal como se ilustra en la figura 5, se establece una intensidad de 90 como límite superior A1 y una intensidad de 10 como límite inferior A2. A continuación, la parte 160 de procesamiento de control lee el perfil desde la parte de almacenamiento y aproxima directamente la representación gráfica (cinco puntos en este caso) entre el límite superior A1 y el límite inferior A2 en el perfil, para detectar la posición del chip 10 de análisis (1.400 μm en este caso) que logra que la cantidad de la luz reflejada β tenga una intensidad de 50. Obsérvese que la posición que logra la luz reflejada β que tiene una intensidad de 50 corresponde a una posición que hace que la mitad del diámetro de haz total de la luz de excitación α incida sobre la superficie 21 incidente, es decir, una posición que hace que el diámetro de haz de la luz de excitación α aplicada esté centrado en un borde entre la superficie 21 incidente y la tapa 40 de trayectoria de flujo. Como resultado, es posible adquirir con precisión la información de posición del chip 10 de análisis instalado en el soporte 154 de chip, cancelar un cambio de posición provocado durante la instalación del chip 10 de análisis y transportar con precisión el chip 10 de análisis a la posición de medición.

<Etapa de determinación de anomalía>

A continuación, se calcula el alcance de la posición del chip 10 de análisis (el alcance de la posición de la estación 152 de transporte) que hace que el diámetro de haz total de la luz de excitación α incida sobre la superficie 21 incidente, a partir de la información de posición precisa del chip 10 de análisis (la posición de la estación 152 de transporte que hace que el diámetro de haz de la luz de excitación α aplicada esté centrado en el borde) calculada en la etapa de adquisición de información de posición. Es decir, supongamos que la estación 152 de transporte se mueve hacia el lado positivo más de la mitad del diámetro de haz desde la posición de la estación 152 de transporte que hace que el diámetro de haz de la luz de excitación α aplicada esté centrado en el borde, que se calcula en la etapa de adquisición de información de posición. Luego, la estación 152 de transporte llega a una posición que hace que el diámetro de haz total de la luz de excitación α incida sobre la superficie 21 incidente. Por ejemplo, en el caso en que la posición del borde está a 1.400 μm y el diámetro de haz de la luz de excitación α es de 1 mm, la posición descrita anteriormente corresponde a un valor de una posición en el alcance de 1.900 μm o más (en este caso, siete puntos en el alcance de 1.950 μm o más).

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control determina si el chip 10 de análisis es normal dentro del alcance de posición del chip 10 de análisis (etapa S122). Por ejemplo, la parte 160 de procesamiento de control realiza la determinación determinando si, en el perfil leído desde la parte de almacenamiento, un valor igual a o menor que el límite superior A1 está incluido en los valores de la cantidad de la luz reflejada β (denominada a continuación en el presente documento cantidad de luz reflejada objetivo) generada en el caso en que el diámetro de haz total de la luz de excitación α incide sobre la superficie 21 incidente. Específicamente, si todos los valores de la cantidad de la luz reflejada objetivo (valores correspondientes a las posiciones de la estación 152 de transporte en el alcance de 1.950 μm o más) superan el límite superior A1 tal como se ilustra en la figura 5A, la parte 160 de procesamiento de control determina que el chip 10 de análisis es normal. Mientras tanto, si está incluida una cantidad de luz igual a o menor que el límite superior A1 en los valores de la cantidad de la luz reflejada objetivo tal como se ilustra en las figuras 5B y 5C, la parte 160 de procesamiento de control determina que el chip 10 de análisis es anómalo.

En este caso, el límite superior A1 es el 90 % de la cantidad máxima de la luz reflejada β (variación del 10 %). Esto se debe a que se supone que la variación en la cantidad de la luz reflejada β es del 10 % o menos, incluso considerando una posible variación en cualquiera de la cantidad de la luz reflejada β , una diferencia individual en el

índice de refracción del chip 10 de análisis, y una diferencia individual en la sensibilidad del primer sensor 121 de recepción de luz. Por tanto, cuando la cantidad de cambio es mayor que el valor supuesto, debe determinarse que existe una anomalía. Es deseable establecer el límite superior A1 en un valor arbitrario según una variación supuesta. En este caso, es concebible que cualquier valor en el alcance de no menos del 85 % y no más del 95 % de la cantidad máxima de la luz reflejada β se establezca como límite superior A1.

Cuando el chip 10 de análisis es normal (etapa S122: sí), el proceso avanza a la etapa S130, y la parte 160 de procesamiento de control continúa la medición como antes. Mientras tanto, cuando hay una anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S122: no), la parte 160 de procesamiento de control determina si la anomalía en el chip 10 de análisis puede eliminarse (etapa S123).

Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 5B, cuando la cantidad de la luz reflejada objetivo representada en el perfil es sustancialmente plana y la cantidad de la luz reflejada β se reduce uniformemente, la parte 160 de procesamiento de control determinó que puede eliminarse la anomalía en el chip 10 de análisis. En este caso, puede estimarse que existe una alta posibilidad de que se haya producido condensación o neblina sobre toda la superficie 21 incidente. Cuando se forma condensación o neblina sobre la superficie 21 incidente, la luz reflejada β se dispersa por gotas de agua. Esto reduce la cantidad de la luz reflejada β que va a detectarse por el primer sensor 121 de recepción de luz.

Obsérvese que si se determina la cantidad de la luz reflejada objetivo tiene una forma sustancialmente plana basándose en si una diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de la cantidad de la luz reflejada objetivo es igual a o menor que un producto de una tasa predeterminada y el valor máximo en el perfil. Es decir, si la diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de la cantidad de la luz reflejada objetivo es igual a o menor que el producto de la tasa predeterminada y el valor máximo, se determina que la cantidad de la luz reflejada objetivo tiene una forma sustancialmente plana. Si la diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de la cantidad de la luz reflejada objetivo supera el producto de la tasa predeterminada y el valor máximo, se determina que la cantidad de la luz reflejada objetivo no es plana. En este caso, la tasa predeterminada del valor máximo es lo más preferiblemente el 10 % del valor máximo. Sin embargo, también es concebible que la tasa predeterminada del valor máximo se establezca en un valor en el alcance de, por ejemplo, no menos del 5 % y no más del 20 % del valor máximo.

Cuando puede eliminarse la anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S123: sí), la parte 160 de procesamiento de control realiza un proceso de eliminar la anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S124). Por ejemplo, la unidad 70 de control de temperatura sopla aire caliente sobre la superficie 21 incidente del chip 10 de análisis para secar la condensación o neblina formada sobre la superficie 21 incidente. Además, la parte 160 de procesamiento de control puede interrumpir la medición en el momento en que se determina que puede eliminarse la anomalía en el chip 10 de análisis, y puede avanzar a la etapa S125 después de dejar el chip 10 de análisis en la estación 152 de transporte que tiene una temperatura controlada durante un periodo de tiempo predeterminado o más. Obsérvese que el periodo de tiempo predeterminado se mide a partir de la interrupción de la medición con un temporizador. En este caso, es posible avanzar a la etapa S125 después de esperar a que desaparezca la condensación o neblina formada sobre la superficie 21 incidente mientras se interrumpe la medición. Como resultado, la muestra y el chip 10 de análisis pueden volver rápidamente a su uso normal en la medición sin desperdiciarse.

