

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-511041

(P2013-511041A)

(43) 公表日 平成25年3月28日(2013.3.28)

(51) Int.Cl.

GO1N 21/27

(2006.01)

F 1

GO1N 21/27

C

テーマコード(参考)

2GO59

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2012-538789 (P2012-538789)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月10日 (2010.11.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年6月29日 (2012.6.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2010/051233
 (87) 國際公開番号 WO2011/059383
 (87) 國際公開日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (31) 優先権主張番号 12/617,081
 (32) 優先日 平成21年11月12日 (2009.11.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390041542
 ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネ
 クタディ、リバーロード、1番
 (74) 代理人 100137545
 弁理士 荒川 智志
 (74) 代理人 100105588
 弁理士 小倉 博
 (74) 代理人 100129779
 弁理士 黒川 俊久
 (74) 代理人 100113974
 弁理士 田中 拓人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】減衰全反射に基づいた光センサシステムおよび感知方法

(57) 【要約】

強度を有する電磁放射ビームを発生させ、かつ検出するための光検出システムが提供される。本光検出システムは、電磁放射ビームを生じさせるための発生源と、少なくとも部分的に透明でかつ少なくとも一部にATRセンサ層を含む主要部であって、電磁放射ビームのための入口表面、入口表面を通して送られたビームを反射する内部または外部反射表面、および第2の表面から反射されたビームが透明な主要部を出る出口表面を有する主要部と、を含む。本光検出システムは、さらに、ビーム発生源と主要部の間の分布デバイスと、この分布デバイスはビームの強度を不均一強度分布から実質的に均一な強度分布に再分布させるものであり、主要部を出る電磁放射ビームを検出する検出器と、を含む。

【選択図】図5

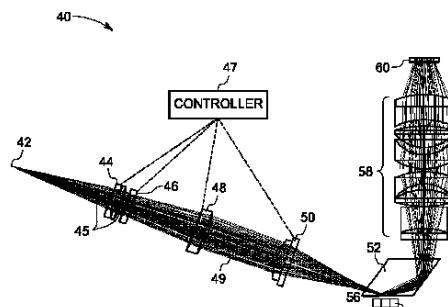


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

強度を有する電磁放射ビームを発生させ、かつ検出するための光検出システムであって、

、前記電磁放射ビームを生じさせるための発生源と、

少なくとも部分的に透明で、かつその主要部の少なくとも一部に ATR センサ層を含む主要部であって、前記電磁放射ビームのための入口表面、前記入口表面を通して送られた前記ビームを反射する内部反射表面、および前記第 2 の表面から反射された前記ビームが前記透明主要部を出る出口表面を有する主要部と、

前記ビーム発生源と前記主要部の間の分布デバイスであって、前記ビームの強度を不均一強度分布から実質的に均一な強度分布に再分布させる分布デバイスと、

前記主要部を出る前記電磁放射ビームを検出する検出器とを含む光検出システム。

【請求項 2】

前記分布デバイスが、1つまたは複数の非球面レンズを含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 3】

前記分布デバイスが、凹非球面レンズおよび凸非球面レンズを含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 4】

前記ビーム発生源と前記分布デバイスの間に第 1 のビームコリメータをさらに含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 5】

前記分布デバイスと前記主要部の間に第 2 のビームコリメータをさらに含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 6】

前記電磁放射ビームを生じさせるための発生源が、表面発光ダイオード、端面発光ダイオード、超発光ダイオード、またはレーザ発生源の中の少なくとも 1 つを含む、請求項 1 記載の光システム。

【請求項 7】

前記電磁放射ビームを生じさせるための前記発生源が、光ファイバに結合されている、請求項 1 記載の光システム。

【請求項 8】

相關手動制御装置、自動光学機械式制御装置、または電子 / 光学機械式制御装置の中の1つまたは複数から選ばれた、前記分布デバイスの制御装置をさらに含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 9】

前記電磁放射の放射領域を拡大する拡大レンズサブシステムをさらに含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 10】

前記拡大レンズサブシステムが、球面レンズ、非球面レンズ、アナモフィックレンズ、またはこれらの組合せを含む、請求項 9 記載の光センサシステム。

【請求項 11】

前記拡大サブシステムの拡大範囲が、2 から 5 倍である、請求項 9 記載の光センサシステム。

【請求項 12】

手動制御装置、自動光学機械式制御装置、電子 / 光学機械式制御装置、またはこれらの組合せを含む、請求項 9 記載の光センサシステム。

【請求項 13】

前記ビームが、高パワー電磁放射を含む、請求項 1 記載の光センサシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記 ATR センサ層が、流体フローセルに隣接している、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 15】

前記 ATR センサ層が、金、銀、またはこれらの合金を含むプラズモン発生金属膜を含む、請求項 14 記載の光センサシステム。

【請求項 16】

再分布されたビームが、前記発生源からの前記ビームのパワーの約 85 パーセントから 100 パーセントの範囲のパワーを有する、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 17】

前記実質的に均一な強度分布が、平頂強度分布を有する、請求項 1 記載の光センサシステム。

【請求項 18】

強度を有するビームを生成する電磁放射発生源、流体フローセル、および前記流体フローセンサに関連した SPR 検出器を含む表面プラズモン共鳴 (SPR) 検出システム用の光サブシステムであって、

前記ビームを平行にするレンズと、

前記ビームの強度が平頂分布を有するように前記ビームを修正する非球面レンズと、

前記修正されたビームを平行にする第 2 の非球面レンズと、

前記平行な修正されたビームをアナモフィックビームに変換し、さらに前記アナモフィックビームを、プリズムを介して、プラズモン発生金属膜と前記流体フローセルの界面に集束させる円柱レンズと

を含む光サブシステム。

【請求項 19】

前記アナモフィックビームが、楔状ビームである、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 20】

前記電磁放射発生源が、端面発光ダイオード、超発光ダイオード、またはレーザ発生源の中の少なくとも 1 つを含む、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 21】

前記電磁放射発生源が、光ファイバに結合され、前記ファイバの出力が、強度分布を有するビームである、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 22】

前記電磁放射が、約 600 から 900 nm の範囲にある、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 23】

前記 SPR 検出器が、ダイオードアレイ、半導体 PIN ダイオードアレイ、シンチレータをベースとするアレイ、CCD アレイ、TFT または CMOS をベースとするアレイ、または PSD センサ検出器から選ばれている、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 24】

前記非球面レンズが、凹レンズ、凸レンズ、またはこれらの組合せを含む、請求項 18 記載の光サブシステム。

【請求項 25】

前記流体フローセルが、前記プラズモン発生金属膜に隣接している、請求項 18 記載の光サブシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、減衰全反射 (ATR) に基づいた光センサシステムに関し、より詳細には、表面プラズモン共鳴に基づいた光センサシステムおよび感知方法に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

