



Sverige

(10) **SE 1150497 A1**

**Sverige**

**(12) Allmänt tillgänglig patentansökan (fullföljd internationell ansökan)**

(21) Ansökningsnummer: 1150497-4

(22) Ingivningsdag: 2009-11-30

(24) Löpdag: 2009-11-30

(41) Offentlighetsdatum: 2011-07-08

(43) Publiceringsdatum: 2011-08-30

(51) Int. Cl: **G01N 21/55** (2006.01)

**G01N 21/00** (2006.01)

**G01N 21/21** (2006.01)

**G01N 21/25** (2006.01)

(71) Sökande: KOREA RESEARCH INSTITUTE OF STANDARDS AND SCIENCE, 1,  
Doryong-dong, Yuseong-gu, 305-340 Daejeon, KR

(72) Uppfinnare: Hyun Mo CHO, Daejeon, KR  
Yong Jai CHO, Daejeon, KR  
Won CHEGAL, Daejeon, KR

(74) Ombud: Valea AB, Teknikringen 10, 583 30 Linköping, SE

(30) Prioritetsuppgifter: 2008-11-28 KR 10-2008-0119912

(54) Benämning: Ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålprofilsellipsometri

## Sammandrag

Tillhandahållen är en flerkanalig ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålfilsellipsometri; och, mer speciellt, en hög precisionsmätteknologi, vilken är kopplad med en vertikal belysningssamlade strålknippsellipsometer utnyttjande en flerinfallande vinkel-mätmetod, och en ytplasmonresonans (SPR) avkännande del deponerad med en tunn metallfilm. Den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn inkluderar en vertikal belysningssamlade strålknippsellipsometer, i vilken ljuset är polariserat; en ytplasmonresonans (SPR) avkännande del vilken tillhandahålls på objektivilinsdelen av strålknippsellipsometern för att generera SPR i enlighet med en vinkelförändring av det polariserade ljuset; och en flödesenhet vilken tillför en buffertlösning som innehåller en biomaterialbindning till eller åtskiljande från den tunna metallfilmen vilken generera ytplasmonen, vari SPR och den ellipsometriska fasförändringen genom förändring i en vinkel och en våglängd är detekterade samtidigt.

15

(Fig. 2)

## YTPLASMONRESONANSSENSOR UTNYTTJANDE STRÅLPROFILSELLIPSOMETRI

**Tekniskt område**

Den föreliggande uppfinning yrkar prioritet från den Koreanska Patentansökningen Nr 10-  
5 2008-0119912 inlämnad 28 november 2008, vilken är inkorporerad häri som referens.

Den föreliggande uppfinning hänför sig till en ytplasmonresonans (SPR) sensor utnyttjande strålprofilSELLIPSOMETRI, vilken samtidigt kan detektera ellipsometrisk fasförändring och SPR genom att utnyttja en tunn metallfilm vilken genererar SPR och en vertikal belysningssamlade strålnippSELLIPSOMETER utnyttjande en flerinfallande yt-/  
10 flerinfallande vinkel-mätmetod; och, mer speciellt, till en hög precisionsmätteknologi, vilken är kopplad till en polarisator, en ellipsometer utnyttjande en analysator, en SPR-avkännande del (eller en hög numeriskt objektivlinsöppning, ett matchande brytningsindexmaterial, ett glassubstrat deponerad med en tunn metallfilm), för att tillåta realtid SPR-mätningar.

15

**Känd teknik**

I allmänhet, är en ellipsometer en mätanordning vilken erhåller optiska egenskaper av ett prov genom att mäta en förändring i ett polariserande tillstånd efter att ljus, vilket har ett specifikt polariserande tillstånd, infallande på en yta av provet och reflekteras från  
20 det, och att sedan analysera de uppmätta värdena. I synnerhet, i halvledarindustriområdet vilka använder olika tillverkningsmetoder för nanotunn film, är ellipsometern allmänt använd som en icke-förstörande och icke-kontaktande realtidsmätningsteknologi för att uppskatta de tillverkade nanotunna filmernas fysikaliska egenskaper. Vanligtvis, erhåller ellipsometern data om en vinkelförändring vilken är relevant mot amplituden av det  
25 reflekterande ljuset från provet.

En konventionell ellipsometer kan tillämpas på ett halvledareprov, men kan inte tillämpas på ett biomaterial såsom protein. Företrädesvis, används en ytplasmonresonans (SPR) sensor för mätning av biomaterialegenskaper.

Elektroner på en yta av en metall är kollektivt vibrerande av normalriktade  
30 vibrationer med hänsyn till ytan av metallen, och denna rörelse kallas "ytplasmonvåg". De kvantiserade elektronernas vibrationer är ytplasmonen. För att kvantitativt analysera ett material vilket utnyttjar ett fenomen där ytplasmon är exciterad av ljusvågor, har det funnits olika SPR-sensorer.

Ytplasmonens resonansfenomen är tillämpad på en polarisator, eller tillämpas huvudsakligen på en biosensor, dvs en optokemisk sensor genom att utnyttja känsligheten med avseende på ljusets polariserande egenskaper.

En sensor vilken utnyttjar ytplasmonens resonansdämpande effekt, dvs en  
5 ytplasmonsensor används för att mäta en förändring i en koncentration, en tjocklek eller brytningsindex av en dielektrisk substans i kontakt med metallytan, och kan också användas som en biosensor för att mäta en förändring i en koncentration av ett prov såsom ett biomaterial i realtid utan märkning.

Fig. 1 visar ett exempel på en konventionell SPR-sensor.

