

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 521684

(P2003 - 521684A)

(43)公表日 平成15年7月15日(2003.7.15)

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	F 2 G 0 4 3
			Z 2 H 0 4 7
33/53		33/53	D 2 H 0 4 9
			M
37/00	102	37/00	102
審査請求 未請求 予備審査請求 (全 38数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 555783(P2001 - 555783)

(86)(22)出願日 平成13年1月25日(2001.1.25)

(85)翻訳文提出日 平成14年7月22日(2002.7.22)

(86)国際出願番号 PCT/EP01/00782

(87)国際公開番号 W001/055691

(87)国際公開日 平成13年8月2日(2001.8.2)

(31)優先権主張番号 2000 0160/00

(32)優先日 平成12年1月27日(2000.1.27)

(33)優先権主張国 スイス(CH)

(71)出願人 ツェプトゼンス アクチエンゲゼルシャフト

Z E P T O S E N S A G

スイス国 4108 ヴィッテルスヴィル ベンケンシュトラッセ 254

(72)発明者 ドゥフェネク、ゲルト

ドイツ国、79189 パート・クロツィンゲン、エツマッテンヴェーク 34

(72)発明者 パウラク、ミヒャエル

ドイツ国、79725 ローフェンブルク、アンデルスバッハシュトラッセ 5

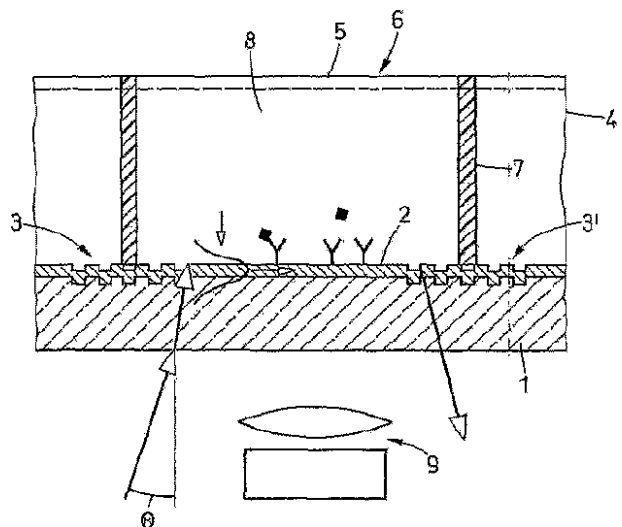
(74)代理人 弁理士 津国 肇 (外 1 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 導波板及びセンサプラットフォーム、試料区画の配置構造ならびに前記導波板に基づく分析対象物測定方法

(57)【要約】

本発明は、導波層で覆われたガラス基板(1)を含む導波板に関するものである。その導波板は、連続し離間された結合(カップリング)格子ストリップを備えており、その結合角度は $0.1^{\circ}/\text{cm}$ を超えず、望ましくは 0.15° を超えず、リニアな平行態様で変化する。その導波板の全体に亘る平均値からの偏差は、 0.3° を超えず、望ましくは 0.15° を超えない。その導波板は、センサプラットフォームの構成要素として、及び化学的分析又は生物学的分析により実行される試験のための試料(サンプル)容器の配置構造として、適している。本発明はその創意に富んだ導波板に基礎を置くセンサプラットフォームの他の実施例や、一以上の分析対象物を検出するために用意されたセンサプラットフォームに基礎を置く方法や、それらの用途にも関連している。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 導波層(2)を担持するプレート状ガラス基板(1)を有し、前記導波層(2)を担持する面に少なくとも一つの結合格子を有する導波板であって、この結合格子が、150nm～1000nmの周期の線の格子として形成されており、前記格子の長さが、線が互いに平行な状態で少なくとも5cmであり、結合角(θ)が前記格子の線に沿って0.1°/cm以下しか変動せず、前記導波板上の結合角(θ)の、所定の所望値からの偏差の絶対値が0.5°を超えない導波板。

【請求項2】 前記線沿いの前記結合格子の長さが少なくとも1cmである、請求項1記載の導波板。

【請求項3】 結合角(θ)が前記線に沿って0.05°/cm以下しか変動しない、請求項1～2のいずれか記載の導波板。

【請求項4】 導波板上の結合角(θ)の、その平均値からの偏差の絶対値が0.3°を超えず、好ましくは0.15°を超えない、請求項1～3のいずれか記載の導波板。

【請求項5】 導波層(2)の屈折率が1.65～2.8である、請求項1～4のいずれか記載の導波板。

【請求項6】 導波層(2)が、 Ta_2O_5 、 Nb_2O_5 、 TiO_2 、 ZrO_2 、 Al_2O_3 、 SiO_2-TiO_2 、 HfO_2 、 Y_2O_3 、 SiO_xN_y 、 Si_3N_4 、 HfO_xN_y 、 AlO_xN_y 、 TiO_xN_y 、 MgF_2 又は CaF_2 を含む、請求項1～5のいずれか記載の導波板。

【請求項7】 導波層の厚さが50nm～200nmである、請求項1～6のいずれか記載の導波板。

【請求項8】 溝/平坦部の比が0.3:1～3:1、好ましくは0.7:1～1.5:1である、請求項1～7のいずれか記載の導波板。

【請求項9】 少なくとも一つの結合格子の格子深さが5nm～75nmである、請求項1～8のいずれか記載の導波板。

【請求項10】 少なくとも一つの結合格子が導波板の表面の一部しか覆わず、前記導波板の表面の残り部分が覆われていない、請求項1～9のいずれか記

載の導波板。

【請求項11】 前記導波板が、前記導波板の本質的に全幅又は全長にわたって延びる互いに対して平行な線を有する結合格子ストリップ(3)として形成されている少なくとも一つの結合格子を有する、請求項10記載の導波板。

【請求項12】 いくつかの結合格子ストリップ(3)が互いに対して別個かつ平行に配置されている、請求項11記載の導波板。

【請求項13】 いくつかの結合格子が、互いに対して平行ではなく、たとえば垂直に配置されている、請求項1～11のいずれか記載の導波板。

【請求項14】 二以上の結合格子が重畳している、請求項1～13のいずれか記載の導波板。

【請求項15】 一以上の結合格子が多回折性である、請求項1～14のいずれか記載の導波板。

【請求項16】 結合格子が前記導波板の本質的に全面を覆う、請求項1～15のいずれか記載の導波板。

【請求項17】 前記導波板に配置された結合格子が、一以上の光源からの励起光を導波層(2)に内結合する及び/又は導波層(2)中を誘導された光を外結合するように作動することができる、請求項1～16のいずれか記載の導波板。

【請求項18】 一以上の分析対象物の特異的認識及び/又は結合及び/又は前記分析対象物との特異的相互作用のための生物学的又は生化学的又は合成認識要素が導波層(2)上に直接又は前記導波層(2)にさらに被着された付着促進層によって固定化されている、請求項1～17のいずれか記載の導波板を有するセンサプラットフォーム。

【請求項19】 多数の同種又は異なる生物学的又は生化学的又は合成認識要素が別個の計測区域の少なくとも一つの配列として導波層(2)上に直接又は前記導波層(2)にさらに被着された付着促進層によって固定化されている、請求項18記載のセンサプラットフォーム。

【請求項20】 前記導波層(2)にさらに被着された付着促進層が、厚さ200nm未満、好ましくは20nm未満である、請求項18～19のいずれか記載

のセンサプラットフォーム。

【請求項21】 導波層(2)にさらに被着された付着促進層が、好ましくは、シラン、官能化シラン、エポキシド、官能化、帯電又は極性ポリマー及び「自己組織化パッシブ又は官能化単分子層又は多分子層」を含む群からの化合物を含む、請求項18～20のいずれか記載のセンサプラットフォーム。

【請求項22】 前記生物学的又は生化学的又は合成認識要素として、核酸(たとえばDNA、RNA、オリゴヌクレオチド)及び核酸類似体(たとえばPNA)、タンパク質、特にモノクローナル及びポリクローナル抗体、ペプチド、酵素、アプタマー、合成ペプチド構造、膜結合した、また膜から単離した可溶性のタンパク質、たとえば膜受容体、それらのリガンド、抗体に対する抗原、「ヒスチジンタグ成分」及びそれらの錯形成相手、分子インプリントをホストするための、化学合成によって生成された空洞又は全細胞、細胞成分、細胞膜もしくはそれらの断片によって形成される群からの成分が導波層(2)上に直接又は前記導波層(2)にさらに被着された付着促進層によって固定化されている、請求項18～21のいずれか記載のセンサプラットフォーム。