表面プラズモン共鳴（S P R）に基づいたセンサは、研究および開発用に市販されている。例えば、S P Rセンサは、スエーデン、ウブサラのG E H e a l t h c a r eのB I A C O R E（登録商標）計器系列から入手することができる。これらの市販計器は、固定化された化学センサ層の付いた薄い金膜で覆われたセンサガラスチップと、試料流体および他の流体をセンサチップの上に送るための一体化流体カートリッジとを使用している。ある角度範囲の入射光が、ガラス／金膜界面の線に沿って内部反射されてガラス／金界面に全内部反射（T I R）エバネッセント場を生じさせるように、楔状の光ビームが、プリズムおよび再使用可能な光学界面を介してセンサチップに結合される。特定の波長に固有の狭い角度範囲で、このT I Rエバネッセント場は、金膜を通して入射光線のエネルギーを伝達し、金膜／センサ層界面に表面プラズモン波共鳴を引き起こす。表面プラズモン波は、金表面の試料側への特徴的侵入深さを有する増強エバネッセント電場を生じさせ、そのエバネッセント電場の試料側への侵入深さによって試料の屈折率がS P R角を決定する。光検出器の2 Dアレイが、照らされた線に沿ったセンサスポットの列に関して入射角に対する反射光強度分布を検出して、各センサスポットについて同時にS P Rスペクトルを生成する。これらの多数のS P Rスペクトルの像を光検出器上に形成すると、その像には明帯と暗帯がある。センサは、反射光の共鳴結合と表面プラズモンエネルギーとして金膜中への入り込みとによって生成される検出器表面の暗帯の角位置を測定する。表面プラズモン共鳴の角位置は、S P Rエバネッセント場が侵入する試料の屈折率に依存している。反射エネルギーの量は、また、選ばれた波長での屈折率が複素値である試料の場合のように、エバネッセント場エネルギーの吸収度に依存する。

10

20

30

40

【0003】

S P R分光法の高感度および高分解能は、特に動力学的研究の場合に望ましい。また、ハイスループット生体分子スクリーニングの分野においても、高感度は、S P R分光法および他のA T R分光法のために望ましい。

【0004】

S P R反射曲線のくぼみまたはピーク（または、いくつかの場合には、複数のくぼみまたはピーク）または重心（質量中心）の角度（または波長）の検出可能な変化の感度または分解能は、全内部反射曲線（T I R曲線）の背景光強度の不变性、ドリフトおよび雑音の程度によって主に制限される。理想的には、T I R曲線は、入射角に対して一定である。しかし、実際には、入射角に対する反射率の変化のために、および光源の放射分布のために、放射光ビーム横断強度プロファイルは、また結果としてT I R曲線は、一般に、少なくとも1つの極大を持ったガウス型曲線である。反射率は、プリズム（または回折格子）とプラズモン維持金属の間の光結合の反射損などのいくつかの原因のために変化することがある。一定の背景強度パターンは、適切なソフトウェアアルゴリズムで正規化することができます。しかし、変化した背景像および／または余りにも大きな補正で、「正規化誤差」が生じる。A T Rスペクトル曲率特性のくぼみ、ピーク、重心（質量中心）などを計算するために使用されるアルゴリズムの型に関係なく、高分解能A T Rセンサ計器では、この「正規化誤差」が最小限に抑えられなければならない。検出器アレイ全体にわたった強度の大きな変化について正規化を使用すると、検出器アレイの縁部の低強度領域の信号対雑音比が低下することになる。一般に、検出されたガウス型光源強度分布と、数学的に生成されたおよび測定された正規化強度分布との差は、余りにも大きい。

40

【0005】

A T Rセンサデバイス、特にS P Rセンサの高感度または高分解能のために、センサ表面のある関心領域が、できるだけ均一に照らされて平頂強度プロファイルを持ったT I R曲線を生成することが望ましい。

【0006】

従来の表面プラズモン共鳴（S P R）測定システムは、一般に、T I Rで表面プラズモンセンサデバイスを照らす1つまたは複数の発光ダイオード（L E D）を含む。L E Dは、S P R測定システムがS P R共鳴の小さなシフトを検出できるようになるのに十分な長

50

さのコヒーレント長を有している。S P R 共鳴の小さなシフトを検出できることによって、このシステムは、高精度かつ高感度になり、またはそうではなく分解能を改善することができるようになる。

【0007】

一般に、L E D からの光は、ランパート的（半球中へ放射されて強度がコサイン的に減少する拡散光）であり、低光パワーを有する。L E D のこれらの特性は、A T R センサデバイスに入射する光の量を減少させ、さらに信号対雑音比（S N R）を減少させることがあり、それに応じて、S P R 測定システムの精度および感度または分解能が低下する。A T R センサに入射する必要高光パワーは、端面発光ダイオード、超発光ダイオード、およびレーザダイオードのような端面発光光源を使用して与えられることがある。その理由は、これらのダイオードのビームは、放射角度の狭い高強度の高指向性ビームであるからである。

10

【0008】

端面発光ダイオード、超発光ダイオード、およびレーザダイオードのような高パワー固体光源は、非常に指向性の強い光ビームを生じさせる。また、これらの光源が光導波路またはファイバに結合されたとき、その導波路またはファイバから出力された光ビームは、また、非常に指向性が強い。しかし、これらの高パワー発生源のほとんどは、極めて不均一な光強度を有する。具体的には、高パワービームの光強度は、ガウス型分布をとる。検出器に入射するビームの不均一またはガウス型強度分布は、これらの光源がS P R 感知で直接使用されるかこれらの光源の後に集束光学系が続くとき、A T R 分光計の感度および分解能を制限する。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2007026582号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

光パワー不均一性は、A T R センサを制限する。というのは、その分解能が生物相互作用にとって低すぎるからである。例えば、薬剤開発のためのハイスループットスクリーニングの分野では、多スポットアレイの同時高分解能高精度検出が必要である。したがって、均一な光強度を有する高パワー（指向性）ビームが必要である。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

一実施形態では、強度を有する電磁放射ビームを発生させ、かつ検出するための本発明の光検出システムは、電磁放射ビームを生じさせるための発生源と、少なくとも部分的に透明でかつその主要部の少なくとも一部にA T R センサ層を含む主要部であって、電磁放射ビームのための入口表面、入口表面を通して送られたビームを反射する内部または外部反射表面、および第2の表面から反射されたビームが透明な主要部を出る出口表面を有する主要部と、を含む。本光検出システムは、さらに、ビーム発生源と主要部の間の分布デバイスと、この分布デバイスはビームの強度を不均一強度分布から実質的に均一な強度分布に再分布させるものであり、主要部を出る電磁放射ビームを検出する検出器と、を含む。