10 Som visas i ritningen, innefattar SPR-sensorn en ljuskälla 110, en polarisator 120 för att polarisera ljus som emitteras från ljuskällan 110, en prisma 130 i vilket det polariserade ljuset infaller och sedan reflekteras, ett glassubstrat 140 vilket tillhandahålls på en yta av prismet 130 och till vilket det polariserade ljuset som passerar genom prismet 130 är infallande, en tunn metallfilm 150 vilken är belagd på glassubstratet 140  
15 med en nanometerdimensionell tjocklek så att det polariserade ljuset vilket passerar genom glassubstratet 140 återspeglas av ytplasmonresonansen, och en ljusmottagande del 160 för att detektera ljuset vilket reflekterats av den tunna metallfilmen och passerat genom glassubstratet 140 och prisman 130. Samtidigt, är den tunna metallfilmen i kontakt med ett prov 170. Om koncentrationen, tjockleken eller brytningsindexet av provet 170  
20 förändras mellan den tunna metallfilmen 150 och provet 170, kommer förhållandena för SPR att förändras i motsvarande grad. Således, förändras mängden av reflekterat ljus till den ljusmottagande delen 160, och förändringen av koncentrationen i provet 170 i kontakt med den tunna metallfilmen 150 mäts genom att utnyttja detta fenomen.

En konventionell SPR-sensor utnyttjar bara reflektionsbarhetsmätningar gällande  
25 ljusets intensitet eller en vinkelförändring vilken betecknar den minimala reflektionsbarheten. Men en ytplasmonresonans (SPR) sensor utnyttjande strålprofilsellipsometri kan erhålla fasinformation samt amplituden av ljuset som motsvarar reflekterbarhetsinformation. Särskilt, eftersom en ellipsometrisk fasförändring är känslig under ett optimalt SPR-förhållande, är det möjligt att erhålla hög  
30 precisionsmättningsnoggrannhet.

Särskilt, när ett lågmolekylärt material vilket används som en ny läkemedelskandidat är konjugerat till målproteinet, erfordras det att tillhandahålla den extremt noggranna precisionsmätningen. I det optimala SPR-förhållandet, är det möjligt att förbättra mättnoggrannheten genom att mäta den ellipsometriska fasförändringen.

### Sammanfattning av uppfinningen och lösning till problemet

En utföringsform av den föreliggande uppfinning är riktad mot att tillhandahålla en SPR-sensor utnyttjande strålfilsellipsometri vilken har hög precisionsmättningsnoggrannhet genom att utnyttja fasförändring som är känslig under ett optimalt SPR-förhållande.

För att uppnå syftet med den föreliggande uppfinningen, tillhandahåller den föreliggande uppfinning en flerkanalig ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålfilsellipsometri, innefattande en vertikal belysningssamlande strålfilsellipsometer i vilken ljuset är polariserat, en del av det polariserade ljuset är fokuserat till en tunn metallfilm 42 genom att utnyttja en objektivlinsdel, och sedan detekteras det polariserade ljuset vilket reflekterats från den tunna metallfilmen 42; en ytplasmonresonans (SPR) avkännande del 40 vilken tillhandahålls på objektivlinsdelen av strålfilsellipsometern för att generera ytplasmonresonans (SPR) i enlighet med en vinkelförändring av det polariserade ljuset; och en flödesenhet 1 vilken tillför en buffertlösning som innehåller en biomaterialbindning till eller åtskiljande från den tunna metallfilmen vilken generera ytplasmon, vari SPR och den ellipsometriska fasförändringen genom förändring i en vinkel och en våglängd är detekterade samtidigt.

Företrädesvis, innefattar den vertikala belysningssamlande strålfilsellipsometern en ljuskälla 10; en polarisator 20 för att polarisera det emitterade ljuset från ljuskällan 10; en stråldelare 30 för att dela upp det polariserade ljuset från polarisatorn 20; en objektivlinsdel för att fokusera en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelare 30 till en tunn metallfilm vilken har flera kanaler; ett analyseringsorgan 50 för att polarisera ljuset vilket reflekterats från den tunna metallfilmen 42 och passerar genom stråldelaren 30, och att sedan detektera det polariserade ljuset; en optisk detektor 60 för att detektera amplitud och fas av ljuset vilket detekterats av analysorganet; och en bearbetningsanordning 70 för att bearbeta den ellipsometriska fasförändringen vilken detekterats av den optiska detektorn 60.

Företrädesvis, är ljuskälla 10 en av en ljuskälla för att emittera en kort våglängd eller ett våglängdsband av en ultraviolett stråle, synlig stråle eller en infraröd stråle, och en våglängdsvariabel ljuskälla av en våglängdsvariabel laser eller diod.

Företrädesvis, är analyseringsorganet 50 en av en analysator, en enkel polariseringsstråldelare, en stråldelare och en polarisator.

Företrädesvis, innefattar den SPR-avkännande delen 40 en första lins 41, vilken är en konvergerande lins för att fokusera en del av det polariserade ljuset; och en andra lins 43 vilken fungerar som en hög numerisk objektivlinsöppning för ett mikroskop tillsammans

med den första linsen 41, och vilken är formad till en enkel sfärisk eller icke sfärisk lins eller gruppen av sfäriska eller icke sfäriska linser för att ha den tunna metallfilmen 42 deponerad på en undersida därav.

Företrädesvis, innefattar den SPR-avkännande delen 40 en tredje lins 44 vilken  
5 har till uppgift att fokusera en del av det polariserade ljuset och vilken är formad till en integrerande typ hög objektivlinsöppning eller solid immersionslins (SIL) vilken har ett flertal linser; ett glassubstrat 45, vilket tillhandahålls på en undersida av den tredje linsen 44 för att ha den tunna metallfilmen 42 deponerad på en undersida därav; och ett matchande brytningsindexmaterial 46 vilket anbringas emellan den tredje linsen 44 och  
10 glassubstratet 45 för att matcha ett brytningsindex av den tredje lins 44 och brytningsindex av glassubstrat 45 med varandra.

Företrädesvis, innefattar analyseringsorganet 50 en andra polarisator 51 för att polarisera det ljus vilket reflekterats från den tunna metallfilmen 42 och passerat genom den SPR-avkännande delen 40 och stråldelaren 30; en springa 52 för att passera det  
15 polariserade ljuset av den andra polarisatorn 51; och en monokromator 53 för att detektera det polariserade ljuset vilket passerar genom springan 52.

Företrädesvis, innefattar den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn vidare ett organ för att rotera polarisatorn 20 eller den andra polarisatorn 51, eller att polarisationsmodulera ljuset.