【請求項23】 分析対象物又は前記分析対象物のトレーサ化合物の非特異的結合の最小化のために、導波層(2)上又は導波層(2)にさらに被着された付着促進層に固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素の間及び/又は横方向に分けられた計測区域の間の区域が「パシベート」され、好ましくは、アルブミン、特にウシ血清アルブミンもしくはヒト血清アルブミン、カゼイン、非特異的ポリクローナルもしくはモノクローナル、測定される分析対象物に対して異質もしくは経験的に非特異的な抗体(特にイムノアッセイの場合)、洗浄剤、たとえばTween 20、合成もしくは天然脂質、分析されるポリヌクレオチドとハイブリッド形成しない断片化された天然もしくは合成DNA、たとえばニシンもしくはサケ精子の抽出物(特にポリヌクレオチドハイブリッド形成の場合)又は親水性ポリマー、たとえばポリエチレングリコールもしくはデキストランを含む群からの化合物を含む、分析対象物に対して「化学的に中性」である化合物が前記間欠区域に被着されている、請求項18～22のいずれか記載のセンサプラットフォーム。

【請求項24】 請求項1～12のいずれか記載の導波板又は請求項13～23のいずれか記載のセンサプラットフォームをベースプレートとして含み、前記ベースプレートと組み合わされるボディを、互いに対して流体的にシールされる、それぞれ少なくとも一つの入口及び少なくとも一つの出口を有する一以上のフローセルを形成するための一以上の空間凹みがベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような方法で含む、一以上の試料区画の配置構造。

【請求項25】 請求項1～12のいずれか記載の導波板又は請求項13～22のいずれか記載のセンサプラットフォームをベースプレートとして含み、前記ベースプレートと組み合わされるボディを、互いに対して流体的にシールされる、それぞれ少なくとも一つの入口及び少なくとも一つの出口を有するフローセルの配列を形成するための空間凹みの配列がベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような方法で含む、請求項24記載の試料区画の一次元又は二次元配列の配置構造。

【請求項26】 形成されるフローセルの配列のフットプリントの形状を有する空間構造がベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォーム上に形成されている、請求項24～25のいずれか記載の試料区画の配置構造。

【請求項27】 ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと、前記ベースプレートと組み合わされる前記ボディとの間に空間凹みを形成するため、前記ボディ中に凹みが形成されている、請求項24～26のいずれか記載の試料区画の配置構造。

【請求項28】 フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置）が工業規格プレートのウェルのピッチ（幾何学的配置）に合致する、請求項24～27のいずれか記載の試料区画の配置構造。

【請求項29】 ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと組み合わされるボディ及び場合によるさらなるカバートップの材料が、成形性、金型成形性又はロール練り性プラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスの群から選択される、請求項24～28のいずれか記載の試料区画の配置構造。

【請求項30】 請求項1～17のいずれか記載の導波板又は請求項18～

23のいずれか記載のセンサプラットフォーム又は請求項24～29のいずれか記載の試料区画の配置構造によって形成される部品の群の部品によって多数の分析対象物を同時に定性化及び/又は定量化する方法であって、前記一以上の分析対象物に関して分析される一以上の液体試料を前記部品の一つの上の計測区域と接触させ、計測区域に向けて励起光を投射し、一以上の分析対象物と、前記計測区域に固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素との結合又は前記分析対象物と前記固定化された認識要素との相互作用から生じる、(A)計測区域から出る光及び(B)場合によっては、前記試料と接触させられた計測区域からの一以上のルミネセンスの少なくとも一つを計測し、前記ルミネセンスを導波層(2)の近場で発生させる方法。

【請求項31】 励起光が本質的に単色であり、本質的に平行に投射される、請求項30記載の方法。

【請求項32】 導波層(2)中を誘導される TE_0 モード又は TM_0 モードの励起のため、励起光を直線偏光状態で投射する、請求項31記載の方法。

【請求項33】 少なくとも一つの光源からの励起光をビーム拡大光学部品によって本質的に平行な光束に可能な限り均一に拡大し、一以上の計測区域に送る、請求項30～32のいずれか記載の方法。

【請求項34】 投射される励起光束の直径が少なくとも一つの方向で少なくとも2mm、好ましくは少なくとも10mmである、請求項33記載の方法。

【請求項35】 少なくとも一つの光源からの励起光を、一つ又は光源がいくつかある場合には多数の回折光学要素、好ましくはDammann格子又は屈折光学要素、好ましくはマイクロレンズアレイにより、共通の光源から発される個々のビームの可能な限り同じ強さの多数の個々のビームに分割し、その個々のビームを、互いに対して本質的に平行に、横方向に分けられた計測区域に送る、請求項30～32のいずれか記載の方法。

【請求項36】 等しい又は異なる発光波長の二以上のコヒーレント光源を励起光源として使用する、請求項30～35のいずれか記載の方法。

【請求項37】 計測区域の励起光を一以上の結合格子によって導波層(2)に結合する、請求項30～36のいずれか記載の方法。

【請求項38】 (a)等方向に発せられたルミネセンス又は(b)導波層(2)に内結合され、結合格子によって外結合されるルミネセンス又は両部分(a)及び(b)を含むルミネセンスを同時に計測する、請求項30～37のいずれか記載の方法。

【請求項39】 前記ルミネセンスの生成のため、励起されることができ、300nm～1100nmの波長で発光する発光染料又は発光ナノ粒子をルミネセンス標識として使用する、請求項30～38のいずれか記載の方法。

【請求項40】 ルミネセンス標識を、分析対象物に結合させるか、競合検定では、分析対象物類似体に結合させるか、多工程検定では、固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素の結合相手の一つ又は生物学的又は生化学的又は合成認識要素に結合させる、請求項39記載の方法。

【請求項41】 第一のルミネセンス標識と同様な又は異なる励起波長及び同様な又は異なる発光波長の第二又はより多くのルミネセンス標識を使用する、請求項39～40のいずれか記載の方法。

【請求項42】 供与体として働く第一のルミネセンス標識から受容体として働く第二のルミネセンス標識への電荷移動又は光エネルギー移動を分析対象物測定に使用する、請求項41記載の方法。

【請求項43】 励起波長における一以上のルミネセンス及び/又は光信号の測定を偏光の選択性をもって決定し、好ましくは、一以上のルミネセンスを、励起光の偏光とは異なる偏光で計測する、請求項30～42のいずれか記載の方法。

【請求項44】 一以上のルミネセンスの測定に加えて、有効屈折率の変化を測定する、請求項30～43のいずれか記載の方法。

【請求項45】 抗体もしくは抗原、受容体もしくはリガンド、キレート化剤もしくは「ヒスチジンタグ成分」、オリゴヌクレオチド、DNAもしくはRNAストランド、DNAもしくはRNA類似体、酵素、酵素補因子もしくは阻害剤、レクチン及び炭水化物を含む群からの一以上の分析対象物を同時又は順次に定量又は定性するための、請求項30～44のいずれか1項記載の方法。

【請求項46】 試験する試料が、たとえば、水性溶液、たとえば特に緩衝

剤溶液、天然の体液、たとえば血液、血清、血漿、リンパ液もしくは尿又は卵黄又は光学的に濁った液体又は組織流体又は表面水又は土壌又は植物抽出物又はバイオプロスもしくはプロセスプロスであるか、生物学的組織断片又は細胞培養物もしくは細胞抽出物から採取される、請求項30～45のいずれか記載の方法。

【請求項47】 薬学的研究、コンビナトリアルケミストリー、臨床及び臨床前開発におけるスクリーニング法での化学的、生化学的又は生物学的分析対象物の測定のための定量的及び／又は定性的分析、アフィニティスクリーニング及び研究における動的パラメータのリアルタイム結合研究及び測定、特にDNA及びRNA分析のための分析対象物定性及び定量、毒性発生研究及び遺伝子又はタンパク質発現プロファイルの決定ならびに医薬品研究開発、ヒト及び動物の診断、農薬製品研究開発における抗体、抗原、病原体又はバクテリアの決定、医薬品開発及び治療薬選択における患者層別化、食品及び環境分析における病原体、有害薬剤及び細菌、特にサルモネラ、プリオン、ウイルス及びバクテリアの決定のための、請求項1～17のいずれか記載の導波板、請求項18～23のいずれか記載のセンサプラットフォーム及び請求項24～29のいずれか記載の試料区画の配置構造によって形成される部品の群からの部品及び／又は請求項30～46のいずれか記載の方法の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、導波板及び本発明の導波板に基づくセンサプラットフォームの種々の態様、ならびに本発明の導波板又はセンサプラットフォームを境界表面として有する試料区画の配置構造に関する。本発明はまた、たとえば生化学的又は医学的分野における分析目的のために、前記導波板又はセンサプラットフォームの適用に基づいて一以上の分析対象物を測定するための光学系又は方法に関する。

【0002】

米国特許第5,675,691号から、 TiO_2 、 Ta_2O_5 、 HfO_2 、 Y_2O_3 、 Al_2O_3 、 Nb_2O_5 、Al、Si又はHfの窒化物又は酸窒化物の導波層をガラス、特に石英ガラス、セラミックス又は主に有機物質の基板に被着させることによって結合格子が製造されている、たとえば SiO_2 の厚さ20nmの中間層を設けることができ、エキシマレーザの二つの重畳したビームの照射又はマスクによって変性された光線の照射による融食又は屈折率の変化によって前記結合格子を構造化することができる、本発明の種の導波板が公知である。また、その代わりに、より低い融食しきい値を有する中間層、たとえば TiO_2 の中間層を構造化することができる、この中間層が導波層又はその基板に被着され、後者の場合、構造化工程の後で導波層を重畳される。格子定数はたとえば375nm又は440nmである。格子面積は自由に選択することができ、たとえば1mm×1mm又は8mm×8mmであることができる。