40

【0012】

本発明のシステムの他の実施形態は、S P R 検出システム用の光サブシステムとして使用可能であり、单一平面上に強度分布を有するビームを生じさせるように構成された電磁放射発生源、流体フローセル、および流体フローセルに関連したS P R 検出器を含む。本光サブシステムは、ビームを平行にするレンズと、ビームの強度が平頂分布を有するようにビームを修正する非球面レンズと、この修正されたビームを平行にする第2の非球面レンズと、この平行な修正されたビームをアナモフィックビームに変換し、さらにプリズム

50

を介してそのビームをプラズモン発生金属膜と流体フローセルの界面に集束させる円柱レンズと、を含む。

【0013】

本発明のこれらおよび他の特徴、態様、および有利点は、添付の図面に関連して次の詳細な説明を読むとき、より適切に理解され、図面では、図面全体を通して同様な符号は同様な部分を表している。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明の分布デバイスの例を示す模式的な断面図であり、分布デバイスを通過する電磁放射（光）ビームを示している。

10

【図2】本発明の凹非球面レンズの例を示す図である。

【図3】本発明の凸非球面レンズの例を示す図である。

【図4】平頂強度分布の例を示すグラフである。

【図5】本発明の光検出システムの例を示す模式図である。

【図6】本発明の拡大レンズサブシステムを含む光検出システムの例を示す模式図である。

【図7】平頂強度プロファイルを有する全内部反射像を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、電磁放射ビームを発生させかつ検出するための光検出システムに関する。1つの実施形態では、光検出システムは、電磁放射ビームを生じさせるための発生源と、少なくとも部分的に透明な主要部とを含む。ATRセンサ層は、主要部の少なくとも一部の上に配置されている。主要部は、電磁放射ビームのための入口表面、入口表面を通して送られたビームを反射する内部反射表面、および第2の表面から反射されたビームが透明な主要部を出る出口表面を有する。主要部は、光源からの光に対して完全に透明であるか、少なくとも部分的に透明である。例えば、主要部は完全に透明である。主要部はプリズムであることがある。光検出システムは、さらに、ビーム発生源と主要部の間に配置された分布デバイスを含み、分布デバイスは、ビームの強度を不均一強度分布から実質的に均一な強度分布に再分布させる。光検出システムは、さらに、主要部を出る電磁放射ビームを検出する検出器を含んでいる。光検出システムは、また、本明細書でSPRシステムとも呼ばれる。

20

【0016】

本明細書で使用されるときに、「電磁放射」という用語は、紫外領域（約10nmから約400nmまで）、可視領域（約400nmから約750nmまで）、および赤外領域（約750nmから約20μmまで）の放射、すなわち約0.4μmから20μmまでの波長範囲の放射を意味する。簡単にするために、放射は、「光」とも呼ばれる。

30

【0017】

ある実施形態では、波長範囲は、約600nmから約900nmの範囲である。一実施形態では、電磁放射は、約785nmの波長を有する。広い波長範囲は、生物学的に関連のある波長の広い範囲にわたって結像を可能にし、また表面プラズモンエバネッセント波が生物試料中へ入り込むことができるようになる。電磁放射発生源は、端面発光ダイオード、超発光ダイオード、またはレーザ発生源の中の少なくとも1つを含む。1つの代替実施形態では、電磁放射発生源は、光ファイバに結合されがあり、ファイバ出力端は、不均一強度分布のビームを生じさせるように構成されている。

40

【0018】

小さな放射領域を持った端面発光光源またはファイバ結合光源は、一般に、あまりにも小さな焦線幅を引き起こし、この小さな焦線幅が、アナモフィックな結像と組み合わさって、光学的欠陥のために、小さな斑点のあるATR像をもたらす。したがって、より大きな放射領域を有する表面発光ダイオードを使用すること、または球面および/または非球面を含むレンズまたはレンズシステムを使用することによって端面発光ダイオードの放射

50

領域を拡大することが望ましい。一実施形態では、アナモフィックビームは、楔状ビームである。

【0019】

一実施形態では、A T R センサ層は、プラズモン発生金属膜を含む。A T R センサ層は、エバネッセント波発生層である。一般に自由電子型金属であるプラズモン発生膜は、金属化合物、金属膜の層構造、金属層表面テクスチャ、または適切にドープされた半導体膜を含む。プラズモン発生金属膜は、金、銀または任意の他のプラズモン発生金属、またはそれらの混合物または合金の中の1つまたは複数を含む。A T R センサ層は、透明な主要部上に配置され、さらに金属膜中のプラズモン発生を可能にするように入射光に十分に近く位置付けされる。主要部の内部反射表面は、プラズモン発生金属膜を支えている。この金属膜が、全内部反射（A T R でのような）で引き起こされるエバネッセント波によって調べられる。内部反射表面は、金属膜とともに、本明細書でしばしばセンサ表面と呼ばれる。一実施形態では、金属膜と入射光の間の距離は、エバネッセント波が表面のプラズマ電子と相互作用してプラズモンを励起することができるようなものである。プリズムの底に入射する光は、プラズモン波のエバネッセント場を通して試料を調べる。

10

【0020】

1つまたは複数の固定化層が、プラズモン発生金属膜の表面に配置されることがある。固定化層は、センサ表面に相互作用部分を固定化するのに役立つ。プラズモン発生金属膜上に相互作用部分の存在することが、センサ表面の環境のパラメータの変化を促す。例えば、相互作用部分の存在は、センサ表面の環境の屈折率の変化を引き起こすことがある。光ビームが特定（共鳴）角度で金属膜に当たるとき、金属表面電子は、プラズモンを励起する電子と共に鳴るようになる。この共鳴は、光の吸収を引き起こし、したがってA T R スペクトル強度曲線にくぼみを生じさせる。この説明の目的のために、プラズモン発生膜および／または1つまたは複数の固定化層を含むA T R センサ層が設けられた、主要部の部分は、センサ表面とも呼ばれることがある。

20

【0021】

エバネッセント波を生成するためにプリズムまたは回折格子によって光をセンサ表面に結合するという2つの一般的な方法がある。プリズム結合の場合には、センサ表面は、プリズムの表面であることがあり、または、屈折率整合媒体などを介してプリズムと光学的に光結合接触した別個のセンサ素子、例えばガラス板またはプラスチック板などの表面であることがある。後者の例では、「内部反射表面」は、この別個のセンサ素子の表面である。回折格子結合の場合には、センサ表面は、回折格子素子と一体になっていることがある（例えば、一方の面に回折格子が形成されているガラス板またはプラスチック板の反対の面、またはセンサ表面は実際に回折格子の一部である）。プリズムの場合のように、センサ素子は、また、回折格子素子と光学的に接触する別個の素子であることがある。