Cuando se elimina la anomalía en el chip 10 de análisis, la parte 160 de procesamiento de control hace que la unidad 111 de fuente luminosa emita de nuevo la luz de excitación α , y hace que el primer sensor 121 de recepción de luz reciba la luz reflejada β reflejada por la superficie 21 incidente del prisma 20, para adquirir un valor de la cantidad de la luz reflejada β (etapa S125). En este caso, se hace que la unidad 111 de fuente luminosa emita la luz de excitación α en al menos una de las posiciones en las que el diámetro de haz total de la luz de excitación α incide sobre la superficie 21 incidente (en este caso, posiciones en el alcance de 1.950 μm o más), por ejemplo, el último punto de medición (la posición a 2.700 μm ilustrada en las figuras 5A a 5C). Obsérvese que en lugar de adquirir la cantidad de la luz reflejada β sólo en el último punto de medición, también es posible readquirir el perfil mientras se mueve de nuevo el chip 10 de análisis por medio de la estación 152 de transporte.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control determina si la anomalía en el chip 10 de análisis se ha eliminado (etapa S126). Por ejemplo, si el valor de la cantidad de la luz reflejada β adquirida supera de nuevo el límite superior A1, se determina que se ha eliminado la anomalía en el chip 10 de análisis. Si el valor de la cantidad de la luz reflejada β adquirida de nuevo es igual a o menor que el límite superior A1, se determina que no se ha eliminado la anomalía en el chip 10 de análisis. Obsérvese que en el caso en que se adquiere el perfil, si todos los valores de la cantidad de la luz reflejada β superan el límite superior A1, se determina que se ha eliminado la anomalía en el chip 10 de análisis, y si los valores de la cantidad de la luz reflejada β incluyen un valor igual a o menor que el límite superior A1, se determina que no se ha eliminado la anomalía en el chip 10 de análisis.

Cuando la anomalía en el chip 10 de análisis se ha eliminado (etapa S126: sí), se continúa con la medición y el proceso avanza a la etapa S130. Mientras tanto, cuando la anomalía en el chip 10 de análisis no se ha eliminado (etapa S126: no), la parte 160 de procesamiento de control presenta visualmente un mensaje tal como "se ha hallado una anomalía en el chip de análisis" en la pantalla de visualización (etapa S127). Luego, el proceso avanza a

la etapa S130.

Obsérvese que también hay casos en los que la anomalía en el chip 10 de análisis no puede eliminarse en la etapa S123 (etapa S123: no). Por ejemplo, cuando la cantidad de la luz reflejada objetivo representada en el perfil no es plana, tal como se ilustra en la figura 5C, la parte 160 de procesamiento de control presenta visualmente un mensaje tal como "se ha hallado una anomalía en el chip de análisis" en la pantalla de visualización (etapa S127).

Obsérvese que cuando la cantidad de la luz reflejada objetivo representada en el perfil no es plana, tal como se ilustra en la figura 5C, la cantidad de la luz reflejada β varía dependiendo de los puntos en la superficie 21 incidente. Puede estimarse que es muy posible que la anomalía en este caso no sea una anomalía tal como condensación o una neblina formada uniformemente sobre la superficie 21 incidente, sino una anomalía provocada por un arañazo o suciedad en una parte de la superficie 21 incidente.

Cuando se completa la etapa de detectar la posición del chip 10 de análisis y detectar una anomalía en el chip 10 de análisis (etapa S120, véase la figura 2), la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la estación 152 de transporte para mover el chip 10 de análisis a la posición de alimentación de líquido (etapa S130). Además, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 140 de alimentación de líquido para introducir un líquido de medición en el chip 147 de líquidos químicos en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis (etapa S140). Obsérvese que en el caso en que un reactivo almacenado está presente en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis, se lava la trayectoria 41 de flujo para eliminar el reactivo almacenado al introducir el líquido de medición de modo que el cuerpo de captura pueda capturar apropiadamente una sustancia que va a detectarse.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la estación 152 de transporte para mover el chip 10 de análisis a una posición de medición (etapa S150). En este momento, es posible cancelar un cambio posicional provocado durante la instalación del chip 10 de análisis en el soporte 154 de chip, y medir con precisión el chip 10 de análisis en la posición de medición, reflejando la posición precisa del chip 10 de análisis calculada en la etapa de adquisición de información de posición de la etapa S120.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 110 de irradiación de luz de excitación y la unidad 130 de detección de fluorescencia para irradiar el chip 10 de análisis dispuesto en la posición de medición apropiada con la luz de excitación α y para detectar la luz de dispersión de plasmón δ que tiene la misma longitud de onda que la luz de excitación α . Por tanto, se detecta un ángulo de potenciación (etapa S160). Específicamente, mientras se hace funcionar la unidad 110 de irradiación de luz de excitación para explorar el ángulo de incidencia de la luz de excitación α con respecto a la película 30 metálica, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 130 de detección de fluorescencia para detectar la luz de dispersión de plasmón δ . En este momento, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar el mecanismo 132 de cambio de posición para colocar el filtro 135 óptico en el exterior de la trayectoria óptica de la unidad 131 de recepción de luz. Luego, la parte 160 de procesamiento de control determina, como ángulo de potenciación, un ángulo de incidencia de la luz de excitación α que maximiza la cantidad de la luz de dispersión de plasmón δ .

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 110 de irradiación de luz de excitación y la unidad 130 de detección de fluorescencia para irradiar el chip 10 de análisis dispuesto en la posición de medición apropiada con la luz de excitación α y para registrar un valor de salida (valor de blanco óptico) del segundo sensor 137 de recepción de luz (etapa S170). En este momento, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar el mecanismo 112 de ajuste de ángulo para establecer el ángulo de incidencia de la luz de excitación α en el ángulo de potenciación. Además, la parte 160 de procesamiento de control controla el mecanismo 132 de cambio de posición para colocar el filtro 135 óptico en la trayectoria óptica de la unidad 131 de recepción de luz.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la estación 152 de transporte para mover el chip 10 de análisis a la posición de alimentación de líquido (etapa S180).

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 140 de alimentación de líquido para introducir una disolución de muestra en el chip 147 de líquidos químicos en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis (etapa S190). En la trayectoria 41 de flujo, se captura la sustancia que va a detectarse en la película 30 metálica mediante una reacción antígeno-anticuerpo (reacción primaria). Después, se retira la disolución de muestra en la trayectoria 41 de flujo y se limpia el interior de la trayectoria 41 de flujo con un líquido de limpieza.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 140 de alimentación de líquido para introducir un líquido (disolución de marcaje) que contiene un anticuerpo secundario marcado con una sustancia fluorescente en la trayectoria 41 de flujo del chip 10 de análisis (etapa S200). En la trayectoria 41 de flujo, se marca la sustancia que va a detectarse, capturada en la película 30 metálica, mediante una reacción antígeno-anticuerpo (reacción secundaria) con la sustancia fluorescente. Después de eso, se retira la disolución de marcaje en la trayectoria 41 de flujo y se limpia el interior de la trayectoria 41 de flujo con el líquido de limpieza.

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la estación 152 de transporte para mover el

chip 10 de análisis a la posición de medición apropiada determinada en la etapa S120 (etapa S210).