【0003】

米国特許第5,822,472号から、プラスチック、ガラス又は石英の支持体に被着させた厚さ40nm～160nmの TiO_2 、ZnO、 Nb_2O_5 、 Ta_2O_5 、 HfO_2 又は ZrO_2 の導波層を有する化学分析のための導波板が公知である。支持体と導波層との間に、石英のような非発光材料の、たとえば厚さ100nmの中間層を設けることができ、この中間層が同時に付着促進材として働く。内結合（インカップリング）格子及び外結合（アウトカップリング）格子が設けられ、これらは、公知の光リトグラフィー又はホログラフィー法及びエッチング法によって支持体中又は導波層中に形成することができ、200nm～1000nmの格子

定数を有することができる。格子は2 mm (互いに平行な線で) × 4 mmの寸法を有することができ、導波板の総面積は12 mm × 20 mmになる。

【0004】

J. Dubendorfer, R. E. Kunz: "Compact integrated optical immunosensor using replicated chirped grating coupler sensor chips", Applied Optics 37/10 (April 1st, 1998)から、420 nm ~ 422.8 nmの範囲で異なる格子周期を有する変調内結合格子及び595.1 nm ~ 600.8 nmの範囲で異なる格子周期を有する外結合格子が構造化されているポリカーボネートの支持板を有する導波板が公知である。そして、厚さ137 nm及び屈折率2.346の TiO_2 の導波層が低温DCマグネトロンスパッタリングによって被着され、最後にこの導波板がシラン化されている。内結合角は -9.5° であり、外結合角は 22.5° である。

【0005】

米国特許第5,738,825号には、マイクロタイタプレートが記載されている。このマイクロタイタプレートの下面には、 TiO_2 、 Ta_2O_5 、 HfO_2 、 ZrO_2 、 SiO_2 、 Si_3N_4 、 Al_2O_3 、 Nb_2O_5 、Al、Si又はHfの窒化物又は酸窒化物の厚さ20 nm ~ 1000 nm、好ましくは30 nm ~ 500 nmの導波層が被着され、プラスチックの層で覆われている。各空洞の下に内結合格子及び外結合格子が設けられている。格子は、330 nm ~ 1000 nm、特に約400 nm ~ 800 nmの格子周期を有し、リトグラフィー又は機械的方法によって製造されたものである。

【0006】

CH-A-688165から、プラスチック基板を有する導波板が公知である。この表面は、機械的に、すなわち圧延成形、型押又は射出成形によって特に結合格子を具備して構造化され、 TiO_2 、 Ta_2O_5 、 ZrO_2 、 Al_2O_3 、 SiO_2 、 TiO_2 、 HfO_2 、 Y_2O_3 、 Nb_2O_5 、窒化ケイ素、酸窒化物、 SiO_xN_y 、 HFO_xN_y 、 AlO_xN_y 、 TiO_xN_y 、 MgF_2 又は CaF_2 の導波層を支持する。導波層の被着の前に、減衰損失を減らすため、同時に付着促進材としても働く無機物質、たとえば SiO_2 の厚さ約20 nmの中間層が被着される。

【0007】

上述したすべての導波板は、結合格子の満足な一定の再現精度を達成することができず、比較的大きな結合角の偏差を招く方法によって製造したものである。その結果、照明装置と導波板との互いに対する相対的角位置をステップごとになり努めて最適化しなければならない。前記製造方法のいくつかはまた、多大な努力を要し、非常に大きな製造ロットを一定の品質で可能にすることはできない。

【0008】

EP-A-0602829から、たとえばDBR半導体レーザの基板上に格子構造を製造するための、まず、位相マスクを製造し、次に、Lithrow角の下で、その位相マスクを介して基板、たとえばInPに照射を加える方法が公知である。照射は、波長約365nmの3本の線が選択される光源直径0.25mmのHg-Xeアーク灯によって実施することができる。基板は、位相マスクの近場、すなわち10μm以下の距離に配置される。

【0009】

位相マスクを製造するためには、石英基板を、フォトレジスト層、薄いゲルマニウム層及び最後に電子ビームに感応性のレジストからなる三層で被覆する。次に、電子ビーム書き込み、上層の現像及び未露光部分の除去によって上層を構造化する。その構造を、まずCF₃Brを使用し、次にO₂を使用する反応性イオンエッチングにより、下に位置する層に移し、もう一つの反応性イオンエッチング工程によって石英基板そのものに移したのち、これらの層の残り部分を除去する。格子周期（定数）は、たとえば190nm～250nmであることができる。位相マスクは長さ数センチメートルであることができ、格子は位相マスクの全長にわたることができる。しかし、通常、線の長さはわずか5～20μmである。より大きな線長が可能であるが、非常に長い製造時間を要する。妥当な努力及び良好な実践精度で1mm²を超える格子を製造することは困難である。特に、電子ビーム書き込みの間、オフセット誤差を避けることはできない。

【0010】

本発明は、少ない努力で迅速な分析の実施を可能にする導波板を提供する課題

に基づく。この課題は、導波層(2)を担持するプレート状ガラス基板(1)を有し、前記導波層(2)を担持する面に少なくとも一つの結合格子を有し、この結合格子が、150nm~1000nmの周期の線の格子として形成されており、前記格子の長さが、線が互いに平行な状態で少なくとも5cmであり、結合角(θ)が前記格子の線に沿って0.1°/cm以下しか変動せず、前記導波板上の結合角(θ)の、所定の所望値からの偏差の絶対値が0.5°を超えない本発明の導波板によって解決される。

【0011】

さらには、そのような導波板に基づくセンサプラットフォーム及び試料区画の配置構造が提供される。これらの課題は、以下に記すセンサプラットフォーム及び試料区画の配置構造によって解決される。

【0012】

長い格子長の場合でさえ、結合角の偏差の低い限界(許容差)により、導波板又はセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造のより大きな部分を同時に照射し、読み出し、励起光をそこに送り、そこから出る光を一以上の検出器で検出することが可能になる。また、導波板又はセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造の異なる部分の連続露光は、それらの相対的角位置及び照射装置の新たな最適化が求められないか、少なくとも有意に簡略化されるため、簡素化される。

【0013】

加えて、本発明は、多数の試料の分析を、短時間内に、すなわち経済的に、また、連続する個々の計測の間のさらなる面倒なシステム調節の必要なく可能にする、一以上の試料中の一以上の分析対象物を測定する方法を提供する課題に基づく。本発明にしたがって、これは、高精度の大きな格子、特に互いに対して平行な長い線を有する格子の配置構造によって可能になって、簡単であると同時に経済的である格子の幾何学的配置構造の設計の自由をさらに提供する。

【0014】

本発明の第一の主題は、導波層(2)を担持するプレート状ガラス基板(1)を有し、前記導波層(2)を担持する面に少なくとも一つの結合格子を有し、こ

の結合格子が、150nm～1000nmの周期の線の格子として形成されており、前記格子の伸長が、線が互いに平行な状態で少なくとも5cmであり、結合角(θ)が前記格子の線に沿って0.1°/cm以下しか変動せず、前記導波板上の結合角(θ)の、所定の所望値からの偏差の絶対値が0.5°を超えない導波板である。

【0015】

それに関して、前記線沿いの前記結合格子の長さは少なくとも1cmであることが好ましい。

【0016】

さらに、結合角(θ)が前記線に沿って0.05°/cm以下しか変動しないことが好ましい。

【0017】

さらに、導波板上の結合角(θ)の、その平均値からの偏差の絶対値が0.3°を超えない、好ましくは0.15°を超えないことが好ましい。

【0018】

好ましくは、導波層(2)の屈折率は1.65～2.8である。導波層(2)は、たとえば、 Ta_2O_5 、 Nb_2O_5 、 TiO_2 、 ZrO_2 、 Al_2O_3 、 SiO_2 、 TiO_2 、 HfO_2 、 Y_2O_3 、 SiO_xN_y 、 Si_3N_4 、 HfO_xN_y 、 AlO_xN_y 、 TiO_xN_y 、 MgF_2 又は CaF_2 を含むことができる。導波層の厚さは、好ましくは50nm～200nmである。少なくとも一つの結合格子の溝/平坦部の比が0.3:1～3:1、好ましくは0.7:1～1.5:1であるならば、それは有利である。さらに、少なくとも一つの結合格子の格子深さが5nm～75nmの間であることが好ましい。

【0019】

多くの用途の場合、少なくとも一つの結合格子が導波板の表面の一部しか覆わず、前記導波板の表面の残り部分が覆われていないならば、それは有利である。これに関して、前記導波板が、前記導波板の本質的に全幅又は全長にわたって延びる互いに対して平行な線を有する結合格子ストリップ(3)として形成されている少なくとも一つの結合格子を設けられていることが特に好ましい。これに関