20 Företrädesvis, innefattar den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn vidare ett organ för att rotera den andra polarisatorn 51 i vertikal riktning till en ljusriktning, så att det polariserade ljuset av den andra polarisatorn 51 kan bli oberoende detekterad vid varje infallande vinkel av monokromatorn 53.

Företrädesvis, innefattar den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn vidare en  
25 kompensator 80 vilken är anordnad mellan stråldelaren 30 och den SPR-avkännande delen 40 eller mellan stråldelare 30 och den optiska detektorn 60 för att kompensera det delade ljuset från stråldelare 30.

Företrädesvis, innefattar den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn vidare ett organ för att rotera kompensatorn 80 i en vertikal riktning till en ljusriktning, så att ljuset  
30 kompenserat av kompensator 80 kan bli detekterat vid varje infallande vinkel av den polariserade ljusdetekterande delen 50.

Företrädesvis, innefattar den flerkanaliga ytplasmonresonanssensorn vidare en kollimator 90 vilken är anordnad mellan ljuskällan 10 och polarisatorn 20 för att konvertera det ljus vilket emitterats från ljuskällan 10 in i parallellt ljus och sedan överfört det  
35 parallella ljuset till polarisatorn 20.

Företrädesvis, innefattar den SPR-avkännande delen 40 en första lins 41, vilken är en konvergerande lins för att fokusera en del av det polariserade ljuset; en andra lins 43 vilken är formad till en enkel sfärisk eller icke sfärisk lins eller gruppen av sfärisk eller icke sfärisk linser för att en hög numerisk objektivlinsöppning för ett mikroskop tillsammans

5 med den första linsen 41; ett glassubstrat 45 (ej visad) vilket tillhandahålls på en undersida av den andra linsen 43 och av vilket en undersida är deponerad med den tunna metallfilmen 42; och ett matchande brytningsindexmaterial (ej visad) vilket anbringas mellan den andra linsen 43 och glassubstrat för att matcha ett brytningsindex av den andra linsen 43 och ett brytningsindex av glassubstrat med varandra.

10 Företrädesvis, är det konvergerande lins 41 formad till en av en bikonvex form, en plankonvex form och en menisk form.

### **Fördelar med uppfinningen**

I enlighet med föreliggande uppfinning, är det möjligt att mäta en

15 konjugeringsegenskap och en dynamisk konjugeringsegenskap av biomaterial i realtid genom att samtidigt mäta ljusets amplitud och fas och således samtidigt mäta den ellipsometriska fasförändringen och SPR-mätningen vilka orsakats av vinkelförändringen och våglängdsförändringen. Vidare, eftersom det är möjligt att utföra mätningen i optimala SPR-förhållanden i vilket fasförändringen är känslig, är det möjligt att utföra den högre

20 noggrannare mätningen än den konventionella SPR-mätningen utnyttjande endast reflekterbarheten.

Medan den föreliggande uppfinningen har beskrivits med avseende på särskilda utföringsformer, kommer det att vara uppenbart för fackmannen att olika ändringar och modifieringar kan göras utan att avvika från den anda och omfattning av uppfinningen

25 vilket definieras i de följande patentkraven.

### **Kort figurbeskrivning**

Fig. 1 är en schematisk vy av en konventionell ytplasmonresonans (SPR) sensor,

Fig. 2 är en vy som visar en struktur av en SPR-sensor utnyttjande strålfilsellipsometri i

30 enlighet med föreliggande uppfinning,

Fig. 3 är en vy som visar en annan typ av struktur av en SPR-sensor utnyttjande strålfilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning,

Fig. 4 är en vy som visar ännu en annan typ av struktur av en SPR-sensor utnyttjande strålfilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning,

Fig. 5 är en grafisk kurva vilken visar en förändring i SPR-förhållandet i enlighet med en våglängd när BK7 linsen utnyttjas,

Fig. 6 är en grafisk kurva vilken visar en förändring i reflektionsbarheten i enlighet med en vinkelförändring, när en tunn metallfilm vilken har en tjocklek av 45nm är belagd på SF10

5 glas och en våglängd är 860nm,

Fig. 7 är en grafisk kurva vilken visar en förändring i ellipsometriska koefficienten i enlighet med en vinkelförändring, när en tunn metallfilm vilken har en tjocklek av 45nm är belagd på SF10 glas och en våglängd är 860nm,

Fig. 8 är en grafisk kurva vilken visar en förändring i SPR-vinkel i enlighet med en  
10 våglängd,

Fig. 9 är en grafisk kurva vilken visar en lutning av en fasförändring i enlighet med en våglängd och en vinkel.

### Huvudelementen

15 1: flödesenhet

1a: tunn biofilm

1b: buffertlösning

10: ljuskälla

20: polarisator

20 30: stråldelare

40: SPR-avkännande del

41: första linsen

42: tunn metallfilm

43: andra linsen

25 44: tredje linsen

45: glassubstrat

46: matchande brytningsindexmaterial

50: polariserande detekterande del

51: andra polarisatorn

30 52: springa

53: monokromator

60: optisk detektor

70: bearbetningsenhet

80: kompensator

35 90: kollimator



### Utföringsformer av uppfinningen

Den föreliggande uppfinning avser en ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålprofilsellipsometri; och mer speciellt, till en högprecisionsmätningsteknologi, vilken är kopplad med en polarisator, en ellipsometer vilken utnyttjar en analysator, en SPR-avkännande del (eller en hög numerisk objektivlinsöppning, ett matchande brytningsindexmaterial, ett glassubstrat deponerad med en tunn metallfilm), för att tillåta realtid SPR-mätningar. Strålprofilsellipsometrin kan samtidigt mäta amplituden och fasen för ljuset vilket reflekterats från en yta av ett prov, särskilt, om ellipsometrin utförs under optimala ytplasmonresonans (SPR) förhållanden i vilka en fasförändring är känslig, är det möjligt att utföra mätningar vilka har högre precision än en konventionell SPR-mätningss metod vilken endast utnyttjar reflektionsbarheten. En konventionell ljusknippellipsometer används i ett halvledareprov och har inte något samband med en SPR-mätning av den föreliggande uppfinningen.