A continuación, la parte 160 de procesamiento de control hace funcionar la unidad 110 de irradiación de luz de excitación y la unidad 130 de detección de fluorescencia para irradiar el chip 10 de análisis dispuesto en la posición de medición apropiada con la luz de excitación α y para detectar la fluorescencia γ emitida por la sustancia fluorescente que marca la sustancia que va a detectarse que se ha capturado por el cuerpo de captura (etapa S220). También en este caso, se establece el ángulo de incidencia de la luz de excitación α en el ángulo de potenciación, y se realiza la detección en un estado en el que el filtro 135 óptico está colocado en la trayectoria óptica de la unidad 131 de recepción de luz, como en la etapa S140.

Finalmente, la parte 160 de procesamiento de control resta el valor de blanco óptico del valor de detección de la fluorescencia γ para calcular una intensidad de fluorescencia que se correlaciona con la cantidad de la sustancia que va a detectarse. La intensidad de fluorescencia calculada se convierte en la cantidad, concentración, o similar de la sustancia que va a detectarse, según sea necesario.

Según el procedimiento anterior, es posible detectar la presencia o cantidad de la sustancia que va a detectarse en la disolución de muestra.

(Efectos)

Tal como se describió anteriormente, según el método de análisis y el dispositivo 100 de SPFS (dispositivo de análisis) según la presente realización, puede determinarse una anomalía en el chip 10 de análisis cuando se detecta la posición del chip 10 de análisis. Por consiguiente, no se requiere ningún dispositivo o etapa de detección adicional. De este modo es posible impedir fácilmente que se detecte un resultado de medición anómalo.

Además, dado que no se requiere ningún dispositivo o etapa de detección adicional, no aumenta el coste de fabricación del dispositivo 100 de SPFS y no aumenta el tiempo de detección.

Además, es posible detectar anomalías que se producen en diversos casos, tales como anomalías debidas al entorno de uso del chip 10 de análisis (por ejemplo, condensación o neblina sobre la superficie 21 incidente) y anomalías provocadas por errores operativos del usuario (por ejemplo, un arañazo o suciedad en la superficie 21 incidente).

Además, es posible poner remedio a un error en cada etapa detectando una anomalía (por ejemplo, un arañazo o suciedad en la superficie 21 incidente) provocada por un error operativo del usuario durante la fabricación, el transporte, almacenamiento, o similar del chip 10 de análisis antes de que el chip 10 de análisis se entregue en mano al usuario.

Además, se determina si puede restaurarse una anomalía en el chip 10 de análisis. Por tanto, si puede restaurarse la anomalía, el chip 10 de análisis puede volver rápidamente a su uso normal en la medición sin desperdiciarse. Si la anomalía no puede restaurarse, puede evitarse una operación de retorno inútil.

Obsérvese que en la realización descrita anteriormente, se presenta visualmente una advertencia en la pantalla de visualización en la etapa S127. En su lugar, un altavoz puede proporcionar una advertencia sonora. Además, la parte 160 de procesamiento de control puede imprimir y emitir una advertencia sobre los datos de resultado de medición.

Además, si se determina que la anomalía en el chip 10 de análisis no se ha eliminado (etapa S126: no), puede interrumpirse la medición. En este caso, es posible reducir la pérdida de tiempo y sustituir el chip 10 de análisis por uno normal para iniciar la reinspección, finalizando la medición sin realizar la operación de retorno.

Además, en la realización descrita anteriormente, las "dos superficies del chip 10 de análisis, adyacentes entre sí" descritas con referencia a la figura 4 incluyen dos superficies sustancialmente adyacentes. Por ejemplo, supongamos que se usa un chip 10' de análisis que incluye el prisma 20, la película 30 metálica, un espaciador 42 y la tapa 40 de trayectoria de flujo, tal como se ilustra en la figura 6. La película 30 metálica se dispone sobre la superficie 22 de formación de película del prisma. El espaciador 42 se dispone sobre la película 30 metálica. La tapa 40 de trayectoria de flujo se dispone sobre el espaciador 42. La forma de la trayectoria 41 de flujo está formada por el espaciador 42. Mientras tanto, la tapa 40 de trayectoria de flujo es una placa plana transparente. En este caso, en sentido estricto, la superficie lateral del espaciador 42 existe entre la superficie 21 incidente del prisma 20 y la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria de flujo. Por tanto, la superficie 21 incidente y la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria de flujo no son adyacentes entre sí. Sin embargo, en el caso en que el espaciador 42 es muy delgado (por ejemplo, 100 μm) en comparación con el diámetro de haz (por ejemplo, de 1 a 1,5 mm) de la luz de excitación α , la superficie 21 incidente y la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria de flujo pueden considerarse sustancialmente adyacentes entre sí. Por tanto, en este caso, se detecta la porción de borde mediante la detección de la luz β reflejada desde la superficie 21 incidente y la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria

de flujo, que son sustancialmente adyacentes. De manera similar, puede ignorarse un elemento de unión, tal como un adhesivo o una cinta de doble cara, la película 30 metálica, y similares.

Un elemento (por ejemplo, el espaciador 42) que tiene un grosor de $1/5$ o menos, preferiblemente $1/10$ o menos, del diámetro de haz de la luz de excitación α puede ignorarse así al detectar la luz reflejada β . Por ejemplo, cuando la luz de excitación α se aplica a una región que incluye el espaciador 42 que tiene un grosor de $1/5$ o menos, o $1/10$ o menos del diámetro de haz de la luz de excitación α , la luz β reflejada desde la superficie 21 incidente o la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria de flujo representa la mayor parte ($4/5$ o más, o $9/10$ o más) de la luz β reflejada desde la superficie del chip 10' de análisis, y puede usarse para la detección de posición. Por tanto, puede determinarse la posición del chip 10' de análisis sin verse afectada por el espaciador 42. Por tanto, un elemento que tenga un grosor de $1/5$ o menos del diámetro de haz de la luz de excitación α (tal como el espaciador 42, un elemento de unión o la película 30 metálica) puede ignorarse al detectar la luz reflejada β . Es decir, la superficie 21 incidente y la superficie inferior de la tapa 40 de trayectoria de flujo del chip 10' de análisis pueden considerarse como dos superficies que son sustancialmente adyacentes.

Además, las figuras 7A y 7B son diagramas esquemáticos para describir una etapa de colocar el chip 10 de análisis en una posición de medición apropiada. En primer lugar, tal como se ilustra en la figura 7A, se supone que se determina la posición de la porción de borde. En este caso, se determina la distancia entre la posición de la porción de borde y una región que va a irradiarse con la luz de excitación α en la superficie posterior de la película 30 metálica (región en el lado posterior del campo de reacción). Por tanto, tal como se ilustra en la figura 7B, es posible disponer el chip 10 de análisis en una posición de medición apropiada haciendo que la estación 152 de transporte mueva el soporte 154 de chip una distancia predeterminada.