して、好ましくはいくつかの結合格子が互いに対して別個かつ平行に配置されている。

【0020】

本発明の導波板は、本発明の基本概念を逸することなく、多数の方法で変形することができる。たとえば、たとえば可変性の格子線間距離を有する可変格子を製造し、結合格子として導波板上に設けることもできる。

【0021】

また、結合格子の幾何学的配置に関して、特定の用途で有利になることができる、本発明の導波板の更なる実施態様がある。

【0022】

たとえば、本発明の導波板のいくつかの結合格子は、互いに対して平行に配置してはならないが、たとえば、互いに対して直交方向（垂直）に配置することはできる。また、二以上の結合格子を重畳することができる。特定の用途では、結合格子は単回折性であることが好ましい。しかし、特定の用途、たとえば多数の光源からの異なる波長の励起光を導波層（2）に内結合する場合、一以上の結合格子が多回折性であるならば、それは有利であることができる。

【0023】

本発明の導波板の好ましい実施態様では、結合格子は、前記導波板の本質的に全面を覆う。この好ましい実施態様では、たとえば導波板の境界区域及び／又は結合格子を設けられるより大きな部分の間の区域（平方センチメートルオーダの面積）は、結合格子を有しなくてもよいことが理解されなければならない。

【0024】

前記導波板に配置された結合格子が、一以上の光源からの励起光を導波層（2）に内結合する及び／又は導波層（2）中を誘導される光を外結合するように作動することができることが本発明の導波板に特徴的である。

【0025】

本発明のもう一つの主題は、一以上の分析対象物の特異的認識及び／又は結合及び／又は前記分析対象物との特異的相互作用のための生物学的又は生化学的又は合成認識要素が導波層（2）上に直接又は前記導波層（2）にさらに被着され

た付着促進層によって固定化されている、上記に開示した実施態様のいずれかの導波板を有する特定のセンサプラットフォームである。

【0026】

これに関して、多数の同種又は異なる生物学的又は生化学的又は合成認識要素が別個の計測区域の少なくとも一つの配列として導波層(2)上に直接又は前記導波層(2)にさらに被着された付着促進層によって固定化されていることが好ましい。

【0027】

本発明の本質において、横方向に分けられた(「別個の」)計測区域は、そこに固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素によって占められる閉鎖区域によって画定されなければならない。これらの区域は、いかなる形状、たとえば点、円、矩形、三角形、楕円又はストリップの形を有することもできる。

【0028】

導波層(2)及びガラス基板(1)と同様に、場合によっては導波層(2)に被着される付着促進層は、少なくとも、投射される励起光及び場合によっては測定されるルミネセンス光のスペクトル範囲で透明であるべきである。これに関して、前記透明なスペクトル範囲は、紫外線ないし赤外線であることができる。

【0029】

本発明によると、「ルミネセンス」とは、光学的又は非光学的励起、たとえば電氣的又は化学的又は生化学的又は熱的な励起ののちの、紫外線ないし赤外線のスペクトル範囲の光子の自発的放出をいう。ケミルミネセンス、バイオルミネセンス、エレクトロルミネセンス、特に蛍光及びりん光が「ルミネセンス」に含まれる。

【0030】

付着促進層は、導波層(2)からその上に位置する媒体に入る減衰フィールドの浸透深さを超えるべきではない。たとえば、付着促進層は、厚さが200nm未満、好ましくは20nm未満であることができる。

【0031】

導波層(2)に被着された付着促進層は、好ましくは、シラン、官能化シラン

、エポキシド、官能化、帯電又は極性ポリマー及び「自己組織化パッシブ又は官能化単分子又は多分子層」を含む群からの化合物を含む。

【0032】

好ましいものは、前記生物学的又は生化学的又は合成認識要素として、核酸（たとえばDNA、RNA、オリゴヌクレオチド）及び核酸類似体（たとえばPNA「ペプチド核酸」）、タンパク質、特にモノクロナール及びポリクロナール抗体、ペプチド、酵素、アプタマー、合成ペプチド構造、膜結合した、また膜から単離した可溶性のタンパク質、膜受容体、それらのリガンド、抗体に対する抗原、「ヒスチジントグ成分」及びそれらの錯形成相手、分子インプリントをホストするための、化学合成によって生成された空洞によって形成される群からの成分が導波層（2）上に直接又は前記導波層（2）にさらに被着された付着促進層によって固定化されている、本発明のセンサプラットフォームの実施態様である。

【0033】

後に挙げたタイプの認識要素として、「分子インプリンティング」として文献に記載されている方法によって形成される空洞が理解されなければならない。この方法にしたがって、通常は有機溶液中の分析対象物又は分析対象物類似体をポリマー構造中に封入する。すると、これが「インプリント」と呼ばれる。そして、適切な試薬の適用により、分析対象物又はその類似体をポリマー構造から再び溶解させ、空洞を残す。その後の分析方法で、この空洞を、高い立体選択性をもつ結合サイトとして使用することができる。

【0034】

また、全細胞、細胞成分、細胞膜又はそれらの断片を生化学的又は生物学的認識要素として固定化することができる。

【0035】

多くの場合、分析方法の検出限界は、いわゆる非特異的結合から生じる信号から制限され、これらの信号は、分析対象物又は分析対象物測定のために、固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素の領域だけでなく、これらの認識要素を有しない他の領域にも加えられる他の成分の、たとえば疎水性吸着又は静電的相互作用によって生じる結合によって生じる。

【0036】

したがって、分析対象物又は前記分析対象物のトレーサ化合物の非特異的結合の最小化のために、導波層(2)上又は導波層(2)にさらに被着された付着促進層上に固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素の間及び/又は横方向に分けられた計測区域の間の区域が「パシベート」され、好ましくは、アルブミン、特にウシ血清アルブミンもしくはヒト血清アルブミン、カゼイン、非特異的ポリクロナールもしくはモノクロナール、測定される分析対象物に対して異質もしくは経験的に非特異的な抗体(特にイムノアッセイの場合)、洗浄剤、たとえばTween 20、合成もしくは天然脂質、分析されるポリヌクレオチドとでハイブリッド形成しない断片化された天然もしくは合成DNA、たとえばニシンもしくはサケ精子の抽出物(特にポリヌクレオチドハイブリッド形成の場合)又は親水性ポリマー、たとえばポリエチレングリコールもしくはデキストランを含む群からの化合物を含む、分析対象物に対して「化学的に中性」である化合物が前記間欠区域に被着されていると、それは有利である。

【0037】

本発明の導波板及びセンサプラットフォームは、分析される一以上の液体試料を受けるための、好ましくは本質的に閉止された試料区画の配置構造を設けられることが好ましい。そのため、本発明の主題は、本発明の導波板又はセンサプラットフォームをベースプレートとして含み、前記ベースプレートと組み合わせられるボディを、互いに対して流体的にシールされる、それぞれ少なくとも一つの入口及び少なくとも一つの出口を有する一以上のフローセルを形成するための一以上の空間凹みが前記ベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような方法で含む、一以上の試料区画の配置構造である。

【0038】

好ましいものは、本発明の導波板又はセンサプラットフォームをベースプレートとして含み、前記ベースプレートと組み合わせられるボディを、互いに対して流体的にシールされる、それぞれ少なくとも一つの入口及び少なくとも一つの出口を有するフローセルの配列を形成するための空間凹みの配列が前記ベースプレートと前記ボディとの間に形成されるような方法で含む、試料区画の一次元又は二

次元配列の配置構造である。

【0039】

本発明の試料区画の配置構造の特定の実施態様では、形成されるフローセルの配列のフットプリントの形状を有する空間構造がベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォーム上に形成されている。

【0040】

ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと、前記ベースプレートと組み合わされる前記ボディとの間に空間凹みを形成するため、前記ボディ中に凹みが形成されていることが好ましい。

【0041】

製造を容易にするためには、ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと組み合わされるボディがいくつかの部品から形成され、前記ボディの組み合わせ部品が好ましくは不可逆的に組み合わされるユニットを形成するならば、それは有利であることができる。

【0042】

これに関して、ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと組み合わされるボディは、前記ボディとベースプレートとの組み合わせを容易にする手段を備えることが好ましい。

【0043】

本発明の試料区画の配置構造は、たとえば2～2000個、好ましくは2～400個、さらに好ましくは2～100個のフローセルを含むことができる。

【0044】

フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置）は工業規格プレートのウェルのピッチ（幾何学的配置）に合致することが好ましい。

【0045】

本発明の試料区画の配置構造の特定の実施態様は、たとえば、1列に2～8個の試料区画又はたとえば1行に2～12個の試料区画があり、試料区画そのものが、工業規格プレートの寸法を有するキャリア（「メタキャリア」）と、フローセルの入口のピッチ（行及び／又は列としての幾何学的配置）が工業規格プレー

トのウェルのピッチ（幾何学的配置）に合致するような方法で組み合わせられているものに関する。

【0046】

多くの用途に関して、たとえば高温（たとえば80℃まで）での変性工程を含む核酸ハイブリッド形成の過程で、本発明の試料区画の配置構造がさらなるカバートップ、たとえばフィルム、膜又はカバープレートで閉止されるならば、それは有利であることができる。これにより、たとえば、試料区画の入口及び出口からの液体の蒸発を避けることができる。