I det följande kommer ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålprofilsellipsometri att beskrivas fullt ut med hänvisning till ritningarna.

Fig. 2 är en vy vilken visar en struktur av en SPR-sensor med strålprofilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning, fig. 3 är en vy vilken visar en annan typ av struktur av en SPR-sensor utnyttjande strålprofilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning och fig. 4 är en vy vilken visar ännu en annan typ av struktur av en SPR-sensor utnyttjande strålprofilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning.

Som framgår av figurerna, innefattar en SPR-sensor utnyttjande strålprofilsellipsometri i enlighet med föreliggande uppfinning, en vertikal belysnings-samlande strålnippellipsometer (ej visad) vilken har en ljuskälla 10, en polarisator 20 för att polarisera ljus vilket emitterats från ljuskällan 10, en stråldelare 30 för att dela upp det polariserade ljuset, en objektivlins 41, 43 för att fokusera en del av det uppdelade polariserade ljuset till en tunn metallfilm 42, en polariserad ljusdetekterande del 50 för att polarisera ljuset som reflekteras från den tunna metallfilmen 42 och att detektera det polariserade ljuset, en optisk detektor 60 för att detektera amplitud och fas av det polariserade ljuset och samtidigt detektera SPR och ellipsometrisk fasförändring som orsakas av vinkelförändringen och fasförändring, och en bearbetningsanordning 70 för att bearbeta den detekterade SPR och den ellipsometriska fasförändringen; en SPR-avkännande del 40 vilken innefattar den tunna metallfilmen 42 vilken är kopplad med objektivlinsen 43 av den samlande strålnippellipsometern för att generera den SPR

orsakad av vinkelförändringar; och en flerkanalsflödesenhet 1 vilken tillför en buffertlösning innefattande en biomaterialbindning till eller åtskiljande från den tunna metallfilmen 42 vilken generera ytplasmonen.

Som visas i fig. 2 och 3 kan den vertikala belysningsamlande  
5 strålknippsellipsometern (ej visad) använda en polarisator, en stråldelare och en analysator, eller kan en enkel polariseringsstråldelare användas istället för polarisatorn, stråldelaren och analysatorn, eller kan stråldelaren och polarisatorn användas.

Ljuskällan 10 kan emittera en kort våglängd eller ett våglängdsband av en  
10 ultraviolett stråle, synlig stråle eller en infraröd stråle. Vidare, kan ljuskällan 10 vara en våglängdsvariabel ljuskälla av en våglängdsvariabel laser eller diod och liknande för att utföra mätningen vid en önskad våglängd passande till det optimala känslighetsförhållandet av SPR i enlighet med en tjockleksskillnad i den tunna metallfilmen 42.

Polarisatorns 20 uppgift är att polarisera ljuset som emitterats från ljuskällan 10.  
15 Stråldelaren 30 delar det polariserade ljuset från polarisatorn 20 och överför en del av det uppdelade ljuset till den SPR-avkännande delen 40.

Objektivlinsen 41, 43 av den SPR-avkännande delen 40 fokuserar mot den tunna metallfilmen 42 en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelare 30. Vid denna  
20 tidpunkt, innefattar flödesenheten 1 vilken ger tillgång till buffertlösningen 1b inklusive biomaterial, tillhandahållen på undersidan av den tunna metallfilmen 42 innefattande en tunn biofilm 1a och en liten kanal 1c vilken är formad vid en undersida av den tunna biofilmen 1a så att den kan fyllas med buffertlösningen 1b.

Till exempel, innefattar den SPR-avkännande delen 40 två typer av linser, dvs en första lins 41, vilken är en konvergerande lins för att fokusera en del av det polariserade  
25 uppdelade ljuset från stråldelare 30, och en andra lins 43 som den tunna metallfilmen 42 är deponerad på en yta av linsen, för att erhålla en hög numerisk objektivlinsöppning tillsammans med den första linsen 41.

Den konvergerande linsen kan formas till en bikonvex form, en plankonvex form eller en menisk form.

30 Efter att en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelaren 30 fokuserats av den första linsen 41, är det polariserade ljuset vilket fokuserats av den första linsen 41 fokuserat mot den tunna metallfilmen 42 genom den andra linsen 43. Vid denna tidpunkt, är den andra linsen 43 formad till en enkel sfärisk eller icke sfärisk lins eller gruppen av sfäriska eller icke sfäriska linser och vars uppgift är att öka en maximal  
35 infallningsvinkel av linsen. Den andra linsen 43 kan innefatta den tunna metallfilmen 42

deponerad på en undre plan yta. Alternativt, i ett tillstånd där den tunna metallfilmen 42 inte är deponerad på den andra linsen 43, kan den andra linsen 43 innefatta ett glassubstrat (ej visad) vilken är tillhandahållen på en undersida av den andra linsen 43 för att därav ha den tunna metallfilmen 42 deponerad på en undersida, och ett matchande

5 brytningsindexmaterial (ej visad) vilken anbringas mellan den andra linsen och glassubstratet för att matcha ett brytningsindex av den andra linsen 43 och ett brytningsindex av glassubstratet med varandra. Den tunna metallfilmen 42 är formad av ett metallmaterial såsom Au och Ag och har till uppgift att generera SPR.

Som ett annat exempel (fig. 3), kan den SPR-avkännande delen 40 innefatta en

10 integrerad lins, glassubstratet och det matchande brytningsindexmaterialet. Den SPR-avkännande delen 40 innefattar en tredje lins 44, vilken har funktioner för att fokusera en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelaren 30 och vilken formas in i en hög integrerad typ av objektivilinsöppning eller solid immersionslins (SIL) vilken har ett flertal

15 44 för att ha den tunna metallfilmen 42 deponerad på en undersida därav, och ett matchande brytningsindexmaterial 46 vilket anbringas mellan den tredje linsen 44 och glassubstratet 45 för att matcha ett brytningsindex av den tredje linsen 44 och ett brytningsindex av glassubstrat 45 med varandra. Häri, används matchande brytningsindexolja och tunn film som matchande brytningsindexmaterial 46.