Además, es posible disponer el chip 10 de análisis en una posición de medición apropiada también en el caso en que el chip 10 de análisis está dispuesto de tal manera que el chip 10 de análisis se desplaza en la dirección de la altura (dirección del eje z) (en el caso en que, por ejemplo, queda atrapado polvo entre el chip 10 de análisis y el soporte 154 de chip) tal como se ilustra en las figuras 8A y 8B. Es decir, se supone que se determina la posición de la porción de borde tal como se ilustra en la figura 8A. En este caso, la posición del chip 10 de análisis se desplaza en la dirección del eje x en comparación con el caso en el que el chip 10 de análisis no se desplaza en la dirección del eje z (indicado por una línea discontinua en el dibujo). Sin embargo, incluso en este caso, es posible disponer el chip 10 de análisis en una posición de medición apropiada haciendo que la estación 152 de transporte mueva el soporte 154 de chip una distancia predeterminada, basándose en la posición detectada de la porción de borde, tal como se ilustra en la figura 8B.

Lista de símbolos de referencia

10	chip de análisis
20	prisma
21	superficie incidente
22	superficie de formación de película
23	superficie de salida
30	película metálica
40	tapa de trayectoria de flujo
41	trayectoria de flujo
42	espaciador
70	unidad de control de temperatura
71	medio de control de temperatura
72	sensor de temperatura
73	medio de soplador
100	dispositivo de SPFS
110	unidad de irradiación de luz de excitación
111	unidad de fuente luminosa
112	mecanismo de ajuste de ángulo
113	parte de control de fuente luminosa
120	unidad de detección de luz de excitación
121	sensor de recepción de luz
122	parte de control de sensor
130	unidad de detección de fluorescencia
131	unidad de recepción de luz
132	mecanismo de cambio de posición
133	parte de control de sensor
134	lente
135	filtro óptico
136	lente
137	sensor de recepción de luz

ES 2 973 638 T3

	140	unidad de alimentación de líquido
	141	bomba de jeringa
	142	jeringa
	143	mecanismo de accionamiento de bomba de alimentación de líquido
5	144	émbolo
	145	punta de pipeta
	147	chip de líquidos químicos
	150	unidad de transporte
	152	estación de transporte
10	154	soporte de chip
	160	parte de procesamiento de control

REIVINDICACIONES

1. Método de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial para detectar una cantidad de una sustancia que va a medirse irradiando un chip (10) de análisis que contiene la sustancia que va a medirse con luz incidente y detectando una cantidad de luz fluorescente (γ) emitida desde el chip (10) de análisis, comprendiendo el método de análisis:

una etapa de irradiar una superficie (21) incidente del chip (10) de análisis y otra superficie adyacente a la superficie (21) incidente con la luz incidente mientras se cambia la posición relativa de la luz incidente con respecto al chip (10) de análisis, detectar la luz reflejada desde la superficie (21) incidente del chip (10) de análisis, mediante lo cual no se detecta la luz reflejada desde la otra superficie, y adquirir información sobre la posición del chip (10) de análisis a partir de una relación entre una cantidad de luz reflejada detectada y la posición relativa,

comprendiendo además el método de análisis:

una etapa de determinación de anomalía de determinar que el chip (10) de análisis es anómalo en un caso en el que la cantidad de la luz reflejada detectada es igual a o menor que una cantidad de luz predeterminada, cuando el chip (10) de análisis está ubicado en una posición en la que el área de haz total de la luz incidente incide sobre la superficie (21) incidente y

una etapa de determinación de eliminación de anomalía de determinar si puede eliminarse una anomalía en el chip (10) de análisis cuando se determina que el chip (10) de análisis es anómalo en la etapa de determinación de anomalía, en el que

en la etapa de determinación de eliminación de anomalía, se determina que puede eliminarse una anomalía en el chip (10) de análisis si la diferencia entre los valores de una cantidad máxima y una cantidad mínima de la luz reflejada es igual a o menor que un producto de una tasa predeterminada y el valor máximo, o se determina que no puede eliminarse la anomalía si la diferencia entre los valores de la cantidad máxima y la cantidad mínima supera el producto de la tasa predeterminada y el valor máximo.

2. Método de análisis según la reivindicación 1, en el que

la cantidad de luz predeterminada es de no menos del 85 % y no más del 95 % de un valor teórico de una cantidad de la luz reflejada que va a detectarse originariamente en la etapa de determinación de anomalía.

3. Método de análisis según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además:

una etapa de eliminación de anomalía de eliminar la anomalía en el chip (10) de análisis cuando se determina, en la etapa de determinación de eliminación de anomalía, que puede eliminarse la anomalía.

4. Método de análisis según la reivindicación 3, en el que

un método de eliminación de anomalía en la etapa de eliminación de anomalía incluye al menos uno de un método de soplar aire caliente sobre el chip (10) de análisis y un método de dejar el chip (10) de análisis durante un periodo de tiempo predeterminado o más en una estación (152) de transporte que tiene una temperatura controlada.

5. Método de análisis según la reivindicación 4, que comprende además:

una etapa de readquisición de readquirir una cantidad de la luz reflejada objetivo después de la etapa de eliminación de anomalía; y

una etapa de determinación de eliminación de anomalía de determinar si se ha eliminado la anomalía en el chip (10) de análisis, basándose en un valor de la cantidad de la luz reflejada objetivo readquirida en la etapa de readquisición.

6. Método de análisis según la reivindicación 5, en el que

cuando se determina, en la etapa de determinación de eliminación de anomalía, que se ha eliminado la anomalía en el chip (10) de análisis, se realiza la detección de la cantidad de la sustancia que va a medirse.

7. Método de análisis según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que

cuando se determina, en la etapa de determinación de eliminación de anomalía, que no puede eliminarse la anomalía, se realiza cualquiera de: notificar a un usuario ese efecto; interrumpir la detección de la cantidad

de la sustancia que va a medirse; o presentar visualmente una nota sobre la anomalía hallada en un resultado de detección.

8. Método de análisis según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

la anomalía en el chip (10) de análisis que va a detectarse en la etapa de determinación de anomalía es cualquiera de: condensación formada sobre la superficie (21) incidente; empañamiento de la superficie (21) incidente; un arañazo en la superficie (21) incidente; y adhesión de suciedad a la superficie (21) incidente.

9. Dispositivo (100) de análisis mediante fluorescencia por resonancia de plasmón superficial que incluye un chip (10) de análisis y medios (110) de irradiación que emiten luz incidente para detectar una cantidad de una sustancia que va a medirse usando el dispositivo de análisis, irradiando el chip (10) de análisis que contiene la sustancia que va a medirse con la luz incidente y detectando la luz fluorescente (γ) emitida desde el chip (10) de análisis, comprendiendo además el dispositivo (100) de análisis:

un medio (150) de transporte que cambia la posición relativa de la luz incidente con respecto al chip (10) de análisis;

un medio (120) de detección que detecta la luz reflejada desde una superficie (21) incidente del chip (10) de análisis en el que incide la luz incidente, mientras el medio (150) de transporte cambia la posición relativa de la luz incidente procedente del medio (110) de irradiación sobre la superficie (21) incidente del chip (10) de análisis y otra superficie adyacente a la superficie (21) incidente, mediante lo cual no se detecta la luz reflejada desde la otra superficie;

un medio de adquisición de información de posición que adquiere información sobre la posición del chip (10) de análisis a partir de una relación entre la cantidad de la luz reflejada detectada y la posición relativa; y

un medio (160) de determinación de anomalía que determina que el chip (10) de análisis es anómalo en un caso en el que la cantidad de la luz reflejada detectada es igual a o menor que una cantidad de luz predeterminada,

mediante lo cual se obtiene la cantidad de la luz reflejada detectada cuando el medio (150) de transporte ubica el chip (10) de análisis en una posición en la que el área de haz total de la luz incidente incide sobre la superficie (21) incidente

y

el medio (160) de determinación de anomalía está configurado para determinar si puede eliminarse una anomalía en el chip (10) de análisis cuando se determina que el chip (10) de análisis es anómalo, y

el medio (160) de determinación de anomalía está configurado además para determinar que puede eliminarse la anomalía si la diferencia entre los valores de una cantidad máxima y una cantidad mínima de la luz reflejada detectada es igual a o menor que un producto de una tasa predeterminada y el valor máximo, o para determinar que no puede eliminarse la anomalía si la diferencia entre los valores de la cantidad máxima y la cantidad mínima supera el producto de la tasa predeterminada y el valor máximo.