【0047】

本発明の試料区画の配置構造では、各フローセルの容積は、通常0.1μl～1000μl、好ましくは1μl～20μlであることができる。

【0048】

ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと、前記ベースプレートと組み合わせられるボディとの間の凹みの深さは1～1000μm、好ましくは20～200μmであることが好ましい。

【0049】

ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと、前記ベースプレートと組み合わせられるボディとの間の凹みのベース面積は、通常0.1mm²～200mm²、好ましくは1mm²～100mm²であり、配列の凹みの大きさは、均等であることもできるし異なることもでき、ベース区域は、いかなる形状、好ましくは矩形もしくは多角形又は他の幾何学形状であることができる。

【0050】

ベースプレートとしての導波板又はセンサプラットフォームと組み合わせられるボディ及び場合によるさらなるカバートップの材料が、成形性、金型成形性又はロール練り性プラスチック、金属、ケイ酸塩、たとえばガラス、石英又はセラミックスの群から選択されることが本発明の試料区画の配置構造に特徴的である。

【0051】

試料区画の適切な配置構造のさらなる実施態様がPCT/EPO00/12668に記載されている。本発明の導波板との組み合わせにおける、同明細書に記載

されている試料区画の配置構造が本発明のもう一つの主題である。

【0052】

本発明のさらなる主題は、
少なくとも一つの励起光源と、
本発明の導波板もしくはセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造と、
導波板又はセンサプラットフォーム及びその上に設けられるかもしれない計測区域から出る光を測定するための少なくとも一つの検出器と
を含む、一以上のルミネセンスを測定するための光学系である。

【0053】

本発明の光学系の可能な実施態様では、励起光が直接照射又は透過照射光配置で計測区域に投射される。

【0054】

ルミネセンス光の検出は、結合格子によって外結合された励起光又はルミネセンス光もまた検出されるような方法で実施されることが好ましい。

【0055】

光学系の好ましい実施態様では、少なくとも一つの光源によって発された励起光は、本質的に平行であり、結合格子によって導波層(2)に内結合させて、導波板もしくはセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造の結合格子に送るための共振角で投射される。

【0056】

「本質的に平行な」光束とは、その収束又は散開が 1° 未満であると理解されなければならない。相応に、「本質的に直交」又は「本質的に垂直」とは、対応する直交又は垂直方向を 1° 未満しか逸しないことをいう。

【0057】

また、大部分の実施態様(多色光源の使用に基づく実施態様を除く)の場合、励起光が本質的に単色であることが好ましい。「本質的に単色」の光とは、その帯域幅が1nm未満であると理解されなければならない。

【0058】

さらには、導波層(2)中を誘導される TE_0 モード又は TM_0 モードの励起の

ため、励起光が直線偏光状態で投射されることが好ましい。

【0059】

特定の用途では、同様な又は異なる発光波長の二以上の光源が励起光源として使用されることが好ましい。好ましくは、これらはコヒーレント光源である。

【0060】

少なくとも一つの光源の励起光が拡大光学部品によって本質的に平行な光線に拡大され、結合格子上の一以上の計測区域に投射され、それが、好ましくは、導波層(a)への内結合のための共振角で実施されることが本発明の光学系の特定の実施態様に特徴的である。

【0061】

少なくとも一つの光源からの励起光が、一つ又は光源がいくつかある場合には多数の回折光学要素、好ましくはDammann格子又は屈折光学要素、好ましくはマイクロレンズアレイにより、共通の光源から発される個々のビームの可能な限り同じ強さの多数の個々のビームに分割され、個々のビームが、互いに対して本質的に平行に、前記結合格子上又は脇に設けられることができる一以上の結合格子及び横方向に分けられた計測区域に送られることが、もう一つの特定の実施態様に特徴的である。

【0062】

用途によっては、たとえば核酸の分析で発現プロファイルを生成するためには、同様な又は異なる発光波長の二以上の光源を励起光源として使用することが好ましい。

【0063】

これに関して、二以上の光源からの励起光を、異なる方向から同時又は順次に、異なる周期数を有することが好ましい二以上の重畳した結合格子(本発明の導波板もしくはセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造の特定の実施態様の一部としての)に投射することができる。

【0064】

好ましくは、たとえば、CCDカメラ、CCDチップ、フォトダイオードアレイ、アバランシェダイオードアレイ、マルチチャネルプレート及びマルチチャネ

ル光電子増倍管によって形成される群のからの少なくとも一つの横方向に解像する検出器が検出に使用される。

【0065】

上記実施態様のいずれかの光学系では、伝送された光束を成形するためのレンズもしくはレンズ系、光束を偏向させ、場合によってはさらに成形するための平面もしくは湾曲したミラー、光束を偏向させ、場合によってはスペクトル分離するためのプリズム、光束の部分をスペクトル選択的に偏向させるためのダイクロイックミラー、伝送される光の強さを調整するためのニュートラルフィルタ、光束の部分をスペクトル選択的に透過させるための光学フィルタもしくはモノクロメータ又は励起もしくはルミネセンス光の離散的な偏光方向を選択するための偏光選択要素を含む群の光学部品を、一以上の励起光源と、前記実施態様のいずれかの導波板、センサプラットフォーム及び試料区画の配置構造によって形成される部品の群の部品との間の光路及び/又は前記部品群と一以上の検出器との間の光路に配置することができる。

【0066】

励起光が1 fsec ~ 10分の間隔のパルスで投射されること及び計測区域からの発光が時間分解的に計測されることが本発明の特定の実施態様に特徴的である。

【0067】

好ましくは、参照のため、光源の位置での励起光又は拡大後の励起光又は個々のビームに多重化された後の励起光、励起波長の散乱光又は一以上の横方向に分けられた計測区域の位置からの分析対象物検出に使用される波長とは異なる波長の発光及び計測区域の脇の格子構造によって外結合された励起波長の光を含む群の光信号が計測される。

【0068】

それに関して、発光の測定のための計測区域と参照信号の測定のための計測区域とが同一であるならば、それは特に有利である。

【0069】

励起光の投射及び一以上の計測区域からの発光の検出は、一以上の計測区域で同時に実施することもできるし、順次にも実施することもできる。

【0070】

好ましくは、順次の励起及び検出は、ミラー、偏向プリズム及びダイクロイックミラーを含む群の可動光学部品を使用して実施される。

【0071】

それに関して、順次の励起及び検出が、本質的に焦点及び角度保存的なスキャナを使用して実施されるということが本発明の光学系の特定の実施態様に特徴的である。

【0072】

一以上の計測区域からの発光を順次に励起し、検出するもう一つの方法では、導波板もしくはセンサプラットフォーム又は試料区画の配置構造を、順次の励起及び検出の過程の間で動かす。

【0073】

本発明のもう一つの主題は、上記実施態様のいずれか記載の、本発明の導波板及び本発明のセンサプラットフォーム及び本発明の試料区画の配置構造によって形成される部品の群の部品によって及び／又は本発明の光学系の使用によって多数の分析対象物を同時に定性及び／又は定量する方法であって、前記一以上の分析対象物に関して分析される一以上の液体試料を前記部品の一つの上の計測区域と接触させ、計測区域に向けて励起光を投射し、一以上の分析対象物と、前記計測区域に固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素との結合又は前記分析対象物と前記固定化された認識要素との相互作用から生じる、(A)計測区域から出る光及び(B)場合によっては、前記試料と接触させられた計測区域からの一以上のルミネセンスの少なくとも一つを計測し、前記ルミネセンスを導波層(2)の近場で発生させる方法である。

【0074】

ここでもまた、励起光が本質的に単色であり、本質的に平行に投射されることが好ましい。導波層(2)中を誘導されるTE₀モード又はTM₀モードの励起のため、励起光を直線偏光状態で投射するならば、それは特に有利である。

【0075】

本発明の方法の多くの実施態様に関して、少なくとも一つの光源からの励起光

をビーム拡大光学部品によって本質的に平行な光束に可能な限り均一に拡大し、一以上の計測区域に送るならば、それは特に好ましい。それに関して、投射される励起光束の直径が少なくとも一つの方向で少なくとも2 mm、好ましくは少なくとも10 mmであることが好ましい。

【0076】

少なくとも一つの光源からの励起光を、一つ又は光源がいくつかある場合には多数の回折光学要素、好ましくはDammann格子又は屈折光学要素、好ましくはマイクロレンズアレイにより、共通の光源から発される個々のビームの可能な限り同じ強さの多数の個々のビームに分割し、個々のビームを、互いに対して本質的に平行に、横方向に分けられた計測区域に送ることが、本発明の方法のもう一つの実施態様に特徴的である。

【0077】

本発明の方法のもう一つの実施態様では、等しい又は異なる発光波長の二以上のコヒーレント光源を励起光源として使用することが好ましい。

【0078】

それに関して、計測区域の励起光を一以上の結合格子によって導波層(2)に結合することが好ましい。

【0079】

本発明の分析方法は、(a)等方向に発されたルミネセンス又は(b)導波層(2)に内結合され、結合格子によって外結合されるルミネセンス又は两部分(a)及び(b)を含むルミネセンスを同時に計測することを可能にする。