20 Företrädesvis, har glassubstratet deponerad med den tunna metallfilmen 42 en struktur som lätt kan ersättas med en ny. I de fall det matchande brytningsindexmaterialet 46 inte används, eftersom totala reflektionen uppstår i luften, är det omöjligt att utföra SPR-mätningen.

Om en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelaren 30 är fokuserat

25 av den tredje linsen 44, är det fokuserade ljuset infallande mot glassubstratet 45 av det matchande brytningsindexmaterialet 46, och det infallande polariserade ljuset fokuseras till den tunna metallfilmen 42 vilken är deponerad på undersidan av glassubstratet 45 och i kontakt med flödesenheten 1 för att tillföra buffertlösningen innehållande biomaterialet. Om en koncentration, en tjocklek eller ett brytningsindex på den tunna biofilmen 1a

30 förändras i flerkanalflödesenheten 1, förändras SPR-förhållandet och ljuset reflekteras och emitterar till glassubstratet 45. Och det emitterade ljuset passerar genom det matchande brytningsindexmaterialet 46 och vidarebefordras sedan till den tredje linsen 44. Ljuset riktat mot den tredje linsen 44 passerar genom stråldelare 30 och detekteras sedan av den polariserade ljusdetekterande delen 50.

Linsen som används i den föreliggande uppfinningen har en hög numerisk objektivlinsöppning, en SIL lins och liknande.

Häri, är den maximalt infallande vinkeln av ljuset som infaller på linsen fastställd av en numerisk öppning NA av linsen och ett brytningsindex  $n$  av ett medium.

5

$$\theta_{\max} = \sin^{-1} \left( \frac{NA}{n} \right)$$

Den polariserad ljusdetekterande delen 50 har till uppgift att polarisera det reflekterande ljuset från den tunna metallfilmen 42 och passera genom den SPR-  
10 avkännande delen 40 och stråldelaren 30 och sedan detektera det polariserade ljuset.

Företrädesvis, innefattar den polariserad ljusdetekterande delen 50 en andra polarisator 51 för att polarisera det reflekterande ljuset från den tunna metallfilmen 42 och passera genom den SPR-avkännande delen 40 och stråldelaren 30, en springa 52 för att passera det ljus vilket polariserats av den andra polarisatorn 51, och en monokromator 53  
15 för att detektera det polariserade ljuset att passerar genom springan 52.

Den optiska detektorn 60 har till uppgift att detektera amplituden och fasen av det polariserade ljuset vilket detekterats av analysatorn 50.

Bearbetningsenheten 70 bearbetar SPR och den ellipsometriska fasförändringen detekterad av den optiska detektorn 60.

20 Bearbetningsmetoden i SPR-sensorn av fig. 2 och 3 är en flerinfallande yta-/flerinfallande vinkel-mätmetod, som beskrivs nedan.

En signal korresponderande till en enhetsanordning (en enhet pixel i händelse av CCD) av den optiska detektorn 60 läses längs en väg att en diameter är inom ett önskat avstånd från ett centrum av en signalintensitet, och sedan bearbetad för att erhålla en  
25 ellipsometrisk koefficient (vilket hänförs till Koreanska Patentansökningen Nr. 10-2007-0115398).

Signalintensiteten är

$$I_0 [1 + \alpha_2 \cos 2\varphi + \alpha_4 \cos 4\varphi]$$

, och den ellipsometriska koefficienten  $\psi, \Delta$  är beräknad utnyttjande koefficienten

30  $\alpha_2, \alpha_4$ .

Den ellipsometriska koefficienten  $\psi$  vilken är relevanta för amplituden används för att beräkna vinkelförändringen i SPR-mätningen och betecknar ett minsta värde i det

optimala resonansförhållandet. En rörelsemängd av vinkeln motsvarar mot en rörelsemängd av SPR-vinkeln, och en förändring i ett värde av  $\psi$  kan också användas för att beräkna resonansvinkeln. Koefficienten  $\Delta$  som betecknar fasförändringen kan användas för att utföra exakta SPR-mätningar, och fasförändringen är maximal under det optimala SPR-förhållandet (hänförs till fig.6 och 7). Därför, om förändringen i ett fasvärde i optimala SPR-förhållanden mäts, kan det användas i adsorption dynamisk egenskap av olika biomaterial (t.ex. adsorption dynamiska egenskapen för ett lågmolekylärt material vilket används som en ny läkemedelskandidat, etc.), vilket kräver en exakt mätning, och det kan även användas vid beräkning och bestämning av SPR-vinkeln genom att samtidigt utnyttja amplituden och fasen.

I bearbetningsmetoden i sensorn av fig. 4, är en ellipsometrisk koefficient  $\psi, \Delta$  beräknad från principen av att ellipsometrin vilken har en polarisator-prov-analysator (PSA) eller polarisator-prov-kompensator-analysator (PSCA) typstruktur i varje enhetsanordning (enheten pixel i händelse av CCD).

I den ellipsometriska ekvationen, är ett komplext reflektionskoefficientsförhållande  $\rho$  ett reflektionskoefficientsförhållande ( $r_s, r_p$ ) med avseende på p-våg och s-våg, och kan uttryckas på följande sätt.

$$\rho = \frac{r_p}{r_s} = \tan \Psi e^{i\Delta}$$

20

Dessutom, är det att föredra att ytterligare tillhandahålla en kollimator 100 vilken är anordnad mellan ljuskällan 10 och polarisatorn 20 för att konvertera det emitterade ljuset från ljuskällan 10 till parallellt ljus och sedan överföra det parallella ljuset till polarisatorn 20.

Vidare, är det att föredra att ytterligare tillhandahålla en kompensator 80 vilken är anordnad mellan stråldelare 30 och den SPR-avkännande delen 40 eller mellan stråldelare 30 och den optiska detektorn 60 för att kompensera det uppdelade ljuset från stråldelare 30.