10. Dispositivo (100) de análisis según la reivindicación 9, en el que

la cantidad de luz predeterminada es de no menos del 85 % y no más del 95 % de un valor teórico de una cantidad de la luz reflejada que va a detectarse originariamente cuando el chip (10) de análisis está ubicado en la posición en la que el área de haz total de la luz de detección incide sobre la superficie (21) incidente.

11. Dispositivo (100) de análisis según la reivindicación 9 ó 10, que comprende además:

una función de eliminar la anomalía en el chip (10) de análisis cuando el medio (160) de determinación de anomalía determina que puede eliminarse la anomalía.

12. Dispositivo (100) de análisis según la reivindicación 11, que comprende además al menos uno de:

una unidad (70) de control de temperatura que sopla aire caliente sobre el chip (10) de análisis; y un temporizador que mide el tiempo para la determinación de si el chip (10) de análisis se ha dejado en una estación (152) de transporte que tiene una temperatura controlada durante un periodo de tiempo predeterminado.

13. Dispositivo (100) de análisis según la reivindicación 11 ó 12, en el que

el medio (120) de detección detecta de nuevo una cantidad de la luz reflejada objetivo después de eliminar la anomalía en el chip (10) de análisis, y

5 el medio (160) de determinación de anomalía determina si se ha eliminado la anomalía en el chip (10) de análisis. basándose en un valor de la cantidad de la luz reflejada objetivo detectada de nuevo por el medio (120) de detección.

10 14. Dispositivo (100) de análisis según la reivindicación 13, en el que
se realiza la detección de la cantidad de la sustancia que va a medirse cuando el medio (160) de determinación de anomalía determina que se ha eliminado la anomalía en el chip (10) de análisis.

15 15. Dispositivo (100) de análisis según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, que comprende además cualquiera de:

20 un medio de notificación que notifica a un usuario que no puede eliminarse la anomalía cuando se realiza una determinación a tal efecto por el medio (160) de determinación de anomalía; un medio de instrucción de interrupción que interrumpe la detección de la cantidad de la sustancia que va a medirse cuando el medio (160) de determinación de anomalía determina que no puede eliminarse la anomalía; o un medio de impresión que presenta visualmente una nota sobre la anomalía hallada en un resultado de detección cuando el medio (160) de determinación de anomalía determina que no puede eliminarse la anomalía.

25 16. Dispositivo (100) de análisis según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que
la anomalía en el chip (10) de análisis que va a detectarse en el medio (160) de determinación de anomalía es cualquiera de: condensación formada sobre la superficie (21) incidente; empañamiento de la superficie (21) incidente; un arañazo en la superficie (21) incidente; y adhesión de suciedad a la superficie (21) incidente.