30

【0022】

電磁放射ビームを生じさせるための発生源は、また、「光源」とも呼ばれる。発生源は、自然発生源、直接化学的発生源、燃焼ベースの発生源、電動発生源、レーザ、レーザダイオード、または超発光ダイオード（S L E D）から選ばれてもよい。一実施形態では、発生源は固体光源、例えば、表面発光ダイオードまたは端面発光ダイオードの形の発光ダイオード（L E D）、超発光ダイオード（S L E D）またはレーザダイオードである。光源の固体光子放射特性のために、焦線照明の横方向の強度変化（ビーム形状またはビームプロファイルとも呼ばれる）はガウスプロファイルである。電磁放射ビームを生じさせるための発生源は、いくつかの実施形態で、ガウス発生源と呼ばれることがある。「光源」および「ガウス発生源」という用語は、本明細書では交換可能に使用されることがある。一実施形態では、光源は、高エネルギー発生源であることがある。この実施形態では、エネルギー発生源は、光の1つの光子について、波長が600から900nmであることがある。有利なことには、高パワー光源は、高い指向性特性を有する。指向性光源は、指定ベクトルに沿って1つの方向に進む平行光線を有する。指向性光は、拡散反射および正反射に寄与するがあり、これらの反射は今度、物体の位置ではなく物体の表面の向きに

40

50

依存している。指向性光は、周囲反射に寄与しない可能性がある。高パワー光源の高指向性特性によって、より高強度の光が目標に入射することができるようになり、それによって信号対雑音比（S N R）が大きくなる。高いS N Rは、S P R測定システムの精度および感度を高める。

【0023】

不均一分布強度光は、使用されると、結果としてA T Rスペクトル強度プロファイルのくぼみの関連付けを困難にするかもしれない。ガウスプロファイル強度の光ビームが検出目的のために使用される場合、反射ビームの強度プロファイルのくぼみが、ガウスプロファイルの中のどこかにある。反射ビームの強度プロファイルにくぼみがあるために、反射ビームが検出器に当たるとき、暗S P R減衰帯が生じる。検出器表面上のこの暗帯の位置の精度は、その暗帯がどの列の検出器に生じるかに依存している。暗帯が強度分布の明るいピークに生じる場合には、信号は大きく、またS N Rも大きくなるが、暗帯が比較的薄暗い縁部に生じる場合には、S N Rは小さくなる。本発明のシステムは、測定の全範囲にわたってS N Rが大きくなるようにする。

10

【0024】

光検出システム中の高パワー発生源は、超発光ダイオード（S L E D）、レーザダイオード、固体レーザ、気体レーザ、外部共振器付き半導体レーザ、または、目標を照らしあつ光検出器システムの適切なS N Rを実現するのに十分な高パワーと十分な量の指向性光を持った任意の他の型のレーザ、を含むことができる。

20

【0025】

本発明は、センサ面に均一強度分布を必要とする用途に高パワーガウス発生源を使用することを可能にする。ある実施形態では、レーザおよびファイバ結合発生源が、S P R屈折率測定で照明入力として使用されることがある。例えば、タンパク質濃度分析装置で使用されるレーザおよびファイバ結合発生源は、センサの視野（結像される所定場面の角度範囲）全体にわたって信号対雑音性能の変化を生じさせることなしに使用されることがある。ガウス発生源は、端面発光レーザダイオード、気体レーザ、固体レーザ、またはファイバ光ケーブルに結合された光源であることがあるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0026】

本発明の光検出システムの実施形態は、改善された角度分解能または波長分解能で複数の特定の相互作用を同時に検出することを可能にするA T Rセンサを含む。本システムは、また、円柱状に集束されたA T R反射、多角臨界角反射光測定、内部多角ブルースター角反射光測定、多角エバネッセント偏光解析法、および可変角全内部反射蛍光に基づいた検出技術に適応されることがある。

30

【0027】

S P Rシステムの性能は、検出器アレイで実現される信号対雑音比に依存している。本システムの雑音レベルは、試料に投射される照明の強さの平方根に比例している。本システムは、ユニットで消費される電力の大きな増加を必要とすることなしに、または試料全体にわたって信号対雑音（S N R）の問題のあるばらつきを生じさせることなしに、L E Dまたは白熱電球光源で達成される試料の10から100倍の試料に入射する光の強度増加を可能にする。本システムは、また、高放射照度レーザおよびファイバ結合発生源の場合でも、検出器アレイの全面積にわたってS N Rが維持されるようにする。

40

【0028】

ある実施形態では、入射電磁放射の強度プロファイルを、実質的に均一な強度分布のプロファイルを実現するように変えることができる。本明細書で使用されるときに、「実質的に」という用語は、業界で認められた製造公差およびプロセスの通常の予想寸法ばらつき内に入ることとして定義され、約-5パーセントから約+5パーセントの範囲のばらつきを含むことができる。強度プロファイルの実質的に均一な分布は、ガウス強度分布の中間部にくぼみ/ピークが生じるのを妨げる。ある実施形態では、光源からの光ビームは、試料に入射する前に分布デバイスに入射される。分布デバイスは、1つまたは複数の非球面レンズを含む。1つまたは複数の非球面レンズが、本システムの強度または光パワーを

50

維持する非球面ビーム整形光学系を形成する。分布デバイスは、光パワーをずっと高いレベルに維持し、かつ同時に不均一強度プロファイルを一様にする。分布デバイスは、ビーム強度変換非球面レンズとも呼ばれる少なくとも一組の非球面レンズを含むことがある。ビーム強度変換非球面レンズは、少なくとも一組の異なるレンズを含む。それらのレンズの一方は、形が凹状であり（凹非球面レンズ）、光ビームの高強度中心部をビームの縁部の方へ再分布させる。他方のレンズは、形が凸状であり（凸非球面レンズ）、光ビームを均一強度分布の光ビームに集める。

【0029】

分布デバイスは、ビーム発生源と主要部またはセンサ表面の間に配置されることがある。ビーム発生源と主要部またはセンサ表面の間の分布デバイスの配置部分の位置は、光源のガウス強度プロファイルに依存することがある。本光システムは、さらに、ビーム発生源と分布デバイスの間の第1のコリメータと、分布デバイスと主要部の間の第2のコリメータとを含むことがある。

10

【0030】

非球面レンズの像面直径は、約10mmから約20mmである。非球面レンズは、Zema × 非球面符号規約を使用しさらにボリュームを取り除くことによって作ることができる。非球面レンズは、光学プラスチック（例えば、ポリスチレン、アクリル樹脂、環状オレフィン共重合体（COC）、ポリカーボネート）またはガラスのような任意の成型可能なまたは研削研磨された透明材料を含むことがあるが、必ずしもこれらに限定されない。