【0080】

また、前記ルミネセンスの生成のため、励起されることができ、300 nm ~ 1100 nmの波長で発光する発光染料又は発光ナノ粒子をルミネセンス標識として使用することが本発明の方法に特徴的である。

【0081】

ルミネセンス標識を、分析対象物に結合させるか、競合検定では、分析対象物類似体に結合させるか、多工程検定では、固定化された生物学的又は生化学的又は合成認識要素の結合相手の一つ又は生物学的又は生化学的又は合成認識要素に

結合させることが本発明の好ましい方法に特徴的である。

【0082】

第一のルミネセンス標識と同様な又は異なる励起波長及び同様な又は異なる発光波長の第二又はより多くのルミネセンス標識を使用することが特定の実施態様に特徴的である。

【0083】

これに関して、第二又はより多くのルミネセンス標識を第一のルミネセンス標識と同じ波長で励起させ、第一のルミネセンス標識と異なる波長で発光させることができることが好ましい。

【0084】

他方、適用されるルミネセンス標識の励起スペクトルと発光スペクトルとが重複しないか、ほとんど重複しないならば、それは特定の用途にとって有利である。

【0085】

供与体として働く第一のルミネセンス標識から受容体として働く第二のルミネセンス標識への電荷移動又は光エネルギー移動を分析対象物測定に使用することが本発明の分析方法のもう一つの特定の実施態様に特徴的である。

【0086】

たとえば、励起波長におけるバックグラウンド信号の、検出される計測信号に対する影響を減らすため、励起波長における一以上のルミネセンス及び/又は光信号の測定を偏光の選択性をもって決定し、好ましくは、一以上のルミネセンスを、励起光の偏光とは異なる偏光で計測するならば、それは有利であることができる。

【0087】

一以上のルミネセンスの測定に加えて、計測区域における有効屈折率の変化を測定することが本発明の分析方法のもう一つの特定の実施態様に特徴的である。

【0088】

この変形が、有効屈折率の測定と横方向に分解されるルミネセンス計測との組み合わせ方法として、たとえば、分析対象物としてリガンドの、一以上の計測区

域に固定化された受容体としての生物学的又は生化学的又は合成認識要素への結合を有効屈折率の変化によって検出することを可能にし、前記リガンド - 受容体系の機能応答を前記計測区域からのルミネセンスの変化によって測定することを可能にする。

【0089】

前記受容体 - リガンド系は、たとえば膜貫通受容体タンパク質であることができ、供給された試料中のリガンドが前記膜貫通受容体タンパク質に結合する。この受容体 - リガンド系の機能応答は、たとえば、pH又は/及びイオン濃度の局所変化に通じるイオンチャネルの開放であることができる。このような局所変化は、たとえば、pH依存性又は/及びイオン依存性のルミネセンス強さ及び/又はスペクトル発光を示す発光染料によって検出することができる。

【0090】

上記に開示した実施態様のいずれか記載の発明の分析方法は、抗体もしくは抗原、受容体もしくはリガンド、キレート化剤もしくは「ヒスチジntag成分」、オリゴヌクレオチド、DNAもしくはRNAストランド、DNAもしくはRNA類似体、酵素、酵素補因子もしくは阻害剤、レクチン及び炭水化物を含む群からの一以上の分析対象物を同時又は順次に定量及び/又は定性するのに適している。

【0091】

試験する試料が、たとえば、水性溶液、たとえば特に緩衝剤溶液、天然の体液、たとえば血液、血清、血漿、リンパ液もしくは尿又は卵黄又は光学的に濁った液体又は組織流体又は表面水又は土壌又は植物抽出物又はバイオもしくは合成プロセスであるか、生物学的組織断片又は細胞培養物もしくは細胞抽出物から採取されるということが、本発明の方法に特徴的である。

【0092】

本発明のもう一つの主題は、薬学的研究、コンビナトリアルケミストリー、臨床及び臨床前開発におけるスクリーニング法での化学的、生化学的又は生物学的分析対象物の測定のための定量的及び/又は定性的分析、アフィニティスクリーニング及び研究における運動パラメータのリアルタイム結合研究及び測定、特

にDNA及びRNA分析のための分析対象物定性及び定量、毒性発生研究及び遺伝子又はタンパク質発現プロファイルの決定ならびに医薬品研究開発、ヒト及び動物の診断、農薬製品研究開発における抗体、抗原、病原体又はバクテリアの決定、医薬品開発及び治療薬選択における患者層別化、食品及び環境分析における病原体、有害薬剤及び細菌、特にサルモネラ、プリオン、ウイルス及びバクテリアの決定のための、本発明の導波板、本発明のセンサプラットフォーム及び本発明の試料区画の配置構造によって形成される部品の群からの部品及び／又は本発明の光学系及び／又は本発明の方法の使用である。

【0093】

例

以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

【0094】

例1：本発明の導波板の設計及び前記導波板との組み合わせによって形成される試料区画の配置構造

本発明の導波板（図1、2は概略的であり、縮尺どおりではない）は、たとえばSchott DESAG社のガラスAF45のガラス基板を含み、102mm×72mmの寸法及び厚さ0.7mmであり、厚さ150nmの Ta_2O_5 の導波層2を一面に担持する。屈折率は製造方法に依存し、たとえば633nmでは2.11である。 Ta_2O_5 の他に、他の材料、特に Nb_2O_5 、 TiO_2 、 ZrO_2 、 Al_2O_3 、 SiO_2 、 $-TiO_2$ 、 HfO_2 、 Y_2O_3 、 SiO_xN_y 、 Si_3N_4 、 HfO_xN_y 、 AlO_xN_y 、 TiO_xN_y 、 MgF_2 又は CaF_2 が導波層に適している。

【0095】

導波層2を担持する表面には、いくつかの結合格子ストリップ3が互いに対して平行かつ別個に配置され、導波板の全幅にわたって平行な線で延びている。各結合格子ストリップ3の幅は0.5mmである。格子周期は $\Lambda = 360\text{nm}$ であり、溝／平坦部の比は約1：1であり、格子深さは約20nmである。格子を画定するパラメータは、常に、結合格子ストリップの全長に沿って非常に正確に満たされる。それにより、下からガラス基板1を介して結合格子ストリップ3に向けられる光線が最大結合効率で導波層2に結合される結合角 θ の変化が非常に狭い限界

に維持される。結合格子ストリップ3の線に沿って、結合角は、 $0.05^\circ/\text{cm}$ (最大)以下しか変化しない。導波板全体で、記載した例で 2.31° である結合角の平均値からの偏差は 0.15° 未満である。

【0096】

図3に見られ、図1で示したように、導波板は、たとえばプラスチックのハニカム形ヘッドピース4によって達成されて、たとえば工業規格プレートのフットプリントを有する試料区画の配置構造を形成する。

【0097】

特定の分子の濃度に関して空洞8の内容物を試験しなければならないならば、導波板2の隣接する結合格子ストリップ3を、適切な光源からの光で、結合角 θ の下、主に公知の物質で、この例ではHe-Neレーザから波長633nmの光で照射する。空洞8のベース(底)を形成する導波層2の中を、この例では、本発明の一般的態様を限定しないが、隣接する結合格子ストリップ3'に向けて誘導され、そこで再び外結合される光が空洞8中の分子を励起して蛍光させ、それを光学系9によって検出したのち、分析することができる。結合格子ストリップ3の長手に沿って結合角 θ を保証することができる高い精度が、前記結合格子ストリップに沿って配置された空洞の同時分析を効率よく可能にする。また、結合角 θ は導波板2全体にわたって平均値をほとんど逸脱しないため、次の行の空洞8を分析するために前記結合角の面倒な最適化は不要である。

【0098】

例2：本発明の導波管の特性決定

例1の導波板(Ta_2O_5 の導波層、633nmでの屈折率 $n = 2.11$)を特性決定する。導波板は、96個の試料区画を図1の幾何学的配置(8行×12列の試料区画)で配置するためのベースプレートとして使用するために設計されている。導波板の物理的性質を特性決定するためには、以下のパラメータを測定しなければならない。(a)結合角及び(b)最大内結合の場合の共振角の半幅、(c)結合格子ストリップにおける最適な内結合のための横方向位置(x位置)及び(d)その半幅、(e)内結合効率、(f)試料区画の領域の単位面積あたりの散乱中心の数及び大きさ、(g)試料区画の領域の励起光プロファイルの分析