30

FIG. 1

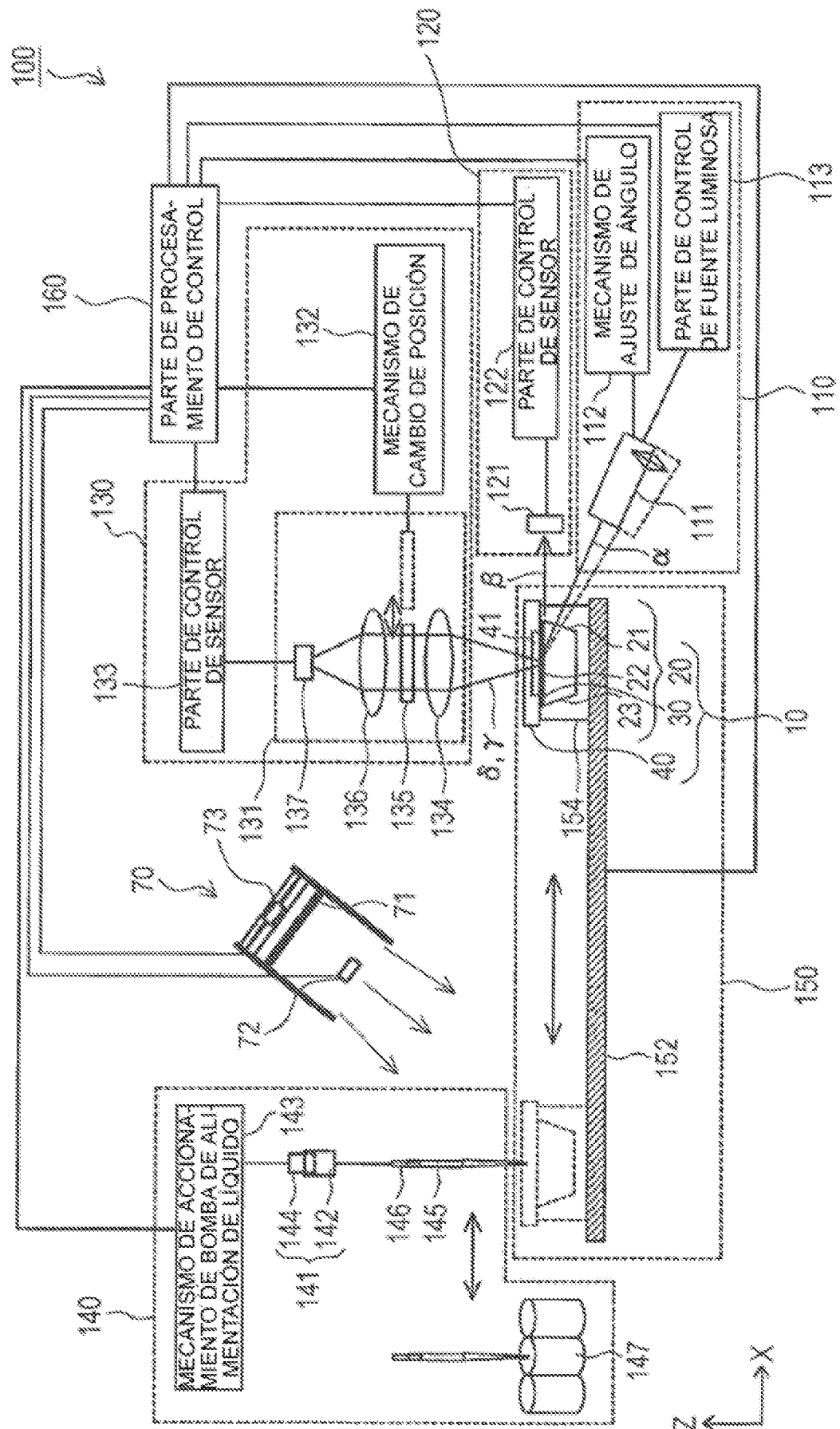


FIG. 2

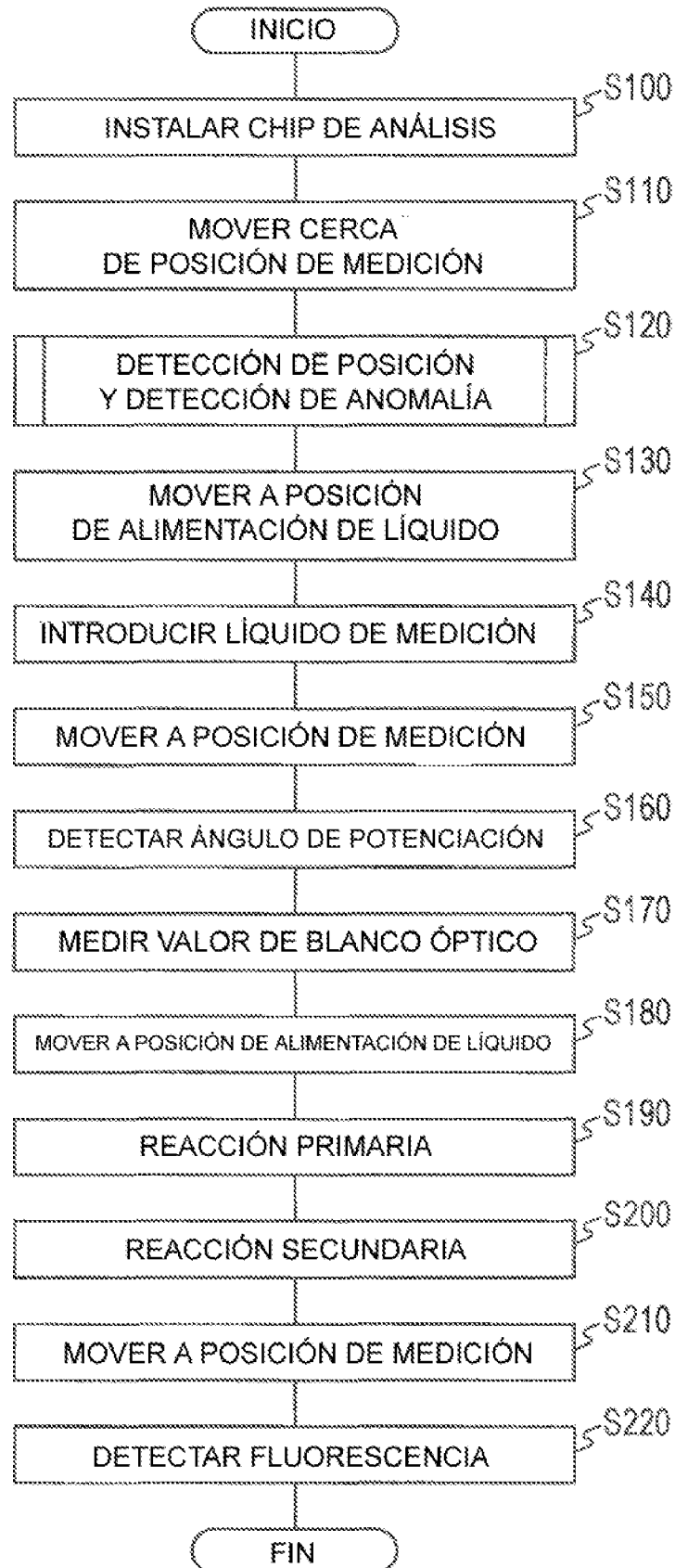


FIG. 3

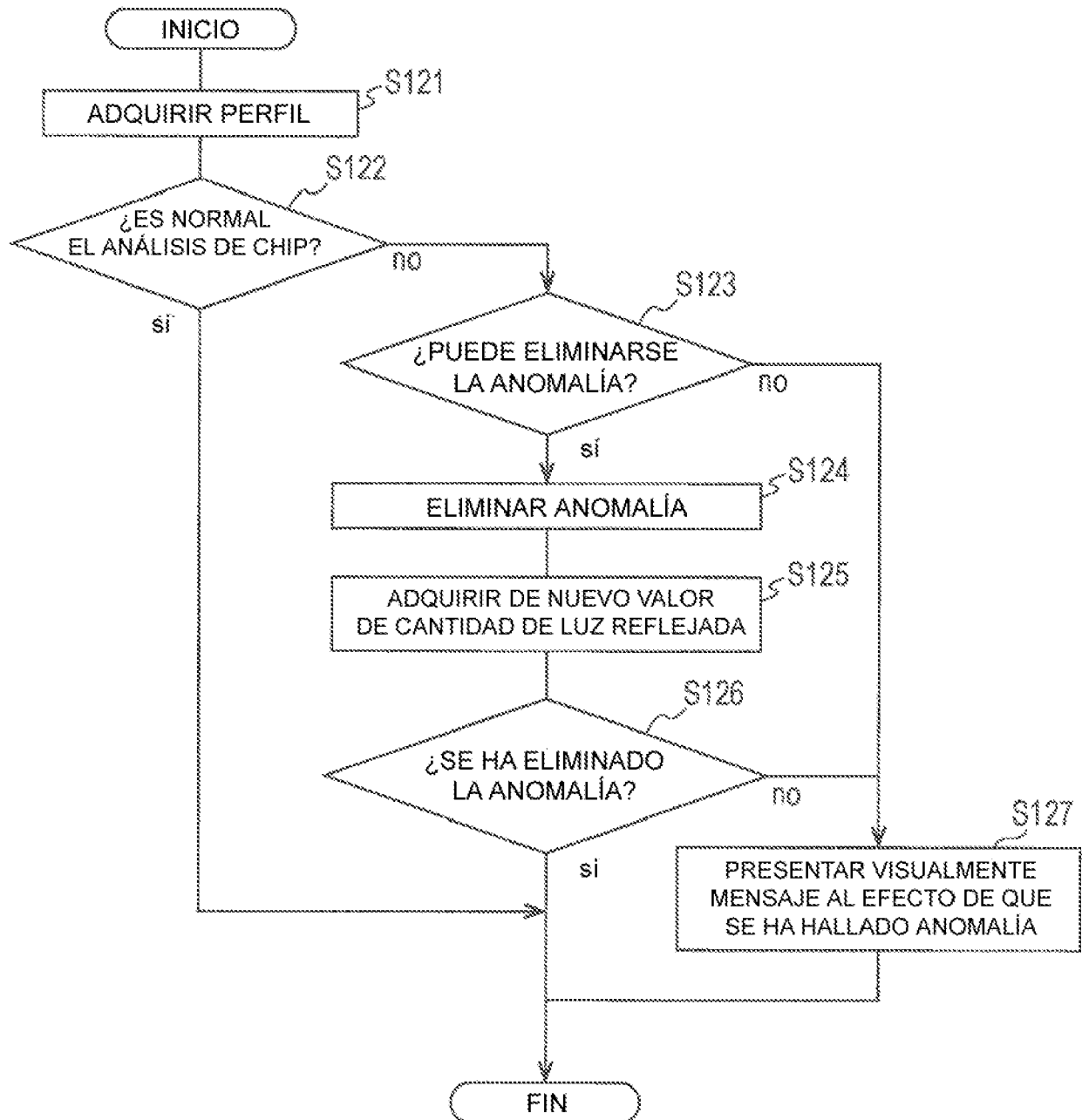


FIG. 4A

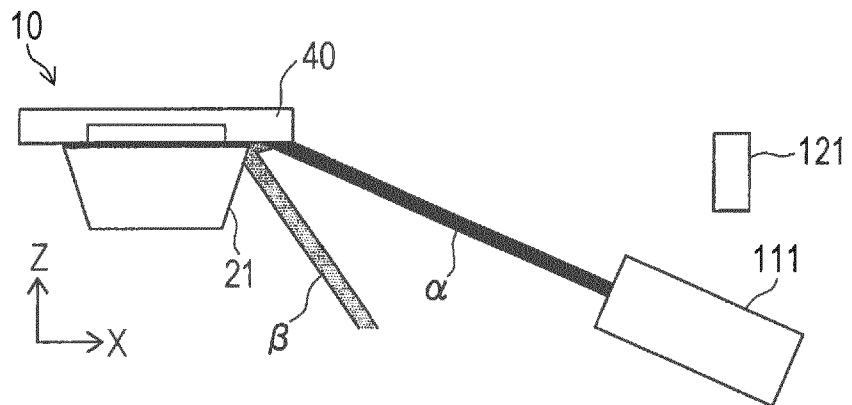


FIG. 4B