20

【0031】

他の実施形態では、光検出システムは、さらに、電磁放射の放射領域を拡大するための拡大レンズサブシステムを含む。拡大レンズサブシステムは、球面レンズ、非球面レンズ、アナモフィックレンズ、二焦点レンズまたはこれらの組合せを含む。拡大レンズサブシステムは、放射領域を元の大きさの約2から5倍に拡大して仮想放射領域（実像）を作るために使用され、その仮想放射領域からの光が分布デバイスに送り込まれる。拡大機能は、2から5倍の倍率範囲で調節可能であることがある。

20

【0032】

一実施形態では、光センサシステムは、手動制御装置、相關手動制御装置、自動光学機械式制御装置、電子／光学機械式制御装置、またはこれらの組合せを含む。光センサシステムは、選ばれた焦線と組み合わせて実際の光強度分布をATRスペクトルに使用してシステムの光学構造または電子・光学構造を手動または自動制御および／または調節するようにプログラムされることがある。制御装置は、また、分布デバイスまたは拡大レンズサブシステムの光学素子、または光センサシステム中の他の光学素子を必要に応じて自動的に調節するために使用されることがある。

30

【0033】

図1は、一組の非球面レンズ（ビーム強度変換非球面レンズ）14および16を有する分布デバイス10を示す。この一組のビーム強度変換非球面レンズは、ビーム（不均一強度分布ビーム）12の中心のより高強度の領域を半径方向のより遠い外へ再マッピングする第1の非球面レンズ14を含む。半径方向で外へ進められたビームは、次に第2の非球面レンズ16に当たり、次に第2の非球面レンズ16がそのビームを平行にする。平行ビームは、均一または平頂強度分布12'を有する。

40

【0034】

図2に示されるように、第1の非球面レンズ20は凹表面22を有する。不均一強度分布を有する光は、表面22を通ってレンズ20に入る。この光ビームは、平らな表面24を通って出る。図3に示されるように、第2の非球面レンズ30は、平らな表面32を有する。レンズ20の平らな表面24を通って出る光は、表面32を通ってレンズ30に入る。光ビームは、凸表面34を通って出る。凸表面34を通って出た光ビームの強度分布は、均一である。

【0035】

図4に示されるように、入射電磁放射の強度プロファイル36は、実質的に均一な強度

50

分布 3 7 である。縦座標 3 8 は強度を表し、横座標 3 9 は像座標を表す。

【 0 0 3 6 】

図 5 は、強度を有する電磁放射ビームを発生させかつ検出するための光検出システム 4 0 を示す。システム 4 0 は、電磁放射ビームを生じさせるための発生源 4 2 を含む。システム 4 0 は、少なくとも部分的に透明な主要部 5 2 を含む。主要部 5 2 は、主要部 5 2 の少なくとも一部にプラズモン発生金属膜を含む。主要部 5 2 は、電磁放射ビームのための入口表面、入口表面を通って送られたビームを反射する内部または外部反射表面、および第 2 の表面から反射されたビームが透明な主要部を出る出口表面を有する。光検出システム 4 0 は、ビーム発生源 4 2 と主要部 5 2 の間に分布デバイス（非球面レンズ 4 6 および第 2 の非球面レンズ 4 8 を含む）を含み、分布デバイスは、ビームの強度を不均一強度分布 4 5 から実質的に均一な強度分布 4 9 に再分布させる。均一強度分布光ビーム（再分布されたビーム）4 9 のパワーは、発生源 4 2 からの光ビームのパワーの約 85 パーセントから約 100 パーセントの範囲のパワーを有している。光検出システム 4 0 は、主要部 5 2 を出る電磁放射ビームを、アナモフィック結像サブシステム 5 8 を通過した後で検出する検出器 6 0 を含む。光検出システム 4 0 は、第 1 のコリメータ（第 1 のビームコリメタ）4 4 、非球面レンズ 4 6 、第 2 の非球面レンズ 4 8 、および円柱レンズ（第 2 のビームコリメタ）5 0 に物理的に接続されることがある制御装置 4 7 を含む。

10

【 0 0 3 7 】

図 6 は、強度を有する電磁放射ビームを発生させかつ検出するための光検出システム 4 1 を示す。図 5 に開示されたシステム 4 0 の構成要素に加えて、システム 4 1 は、発生源 4 2 と第 1 のビームコリメタ 4 4 の間に拡大レンズサブシステム 4 3 を含む。拡大レンズサブシステム 4 3 は、放射領域を約 2 から 5 倍の倍率範囲で拡大して仮想放射領域（実像）を作るために使用され、この仮想放射領域からの光が第 1 のビームコリメタ 4 4 を通して非球面レンズ 4 6 に送り込まれる。図 6 の制御装置 4 7 は、さらに、拡大レンズサブシステム 4 3 に物理的に接続されることがある。

20

【 0 0 3 8 】

図 7 は、全内部反射像（表面プラズモン共鳴または他の光吸収による減衰がない）を示し、これの強度は、均一または平頂強度プロファイル 7 0 である。曲線 7 2 は、水平（接線）方向に測定された強度プロファイルであり、曲線 7 4 は、垂直（矢状）方向に測定された強度プロファイルである。平頂強度プロファイル 7 0 を生成するためのシステム構成は、超発光ダイオード / 光ファイバ / 分布デバイス / ATR プリズム / 結像システム / 像検出器である。

30

【 0 0 3 9 】

フローシステム 5 4 は、センサ表面 5 6 と効果的に関連している。フローシステム 5 4 は、複数のフローセルを有する微小流体フローシステムである。試料溶液は、フローセルを通って流れる。試料溶液は、センサ表面 5 6 に可逆的または非可逆的に固定化されることがある相互作用部分を有することがある。固定化層は、相互作用部分をセンサ表面 5 6 に固定化するのに役立つ。

【 0 0 4 0 】

光サブシステムは、また、ビームを平行にする第 1 のビームコリメタ 4 4 と、ビームの強度が平頂分布であるようにビームを修正する非球面レンズ 4 6 と、修正されたビームを平行にする第 2 の非球面レンズ 4 8 と、平行な修正されたビームをアナモフィックビームまたは楔状ビームに変換して、主要部 5 2 を介してそのビームを流体フローセルの誘電体またはプラズモン発生金属膜界面に集束させる第 2 のビームコリメタである円柱レンズ 5 0 と、を含む。流体フローセルは、ATR センサ層に隣接する 1 つまたは 2 以上の流体フローセルを含むことがある。