、(h)後で実施する分析対象物測定のためのルミネセンス計測の波長におけるバックグラウンドルミネセンス。

【0099】

この例では、励起光の投射ならびに隣接する行及び列の試料区画の計測位置から出る計測光の測定の間隔は9mmである。

【0100】

特性決定のための光学系

導波板の特性決定のためのパラメータを測定するための光学系は、635nm、532nm及び492nmで発光する3個のレーザ又は代替励起光源としてレーザダイオードを含む。異なるレーザからの励起光を、レンズ、アパーチャ(ビーム成形用)及びミラーの系によって導波板の結合格子に向ける。導波板に投射される全励起光強さ(I_0)及び反射励起光の強さとすぐに外結合される励起光の強さ(I_r 、反射光に対して平行)との合計の測定のために結合角の正確な調節又は励起光の偏向を可能にするため、光が導波板に当たる前の励起光路中の最後のミラーはゴニオメータ(この例では分解能 0.01°)に取り付けられている。導波板に対する励起光の投射の横方向位置の調節(x :結合格子ストリップに対して直角、 y :結合格子ストリップに対して平行)は、並進位置決め要素(この例では分解能 $20\mu m$)によって導波板を動かすことによって実施される。

【0101】

最大内結合の調節は、導波層に内結合される光の伝播方向に関して次の結合格子で外結合された光を計測するフォトダイオード(増幅器に接続)の信号を最大限にすることによって達成される。その最適化の間、外結合される光の強さ(I_{out})を、いずれもユーザが定めることができる調節範囲内及び可変分解能で、フォトダイオードによって内結合角(導波板の法線に対する角度と定義される)の関数として計測する。そして、これらの強さプロファイルから最大内結合の最適値及び結合曲線(共振曲線)の半幅を決定する。

【0102】

相対的内結合効率(e)の測定のためには、導波板の中を伝送される非回折光の強さ(I_{tr})、投射された励起の強さ(I_0)及び反射光と内結合格子で外結

合された光（反射光に対して平行に外結合されるため反射光と区別できない）と
 の和の強さ（ I_r ）を、較正したフォトダイオード（増幅器に接続）によって計
 測する。内結合効率は、比（ $I_0 - I_{tr} - I_r$ ）/ I_0 として決定する。

【0103】

他の特性パラメータ（ f ）～（ h ）の測定のためには、導波板の対象範囲から
 出る光を、イメージングシステム（対物レンズの組み合わせ）によって横方向分
 解検出器、たとえばカメラまたはCCDチップに結像させる。パラメータ（ f ）
 及び（ g ）の測定のための計測を実際の励起波長で再び実施し（必要ならば、光
 の強さを減衰させるためにニュートラルフィルタを使用するが、スペクトル選択
 性のフィルタは使用しない）、この計測光の収集のための光路中で回転可能なフ
 ィルタホイールに取り付けられる適切な干渉フィルタを使用してバックグラウン
 ドルミネセンス（ h ）を測定する。

【0104】

（ f ）散乱中心の数及び大きさの測定のためには、まず、全対象区域の信号強
 さ（全画素からの）の平均値をイメージ（励起波長で記録）から決定する。それ
 に関して、結合格子の領域又は結合格子に隣接する区域をこの平均化過程に考慮
 しないよう注意しなければならない。当然、検出器に到達する反射を避けなければ
 ならない。そして、平均値を中心とする統計的変動の上限（ユーザが決定可能、
 たとえば平均値＋その標準偏差の10倍）よりも有意に高いしきい強さを決定す
 る。このしきい値を超えるすべての画素信号を散乱中心に起因するものとみなし
 、（二次元）連続区域中のこれらの画素のどれくらいの数がこのしきい値（散乱
 中心のサイズ）を超える信号を有するかの表を生成する。そして、散乱中心の完
 全な分析を、散乱中心の数をそれらの大きさの関数として示すヒストグラムの形
 で提供する。（ g ）導波板の対象区域の励起光プロファイルの測定のためには、
 導波板上の対応区域のストリップ状のイメージ部分に記録された画素値のライン
 プロファイル（ y 方向で、格子線に対して平行）を生成する。これらのラインプ
 ロファイルに基づき、たとえば、異なる場所での結合格子の欠陥のせいで光内結
 合が起こらないか減少するかどうか、又は、内結合され、誘導される光の伝播が
 中断又は損なわれるか（ x 方向のさらに先の場所で局所化した欠陥のせいで）を

決定することができる。計測される強さの均一性のしきい値（ y 方向、たとえば、計測した平均値からの変動又は相対偏差の量）を決定することができ、それを超えた場合にはその導波板を廃棄する。

【0105】

上述したように、バックグラウンドルミネセンスは、対象の実際のルミネセンス波長に適切なスペクトルフィルタを使用して測定される。局所化された発光汚染は、たとえば、散乱中心の分析と同様な方法で測定することができ、また、全対象区域の分析に関連する全画素値の積分ルミネセンス強さを測定することもできる。好ましくは、計測した値を利用可能な励起光強さで修正し、参照して、匹敵しうる導波板の間で経験的比較を可能にする。上述したすべてのパラメータの場合と同様に、ここでもまた、しきい値を定義し、このしきい値を超える又は下回るならば導波板を廃棄する。

【0106】

好ましくは、導波板の特性決定の全工程を完全に自動的に実施する、すなわちコンピュータ制御する。たとえば、決定したパラメータの表及び場合によってはグラフ表現を含むプロトコルを生成することが特に好ましい。好ましくは、特性決定した導波板の等級付け及び分類をも自動化方法で実施する。

【0107】

結果

本発明の導波板の特性決定の部分的結果の一例として、635 nm及び532 nmでの励起に関して、結合格子ストリップ（カラム、8計測位置の平均）に沿って測定した結合角の平均値及び結合格子ストリップ（カラム、カラムの最初の計測位置と最後の計測位置との距離：63 mm）に沿って測定した最大偏差（ $\max -$ 、 $\max +$ ）を以下の表にまとめる。

【0108】

すべての結合格子ストリップ（カラム）に沿って、両波長の結合角の変動は0.1°/cm未満であり、導波板全体で、平均値からの偏差は0.5°未満である。

【0109】

【表1】

カラム（結合格子ストリップ）No.	励起：635 nm 結合角 [°]			励起：532 nm 結合角 [°]		
	AVG	$\Delta_{\max-}$	$\Delta_{\max+}$	AVG	$\Delta_{\max-}$	$\Delta_{\max+}$
1	-13.39	-0.15	+0.28	11.72	-0.22	+0.27
2	-13.34	-0.15	+0.23	11.77	-0.20	+0.31
3	-13.26	-0.13	+0.22	11.84	-0.17	+0.26
4	-13.21	-0.11	+0.21	11.94	-0.22	+0.28
5	-13.13	-0.17	+0.29	12.00	-0.19	+0.31
6	-13.10	-0.18	+0.28	12.03	-0.20	+0.30
7	-13.08	-0.18	+0.27	12.07	-0.21	+0.27
8	-13.07	-0.16	+0.24	12.09	-0.23	+0.34
9	-13.06	-0.19	+0.29	12.08	-0.21	+0.27
10	-13.06	-0.16	+0.27	12.07	-0.21	+0.28
11	-13.08	-0.16	+0.28	12.05	-0.19	+0.28
12	-13.10	-0.15	+0.28	12.03	-0.20	+0.32
板全体	-13.15	-0.39	+0.38	11.98	-0.48	+0.45

表1：隣接する結合格子ストリップ（カラム）における平均結合角ならびに一つの結合格子ストリップ沿いの結合角の正及び負の最大偏差。最終行：導波板全体の平均値及び最大偏差。

【図面の簡単な説明】

【図1】

点線で示すヘッドピースと組み合わされて、この例では工業規格プレートのフットプリントに合致する形状を有する試料区画の配置構造を形成する本発明の導波板の平面図である。

【図2】

図1のII-II線から見た断面である。

【図3】

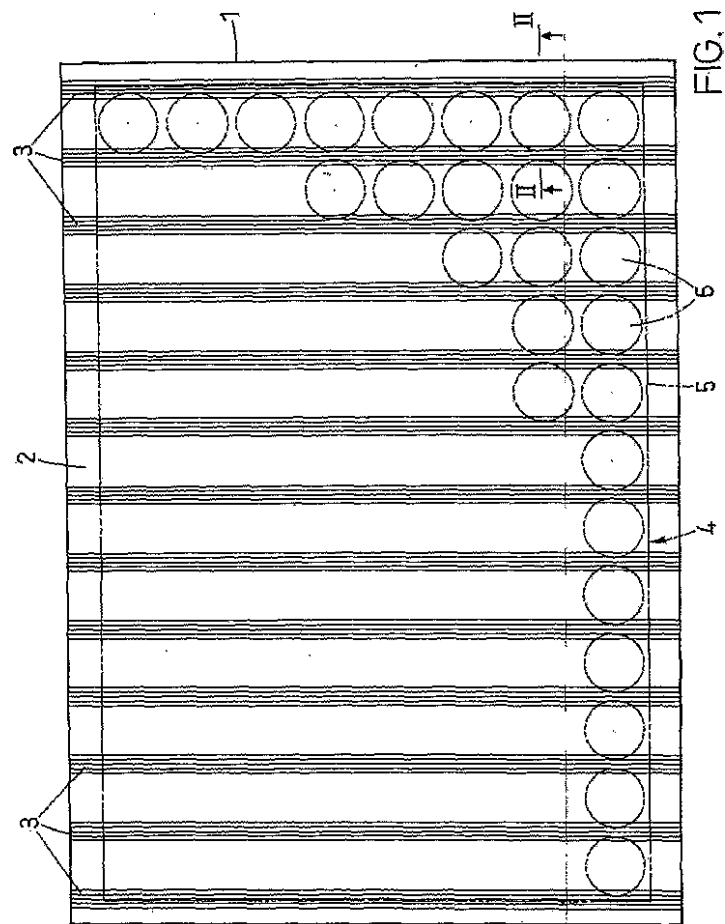
本発明の導波板又は前記導波板に基づくセンサプラットフォームを境界面として有する試料区画の配置構造の一部の、前記導波板又は前記センサプラットフォームに隣接する挿入を略示する。