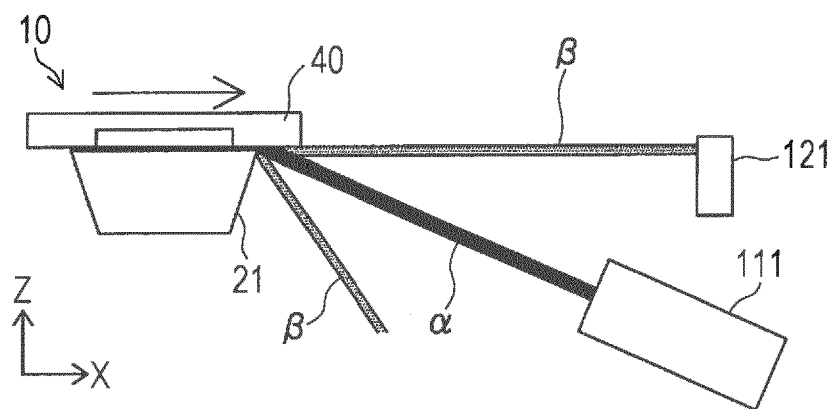


FIG. 4C

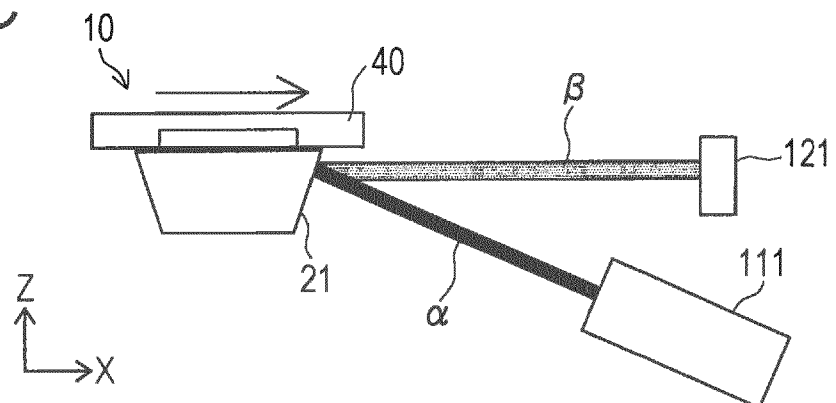


FIG. 5A

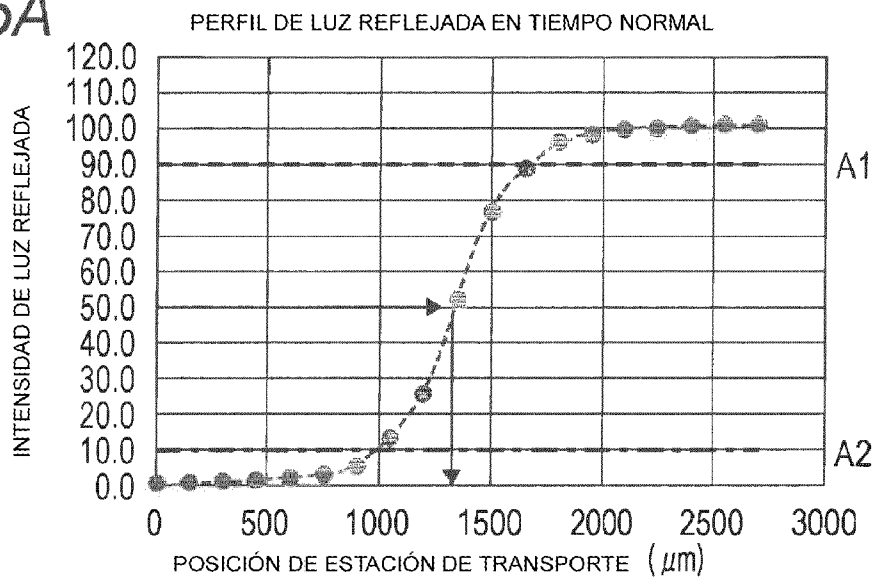


FIG. 5B

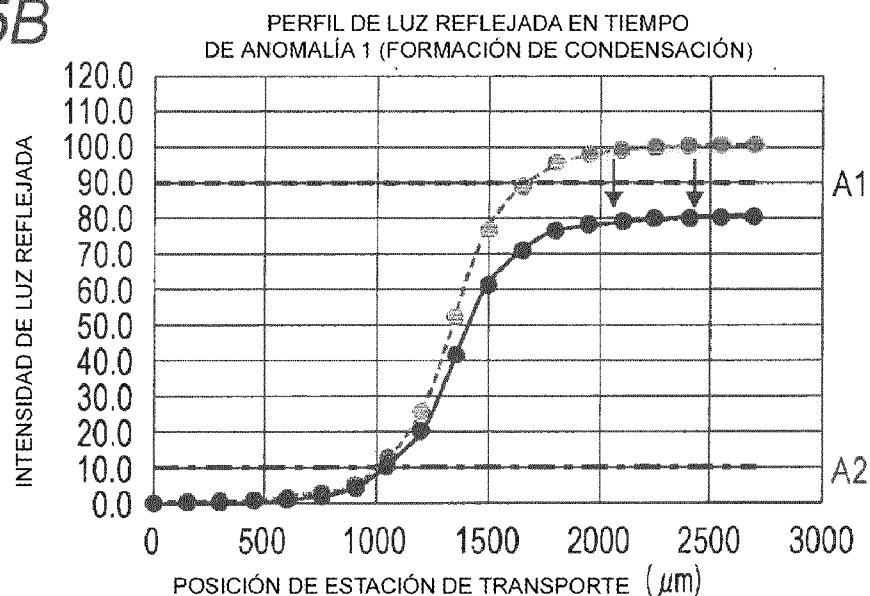


FIG. 5C

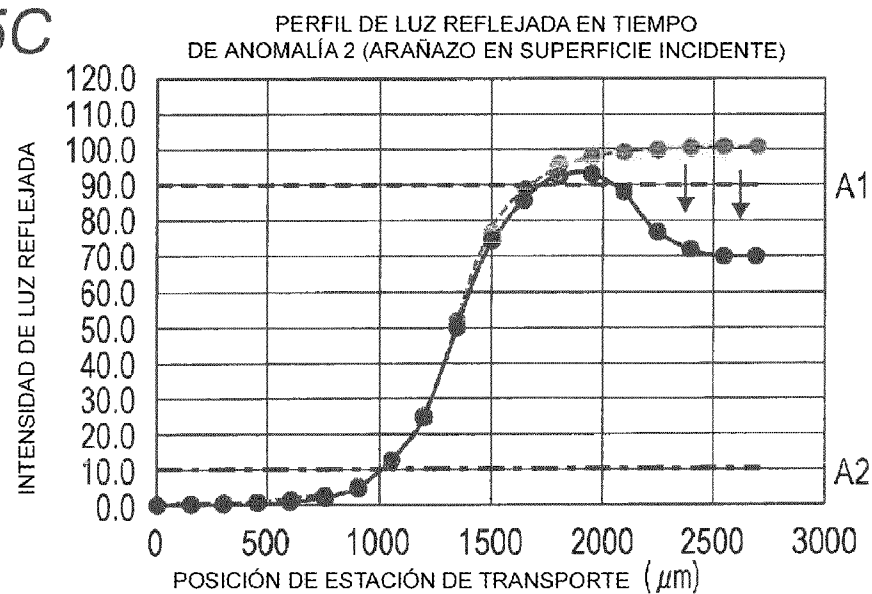