40

【 0 0 4 1 】

全内部反射角で入射する光エネルギーは、SPR によって共鳴的に吸収され、透過ビームから除去される。SPR によって吸収されない光は、試料から反射されて、結像レンズシステム 5 8 によって検出器 6 0 のアレイ上に結像される。接線方向からの光は、検出器

50

60の面上にフーリエ変換(FT)されることがある。フーリエ変換は、例えば、光の空間分布を単純にすることができます。扇状ビーム(円柱状に集束されたビーム)は、センサスポットの1つの列に沿って焦線照明を生成する。センサ表面に沿った焦線幅で、FT結像が生じるセンサスポットの長さが決定される。矢状面からの光は、平行にされて、検出器60のアレイ上に投射される。検出器60は、像検出器であり、像焦点面に位置付けされて主に矢状面内にある光線を検出するが、一方で後焦点面(または回折面)に位置付けられて主に接線面内にある光線を検出する。この像検出器60は、二焦点結像サブシステムを形成する。

【0042】

アナモフィック結像サブシステムでは、正方形などのセンサスポットが長方形(帯)として結像され、長方形の幅はセンサスポットの矢状幅の実像であるが、長方形の長さは反射角の範囲の投影である。像のそのような長方形部分に沿った強度変化が、対応するセンサスポットの反射率曲線を与える。アナモフィック結像サブシステムは、前記反射率曲線の変化によって各個々のスポットでの試料相互作用を監視しながら、センサスポット像(実際の結像)の同時空間分離を可能にする。暗帯の角位置(暗帯は、基本的に強度曲線のくぼみである検出器センサ上に現れる)は、様々な生体分子、例えば流体フローセル中のタンパク質の濃度の非常に敏感な目安を与える。

【0043】

この実施形態の光サブシステムは、ダイオードアレイ、半導体PINダイオード(p型半導体・n型半導体間真性半導体領域ダイオード)アレイ、シンチレータをベースとするアレイ、CCD(電荷結合デバイス検出器)アレイ、TFT(薄膜トランジスタ)またはCMOS(相補金属酸化物半導体検出器)をベースとする検出器、またはPSD(位置検出デバイス)センサ検出器から選ばれることがあるSPR検出器60を含む。光サブシステムは、また、少なくとも1つの試料フローセルを含む。例えば、流体試料では、流体フローセルは、ATRセンサ層およびプラズマ発生金属膜に隣接している。

【0044】

本発明のシステムの1つまたは複数の実施形態は、次の非限定の実施例で説明されるように次のFT結像パラメータを使用することがある。

【実施例1】

【0045】

センサ表面に沿っておおよそ0.5mmの焦線幅の場合には、照らされたセンサスポット内の同一反射角の光線は、滑らかな反射率曲線を生成する。この焦線幅は、従来、コリメータレンズ(球面または非球面)および円柱集束レンズと共に従来の表面発光LEDから成るコスト効率の高い設計によって実現されている。一般に、表面放射領域の直径または辺は、0.2mmである。この場合に、高品質光学系の通常の欠陥は、反射率曲線を乱さない。低品質光学系および/または低級表面清浄度は、多かれ少なかれ影になった局部領域の形で反射率曲線を乱すことがある。この反射率曲線が非常に滑らかであるために、あまりはっきりしないガウス状全反射曲線の(ソフトウェア)正規化だけが必要である。不均一強度分布ビームを特徴とする表面発光LEDの場合には、光検出システム40との組合せが、必要な平頂プロファイルを実現する。

【実施例2】

【0046】

センサ表面に沿っておおよそ0.1mmの焦線幅の場合には、照らされたセンサスポット内の同一反射角の光線は、鋭いピークおよびくぼみ(ノッチ)によってしばしば曲率が乱されている反射率曲線を生成する。この焦線幅は、コリメータレンズ(球面または非球面)および円柱集束レンズと共に従来の端面発光LED、超発光ダイオード、またはレーザダイオードから成るコスト効率の高い設計によって実現される。一般に、端面放射領域の直径または辺は、0.004mmである。この場合に、高品質光学系の通常の欠陥は、反射率曲線にノッチを間違なく生じさせる。この反射率曲線のノッチが大きいために、非常に顕著なガウス状全反射曲線を正規化する前に適切な(ソフトウェア)曲線データ平

10

20

30

40

50

滑化アルゴリズム処理が必要である。曲線データ処理の複雑さが明らかに増すことと共に、平滑化アルゴリズム（従来の「移動平均」または「ボックスカーパー平滑化」から高速逆フーリエフィルタ処理のような最新のものに及ぶ）によってノッチを小さくすることの代価は、光学機械式位置合わせおよび／または実際の計測温度の変化によって例えばS P R反射率曲線の特徴がしばしば小さくなる（すなわち、反射率のくぼみがあまりはっきりしなくなる）ために、反射率曲線の監視された変化の解釈がより複雑になることである。反射率曲線のこの「過平滑化」によって、検出の感度乱れ、例えばS P R曲線の角度シフトを得る危険性が加わる。この欠点は、光検出システム40を使用することによって無くなる。

【実施例3】

10

【0047】

センサ表面に沿って約0.4mmの焦線幅の場合には、照らされたセンサスポット内の同一反射角の光線は、顕著なガウス状反射率曲線を生成し、その曲線の曲率は、ほとんどの用途に必要な滑らかさを有している。一般に、端面放射領域の直径または辺は、0.004mmである。この焦線幅は、端面放射領域を約2から5倍の倍率範囲で拡大する拡大レンズまたはレンズサブシステム（球面、非球面、および二焦点）と共に、従来の端面発光LED、超発光ダイオード、またはレーザダイオードを含むコスト効率の高い設計によって実現される。この焦線幅は、仮想端面放射領域を作り、この仮想端面放射領域からのビームが、次に、第1のビームコリメータレンズ44および円柱集束レンズに向けられる。

20

【実施例4】

【0048】

センサ表面に沿って0.1mmから0.4mmの間で可変な焦線幅の場合には、照らされたセンサスポット内の同一反射角の光線は、ほとんどの用途に必要な滑らかさの曲率を持った反射率曲線を生成する。一般に、端面放射領域の直径または辺は、0.004mmである。この焦線幅は、端面放射領域を約2から5倍に拡大するように手動でまたは自動的（例えば、電子的／デジタル的）に設定することができる調節可能（拡大縮小可能）な拡大レンズまたはレンズサブシステム（球面、非球面、および二焦点）と共に、従来の端面発光LED、超発光ダイオード、またはレーザダイオードを含むコスト効率の高い設計によって実現される。この焦線幅は、調節可能な大きさの仮想端面放射領域を作り、この仮想端面放射領域からのビームが第1のビームコリメータレンズ44および円柱集束レンズに向けられる。この実施形態は、光源を拡大するための光学系と、視準、ビーム整形、および円柱状集束のための光学系との相関性のある調節（拡大縮小）を必要とすることがある。