【符号の説明】

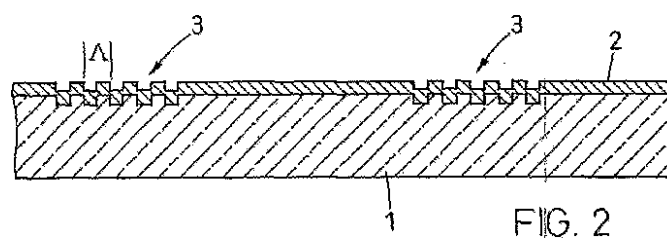
- 1 ガラス基板
- 2 導波層

- 3 結合格子ストリップ
- 4 ヘッドピース
- 5 カバープレート
- 6 開口
- 7 管部
- 8 空洞
- 9 光学部品

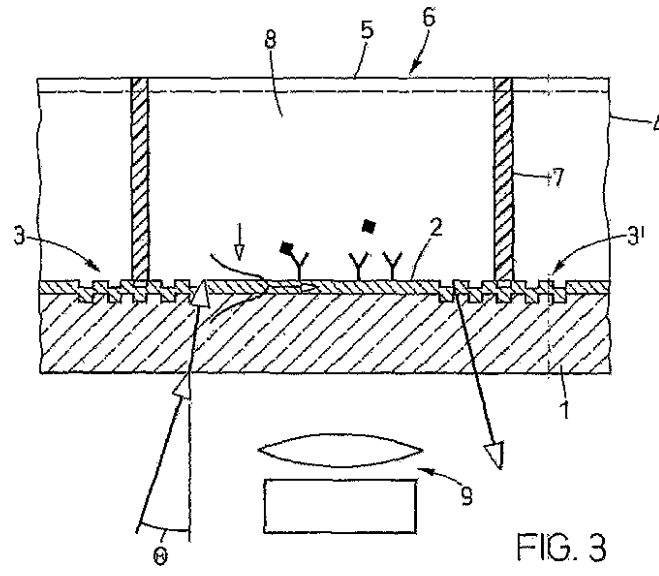
【図1】



【図2】



【図3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 01/00782		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G02B6/34 G02B6/12		
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 7 G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
A	US 5 675 691 A (J.EDLINGER ET AL.) 7 October 1997 (1997-10-07) cited in the application abstract; figures 1-9 ---	1
A	US 5 822 472 A (B.DANIELZIK ET AL.) 13 October 1998 (1998-10-13) cited in the application abstract; figures 1,2 ---	1
A	US 5 738 825 A (H.RUDIGIER ET AL.) 14 April 1998 (1998-04-14) cited in the application abstract; figures 1-7 ---	1
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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) 'C' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 September 2001	Date of mailing of the international search report 04/10/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Malic, K	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/00782

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 25 798 A (BALZERS) 2 February 1995 (1995-02-02) cited in the application abstract; figures 1-12 ---	1
A	EP 0 602 829 A (AT&T) 22 June 1994 (1994-06-22) cited in the application abstract; figures 1-14 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/EP 01/00782

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5675691	A	07-10-1997	DE 19544125 A1 GB 2295904 A ,B JP 8220317 A	13-06-1996 12-06-1996 30-08-1996
US 5822472	A	13-10-1998	AT 172300 T AU 2317995 A AU 689604 B2 AU 2734695 A CA 2190362 A1 CN 1149335 A CN 1149336 A CZ 9603471 A3 CZ 9603472 A3 DE 69505370 D1 DE 69505370 T2 WO 9533197 A1 EP 0759159 A1 EP 0760944 A1 FI 964664 A FI 964684 A HU 76407 A2 HU 76406 A2 WO 9533198 A1 JP 10501616 T JP 10501617 T PL 317379 A1 PL 317402 A1 SK 151296 A3 SK 151396 A3 US 5959292 A ZA 9504325 A ZA 9504327 A	15-10-1998 21-12-1995 02-04-1998 21-12-1995 07-12-1995 07-05-1997 07-05-1997 11-06-1997 12-03-1997 19-11-1998 01-04-1999 07-12-1995 26-02-1997 12-03-1997 24-01-1997 27-01-1997 28-08-1997 28-08-1997 07-12-1995 10-02-1998 10-02-1998 01-04-1997 14-04-1997 09-07-1997 09-07-1997 28-09-1999 27-11-1995 27-11-1995
US 5738825	A	14-04-1998	DE 69420375 D1 DE 69420375 T2 EP 0660924 A1 JP 8504955 T WO 9503538 A1	07-10-1999 18-05-2000 05-07-1995 28-05-1996 02-02-1995
DE 4425798	A	02-02-1995	CH 688165 A5 DE 4425798 A1 FR 2708352 A1 GB 2280755 A ,B JP 7140339 A	30-05-1997 02-02-1995 03-02-1995 08-02-1995 02-06-1995
EP 0602829	A	22-06-1994	US 5413884 A EP 0602829 A2 JP 6265709 A	09-05-1995 22-06-1994 22-09-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト [*] (参考)
G 0 2 B 5/18 6/122		G 0 2 B 5/18 6/12	A
(81)指定国	E P (A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E , T R) , O A (B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M) , A E , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , C A , C H , C N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W		
(72)発明者	マイゼンヘルダー, ベルント スイス国、ツェーハー - 8006 チューリッ ヒ、シンドラースタイク 1		
(72)発明者	エドリンガー, ヨハネス オーストリア国、アー - 6820 フラストン ツ、レッツェシュトラーセ 1		
(72)発明者	ハイネ, クラウス スイス国、ツェーハー - 7000 クール、ラ ーベンガッセ 10		
F ターム(参考)	2G043 BA16 CA03 EA01 EA02 FA06 GA07 GB01 GB02 GB03 GB16 HA01 HA05 JA04 KA01 KA02 KA03 KA05 KA07 LA03 2H047 KA02 KA03 LA01 QA03 TA01 TA11 TA41 2H049 AA44 AA59 AA62 AA66		

专利名称(译)	波导板和传感器平台，样品室的布置结构和基于所述波导板测量分析物的方法		
公开(公告)号	JP2003521684A	公开(公告)日	2003-07-15
申请号	JP2001555783	申请日	2001-01-25
[标]申请(专利权)人(译)	ZEPTOSENS		
申请(专利权)人(译)	Tsueputozensu股份公司		
[标]发明人	ドゥフェネクゲルト パウラクミヒャエル マイゼンヘルダーベルント エドリンガーヨハネス ハイネクラウス		
发明人	ドゥフェネク,ゲルト パウラク,ミヒャエル マイゼンヘルダー,ベルント エドリンガー,ヨハネス ハイネ,クラウス		
IPC分类号	G01N21/64 G01N21/552 G01N21/77 G01N33/53 G01N37/00 G02B5/18 G02B6/02 G02B6/12 G02B6/122 G02B6/124 G02B6/13 G02B6/34		
CPC分类号	G01N21/552 G01N21/648 G01N21/7703 G01N21/7743 G01N2021/7776 G02B6/02138 G02B6/12007 G02B6/124 G02B6/34 G02B2006/12107		
FI分类号	G01N21/64.F G01N21/64.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N37/00.102 G02B5/18 G02B6/12.A		
F-TERM分类号	2G043/BA16 2G043/CA03 2G043/EA01 2G043/EA02 2G043/FA06 2G043/GA07 2G043/GB01 2G043/GB02 2G043/GB03 2G043/GB16 2G043/HA01 2G043/HA05 2G043/JA04 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/KA03 2G043/KA05 2G043/KA07 2G043/LA03 2H047/KA02 2H047/KA03 2H047/LA01 2H047/QA03 2H047/TA01 2H047/TA11 2H047/TA41 2H049/AA44 2H049/AA59 2H049/AA62 2H049/AA66		
优先权	2000000160 2000-01-27 CH		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

波导板技术领域本发明涉及一种波导板，其包括被波导层覆盖的玻璃基板（1）。波导板包括连续且间隔开的耦合光栅条，其耦合角不超过 $0.1^\circ/\text{cm}$ ，优选地不为 0.15° ，并且以线性平行的方式变化。。在波导上与平均值的偏差不大于 0.3° ，优选地不大于 0.15° 。波导板适合作为传感器平台的组件，以及适合用于通过化学或生物学分析进行测试的样品容器装置。本发明针对本发明的基于波导的传感器平台的其他实施例，用于使该传感器平台准备就绪以检测一种或多种分析物的方法及其用途。也有关。