FIG. 6

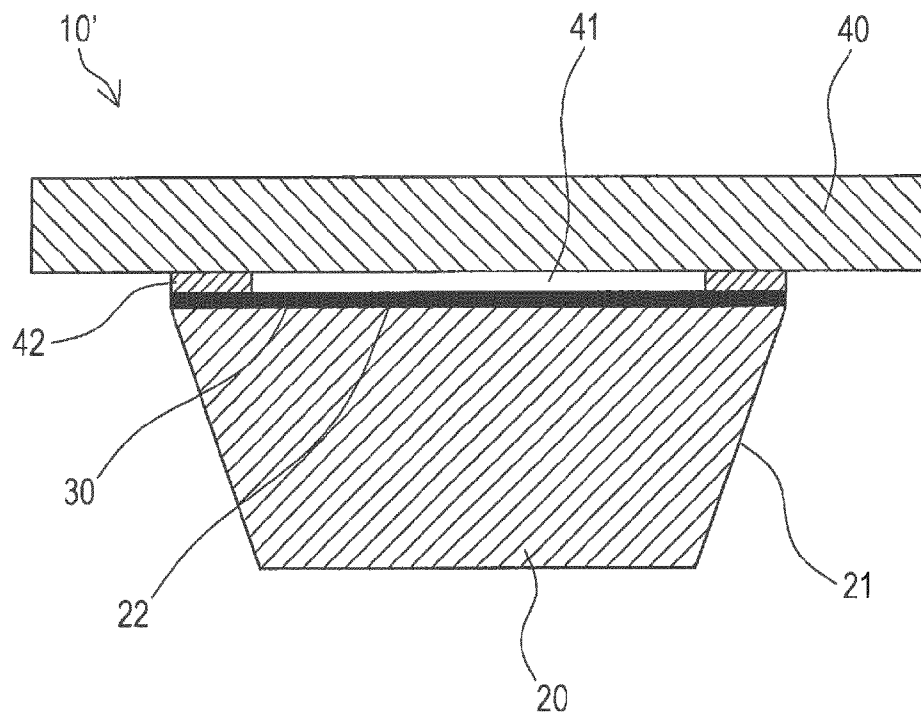


FIG. 7A

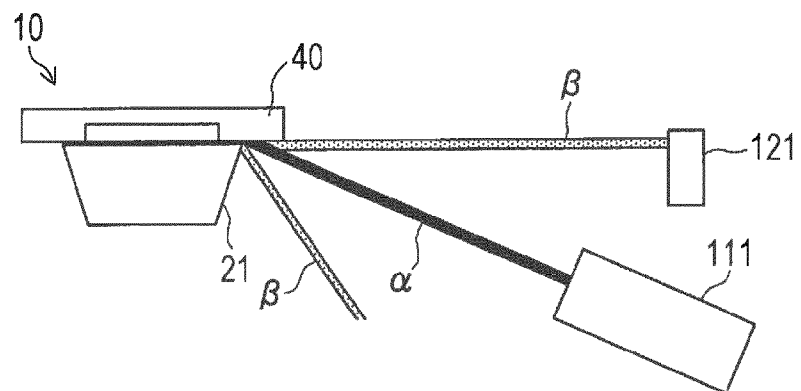


FIG. 7B

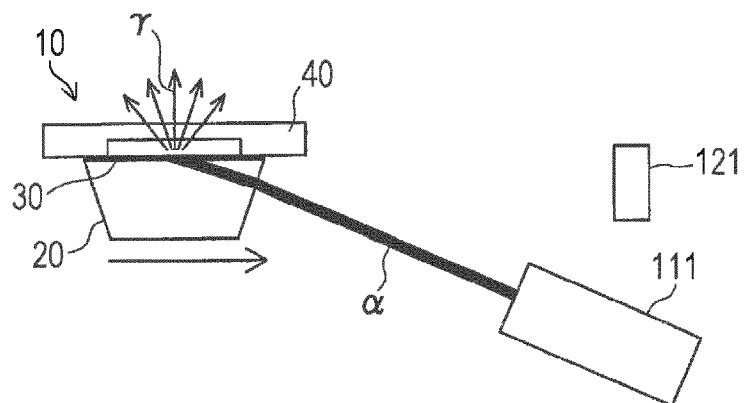


FIG. 8A

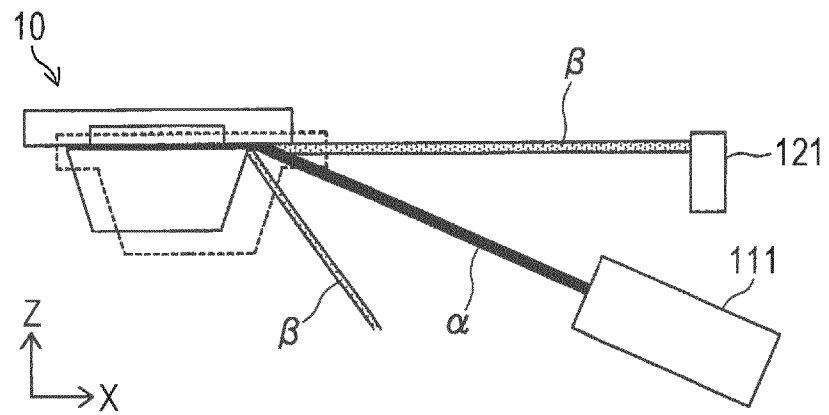


FIG. 8B