30

【0049】

本発明のある特定の特徴だけが本明細書で図示され説明されたが、多くの修正および変化が当業者的心に浮かぶだろう。したがって、添付の特許請求は、本発明の範囲内に含まれるような全ての修正および変化を範囲内に含む意図であることは理解されるべきである。

40

【符号の説明】

【0050】

10 分布デバイス

12 不均一強度分布ビーム

12' 均一または平頂強度分布

14、20 第1の非球面レンズ

16、30 第2の非球面レンズ

22 凹表面

24、32 平らな表面

34 凸表面

36 入射電磁放射の強度プロファイル

50

- 3 7 均一な強度分布
 3 8 強度
 3 9 像座標
 4 0、4 1 光検出システム
 4 2 電磁放射ビーム発生源
 4 3 拡大レンズサブシステム
 4 4 第1のビームコリメータ
 4 5 不均一強度分布
 4 6 非球面レンズ
 4 7 制御装置 10
 4 8 第2の非球面レンズ
 4 9 均一強度分布光ビーム(再分布されたビーム)
 5 0 円柱レンズ(第2のビームコリメータ)
 5 2 主要部
 5 4 フローシステム
 5 6 センサ表面
 5 8 アナモフィック結像サブシステム
 6 0 検出器
 7 0 平頂強度プロファイル
 7 2 水平(接線)方向の強度プロファイル 20
 7 4 垂直(矢状)方向の強度プロファイル