Som visas i fig. 4, kan det ytterligare tillhandahållas en springa likväl som ett roterande organ eller ett polarisationsmodulerande organ (ej visad) för att rotera den andra polarisatorn 51 i en vertikal riktning mot en ljusriktning, så att det polariserade ljuset genom den andra polarisatorn 51 kan bli oberoende detekterad vid varje infallande vinkel av den optiska detektorn 70 för att gripa en våglängdsegenskap. På samma sätt, kan det

ytterligare tillhandahållas ett roterande organ (ej visad) för att rotera kompensatorn 80 i vertikal riktning till ljusriktningen, så att ljuset kompenseras av kompensatorn 80 kan bli oberoende detekterad vid varje infallande vinkel av den polariserade ljusdetekterande delen 50.

- 5 Det optimala SPR-förhållandet förändrar lätt våglängden och vinkeln av ljuset i enlighet med en tjocklek av den tunna metallfilmen 42 deponerad på glassubstratet. Därför, i fall att en ellipsometrisk struktur, i vilken polarisatorn, eller kompensatorn roteras, används, är det möjligt att utföra mätningen i det optimala SPR-förhållandet utan försämring av precisionen, vilket kan uppstå genom felet av en tjocklek eller fysisk
- 10 egenskap, när den tunna metallfilmen 42 tillverkas.

I en metod av att samtidigt mäta våglängden och vinkeln vilken utnyttjar ellipsometrisk strukturen i vilken polarisatorn eller kompensatorn roteras, är det möjligt att utföra mätningen i realtid under det optimala SPR-förhållandet som kan förändras i enlighet med ett bearbetningsförhållande. Fasmätningen vilken utnyttjar ellipsometrin är

15 mest känslighetsförändrad i det optimala SPR-förhållandet. Dock, eftersom brytningsindexet och tjockleken på den tunna metallfilmen 42 vilken är en viktig del av SPR-sensorn kan enkelt förändras i enlighet med en tillverkningsbearbetning, är det möjligt att enkelt erhålla det optimala SPR-förhållandet inom en mätningvinkel och ett våglängdsområde och således är det möjligt att samtidigt använda fördelen av SPR och

20 ellipsometrin.

Ett referensnummer 100 vilket inte är beskrivet är ett interferensfilter.

#### Utföringsformer

##### 1. Mätning av vinkel och våglängd som genererar SPR

Vinkel och våglängd som genererar SPR har mätts och visas i fig. 5, vari våglängden var

25 750 till 1100nm, glassubstratet 45 var format av BK7, den tunna metallfilmen var formad av Au, en tjocklek av den tunna metallfilmen var 45nm, och ett brytningsindex buffertlösningen var 1.333.

Såsom visas i ritningen, om brytningsindexet för linsen och glassubstratet ökar ytterligare, kan SPR genereras i en mindre vinkel och kortare våglängdområde.

- 30 2. mätning av förändringen i reflektionsbarheten och ellipsometrisk koefficient i enlighet med vinkel

Reflektionsbarheten och ellipsometrisk koefficienten i enlighet med vinkeln har mätts och visas i fig. 6 och 7, vari våglängden var 850, glassubstrat 45 formades av SF10, den tunna metallfilmen formades av Au, en tjocklek på den tunna metallfilmen var 45nm,

35 en tjocklek på den tunna biofilmen är 0nm och 1nm ( $n = 1.45$ ), och ett brytningsindex av

buffertlösningen var 1.333.

Såsom visas i fig. 6, den ellipsometriska koefficienten vilken är relevanta för amplituden tillhandahåller information såsom förändringen i SPR-vinkeln, och såsom visas i fig. 7, är fasförändring känsligt förändrad under optimala SPR-förhållanden.

- 5 Genom att utnyttja känsliga förändringen, är det möjligt att utföra den höga precisionsmätningen av de ytkonjungerande egenskaperna av biomaterial i realtid. Särskilt, när ett lågmolekylärt material, används som en ny läkemedelskandidat är konjugerat till målproteinet, krävs det att tillhandahålla den extremt noggranna precisionsmätningen. I detta fallet, är det möjligt att utföra mätningen vilken har högre  
10 precision än en konventionell SPR-mätningmetod att bara utnyttja reflekterbarheten.

### 3. mätning av förändring i SPR-vinkel i enlighet med våglängd

- Förändringen i SPR-vinkeln i enlighet med våglängden har mäts och visas i fig. 8 och 9, vari våglängden var 750 till 1000 nm, linsen var formad av SF10, den tunna metallfilmen var formad av Au, en tjocklek på den tunna metallfilmen var 44 nm och ett  
15 brytningsindex av buffertlösningen var 1.333.

Fig. 8 visar att SPR-vinkeln är förändrad i enlighet med våglängden och fig. 9 visar att en lutning av fasförändringen är förändrad i enlighet med vinkeln och våglängden och det är även möjligt att välja vinkeln och våglängden i vilken lutningen av fasförändringen blir maximal.

## PATENTKRAV

1. En ytplasmonresonanssensor utnyttjande strålprofilsellipsometri, innefattande:
- 5 en vertikal belysningssamlade strålnippellipsometer i vilken ljuset är polariserat, en del av det polariserade ljuset är fokuserat till en tunn metallfilm genom att utnyttja en objektivlinsdel, och sedan detekteras det polariserade ljuset reflekterat från den tunna metallfilmen;
- en ytplasmonresonans (SPR) avkännande del vilken tillhandahålls på
- 10 objektivlinsdelen av strålnippellipsometern för att generera SPR i enlighet med en vinkelförändring av det polariserade ljuset; och
- en flödesenhet vilken tillför en buffertlösning som innehåller en biomaterialbindning till eller åtskiljande från den tunna metallfilmen vilken generera ytplasmonen, vari SPR och den ellipsometriska fasförändringen genom förändring i en vinkel och en
- 15 våglängd är detekterade samtidigt.
2. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 1, vari den vertikala belysningssamlade strålnippellipsometern innefattar en ljuskälla;
- en polarisator för att polarisera det emitterade ljuset från ljuskällan;
- 20 en stråldelare för att uppdelade det polariserade ljuset från polarisatorn;
- en objektivlinsdel för att fokusera en del av det polariserade uppdelade ljuset från stråldelare till en tunn metallfilm vilken har flera kanaler;
- ett analyseringsorgan för att polarisera ljuset vilket reflekterats från den tunna metallfilmen och passerar genom stråldelaren och att sedan detektera det
- 25 polariserade ljuset;
- en optisk detektor för att detektera amplitud och fas av ljuset vilket detekterats av analyseringsorganet; och
- en bearbetningsanordning för att bearbeta den ellipsometriska fasförändringen detekterad av den optiska detektorn.
- 30
3. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 2, vari ljuskälla är en av en ljuskälla för att emittera en våglängd eller ett våglängdsband av en ultraviolet stråle, synlig stråle eller en infraröd stråle, och en våglängdsvariabel ljuskälla av en våglängdsvariabel laser eller diod.
- 35



4. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 2, vari analyseringsorganet är en av en analysator, en enkel polariseringsstråldelare, en stråldelare och en polarisator.
- 5 5. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 1, vari den SPR-avkännande delen innefattar:  
en första lins vilken är en konvergerande lins för att fokusera en del av det polariserade ljuset; och  
en andra lins vilken fungerar som en hög numerisk objektivlinsöppning för ett  
10 mikroskop tillsammans med den första linsen, och vilken är formad till en enkel sfärisk eller icke sfärisk lins eller gruppen av sfäriska eller icke sfäriska linser för att ha den tunna metallfilmen deponerad på en undersida därav.
6. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 1,  
15 vari den SPR-avkännande delen innefattar:  
en tredje lins vilkens uppgift är att fokusera en del av det polariserade ljuset och vilken är formad till en integrerad typ av hög numerisk objektivlinsöppning eller solid immersionslins (SIL) vilken har ett flertal linser;  
ett glassubstrat vilket tillhandahålls på en undersida av den tredje linsen för att ha den  
20 tunna metallfilmen deponerad på en undersida därav; och  
ett matchande brytningsindexmaterial vilket anbringas emellan den tredje linsen och glassubstratet för att matcha ett brytningsindex av den tredje lins och brytningsindex av glassubstrat med varandra.
- 25 7. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 2, där analyseringsorganet innefattar:  
en andra polarisator för att polarisera det ljus vilket reflekterats från den tunna metallfilmen och passerat genom den SPR-avkännande delen 40 och stråldelaren;  
en springa för att passera det polariserade ljuset av den andra polarisatorn; och  
30 en monokromator för att detektera det polariserade ljuset vilket passerar genom springan.
8. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 6, vidare innefattande

ett organ för att rotera polarisatorn eller den andra polarisatorn, eller att polarisationsmodulera ljuset.

5 9. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 6, vidare innefattande ett organ för att rotera den andra polarisatorn i vertikal riktning till en ljusriktning, så att det polariserade ljuset av den andra polarisatorn kan bli oberoende bli detekterad vid varje infallande vinkel av monokromatorn.

10 10. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 2, vidare innefattande en kompensator vilken är anordnad mellan stråldelare och den SPR avkännande delen eller mellan stråldelare och den optiska detektorn för att kompensera det uppdelade ljuset från stråldelaren.

15 11. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 10, vidare innefattande ett organ för att rotera kompensatorn i vertikal riktning till en ljusriktning, så att det kompenserade ljuset av kompensatorn kan bli detekterat vid varje infallande vinkel av den polariserade ljus detekterande delen.

20 12. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 2, vidare innefattande en kollimator vilken är anordnad mellan ljuskällan och polarisatorn för att konvertera ljuset vilket emitterats från ljuskällan till parallellt ljus och sedan överföra det parallella ljuset till polarisatorn.

25 13. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 1, vari, den SPR-avkännande delen innefattar:  
en första lins vilken är en konvergerande lins för att fokusera en del av det polariserade ljuset;  
en andra lins vilken är formad till en enkel sfärisk eller icke sfärisk lins eller gruppen av sfärisk eller icke sfärisk linser för att forma en hög numerisk objektivlinsöppning för ett  
30 mikroskop tillsammans med den första linsen;  
ett glassubstrat vilket tillhandahålls på en undersida av den andra linsen och av vilken en undersida är deponerad med den tunna metallfilmen; och  
ett matchande brytningsindexmaterial vilket anbringas mellan den andra linsen och glassubstrat för att matcha ett brytningsindex av den andra linsen och ett  
35 brytningsindex av glassubstrat med varandra.

14. Den ytplasmonresonanssensorn av patentkrav 5 eller 11, vari det konvergerande lins är formad till en av en bikonvex form, en plankonvex form och en menisk form.