【図1】

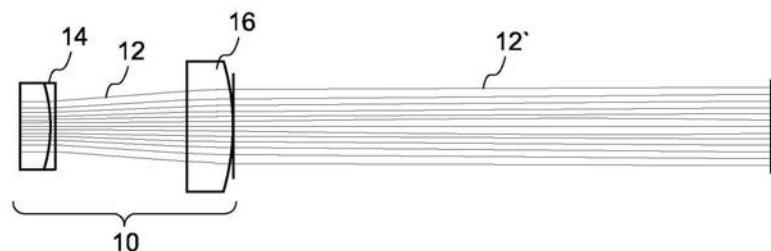


FIG. 1

【図2】

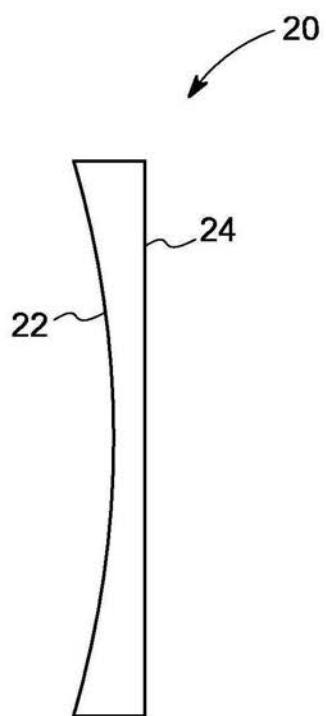


FIG. 2

【図3】

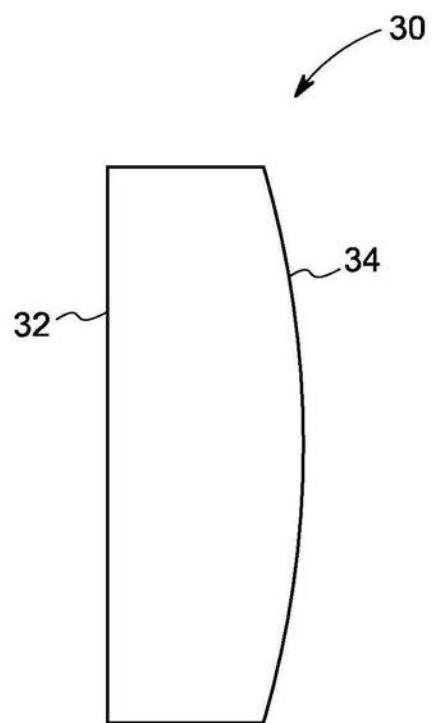


FIG. 3

【図4】

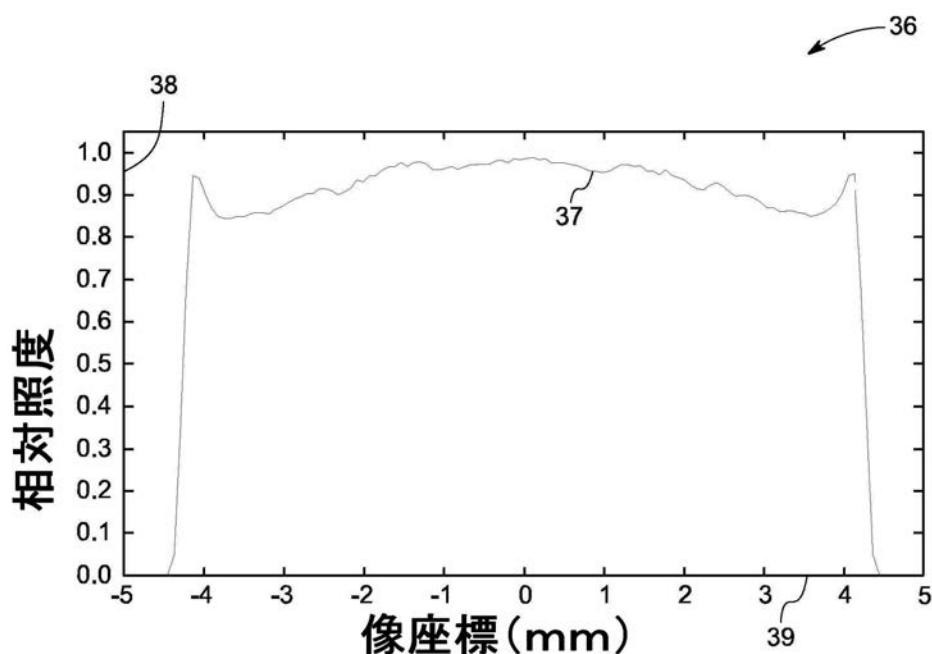


FIG. 4

【図5】

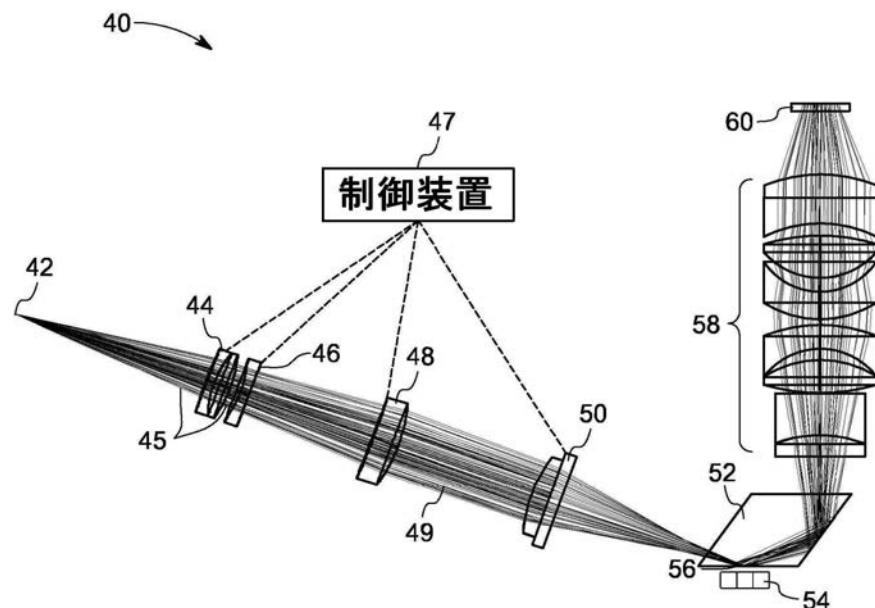


FIG. 5

【図 6】

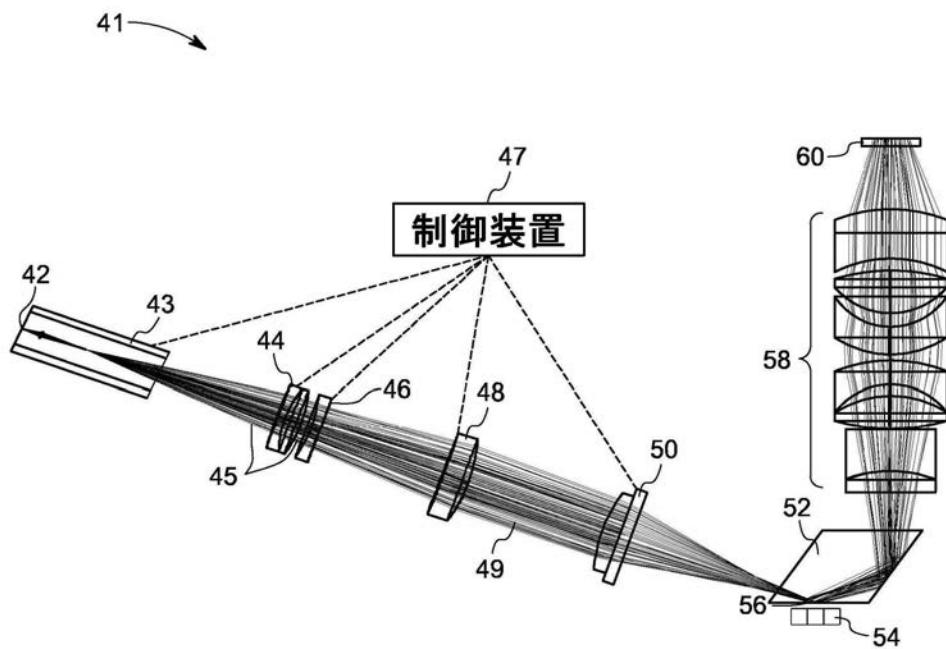


FIG. 6

【図7】

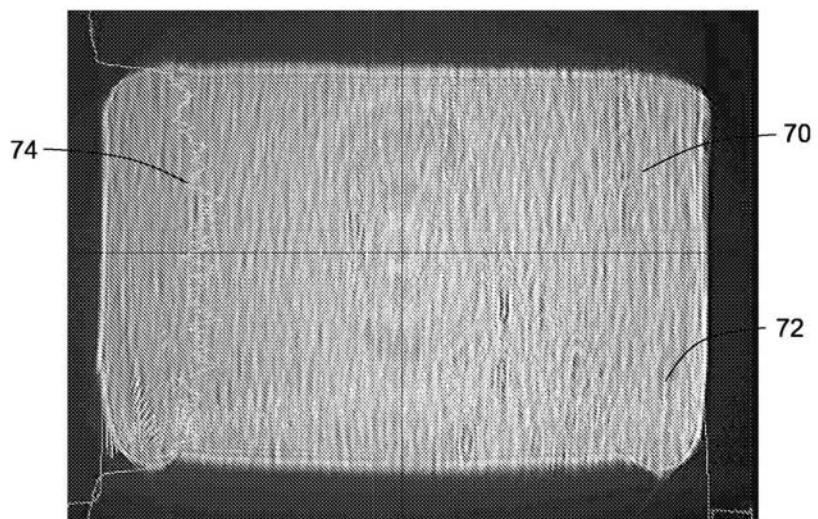


FIG. 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE2010/051233
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: <u>see extra sheet</u> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: <u>G01N, G02B</u> Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <u>SE,DK,FI,NO classes as above</u>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007026582 A1 (SHARP KABUSHIKI KAISHA), 8 March 2007 (08.03.2007), see the whole document	1,4-17
Y	---	2-3
Y	US 20060170918 A1 (NISHIUMA, SATORU), 3 August 2006 (03.08.2006), figure 1, abstract, paragraph [0072]	2-3
A	US 20050213101 A1 (SCHERMER, MACK), 29 Sept 2005 (29.09.2005), figure 6, abstract, paragraph [0043]	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 February 2011		Date of mailing of the international search report 16-02-2011
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Henrik Eriksson / EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2010/051233

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20090262357 A1 (HOFMANN, ANDREAS), 22 October 2009 (22.10.2009), figure 1, paragraph [0022] --	1-25
A	US 20040223159 A1 (IWATA, YUJI ET AL), 11 November 2004 (11.11.2004), paragraphs [0053]-[0054] -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2010/051233
--

International patent classification (IPC)
G01N 21/55 (2006.01)
G02B 6/122 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anfördta dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is
OIDUDSAOWG.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from
PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/SE2010/051233

WO	2007026582	A1	08/03/2007	JP	3974157 B	12/09/2007
				JP	2007093588 A	12/04/2007
US	20060170918	A1	03/08/2006	NONE		
US	20050213101	A1	29/09/2005	NONE		
US	20090262357	A1	22/10/2009	NONE		
US	20040223159	A1	11/11/2004	NONE		

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 イヴァーソン,ペント

スウェーデン、エス-751・84、ウプサラ、ラブスガタン、ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 マイヤーズ,マーク・エム

アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309-1027、ニスカユナ、ケイダブリュ-ディ24

7、ワン・リサーチ・サークル、ジーイー・グローバル・リサーチ

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB04 EE02 EE04 JJ11 JJ17 KK01