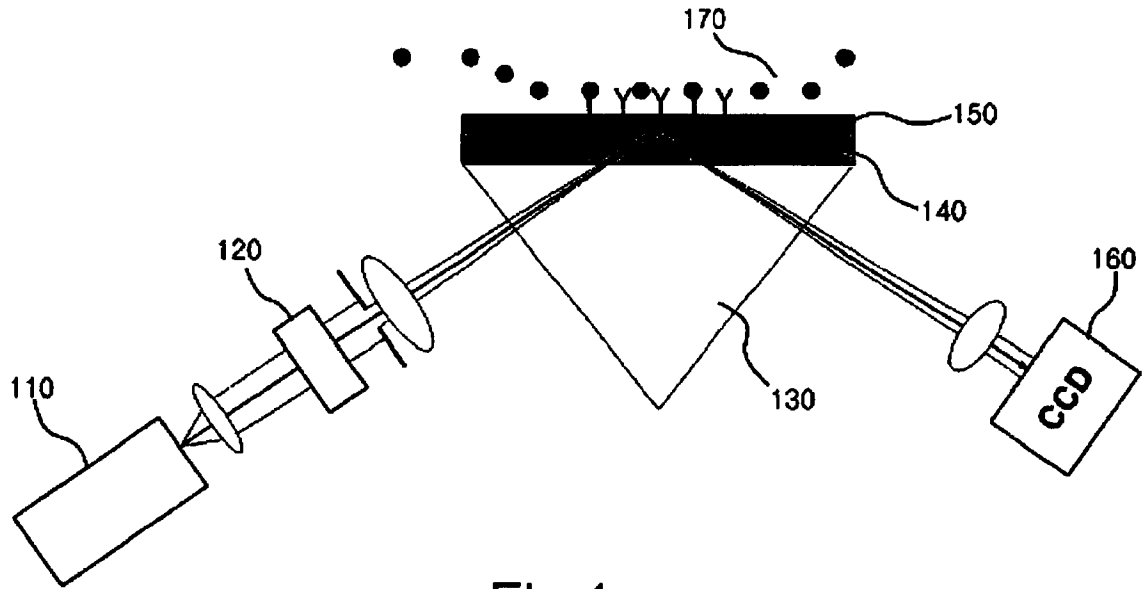


Fig 1

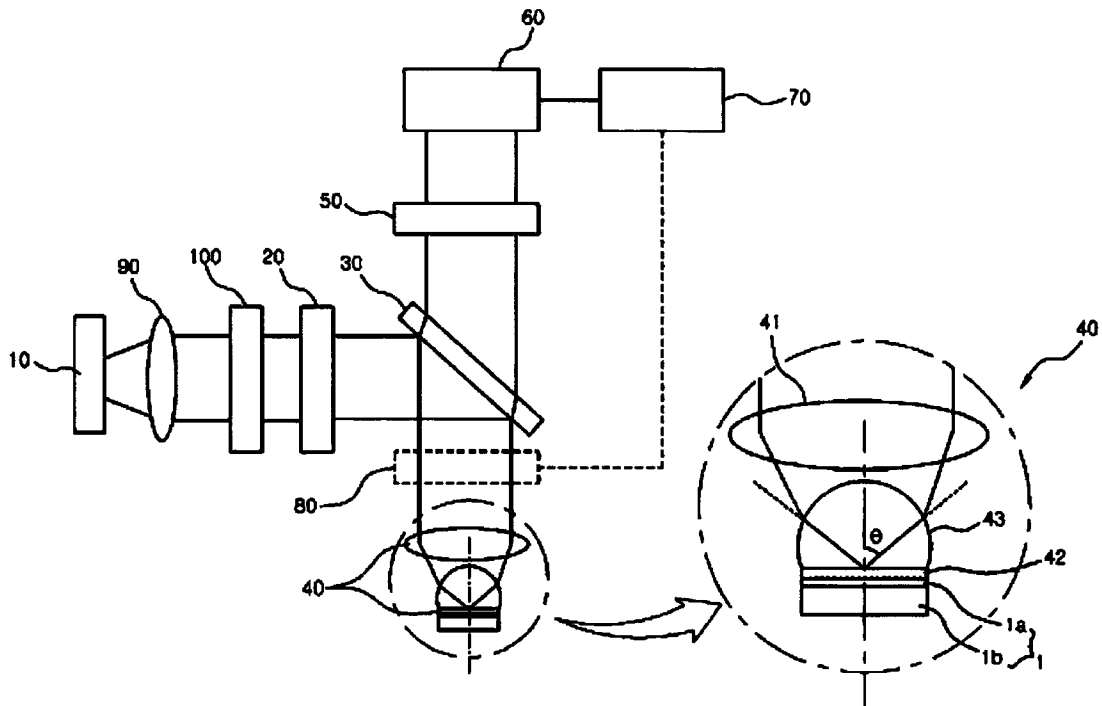


Fig 2

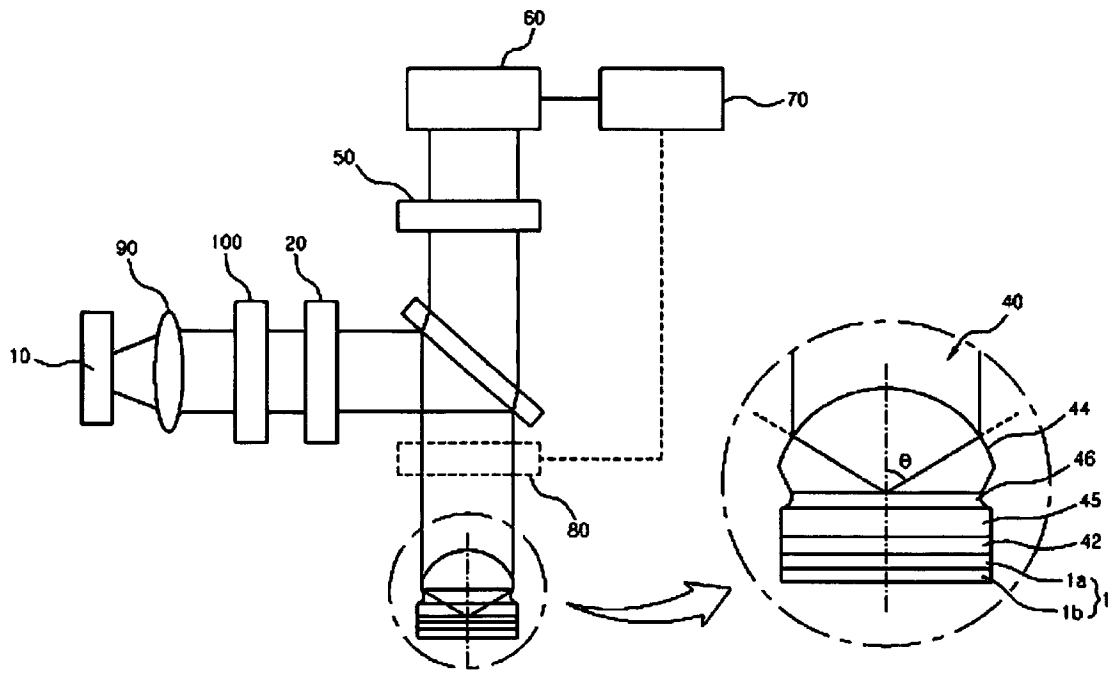


Fig 3

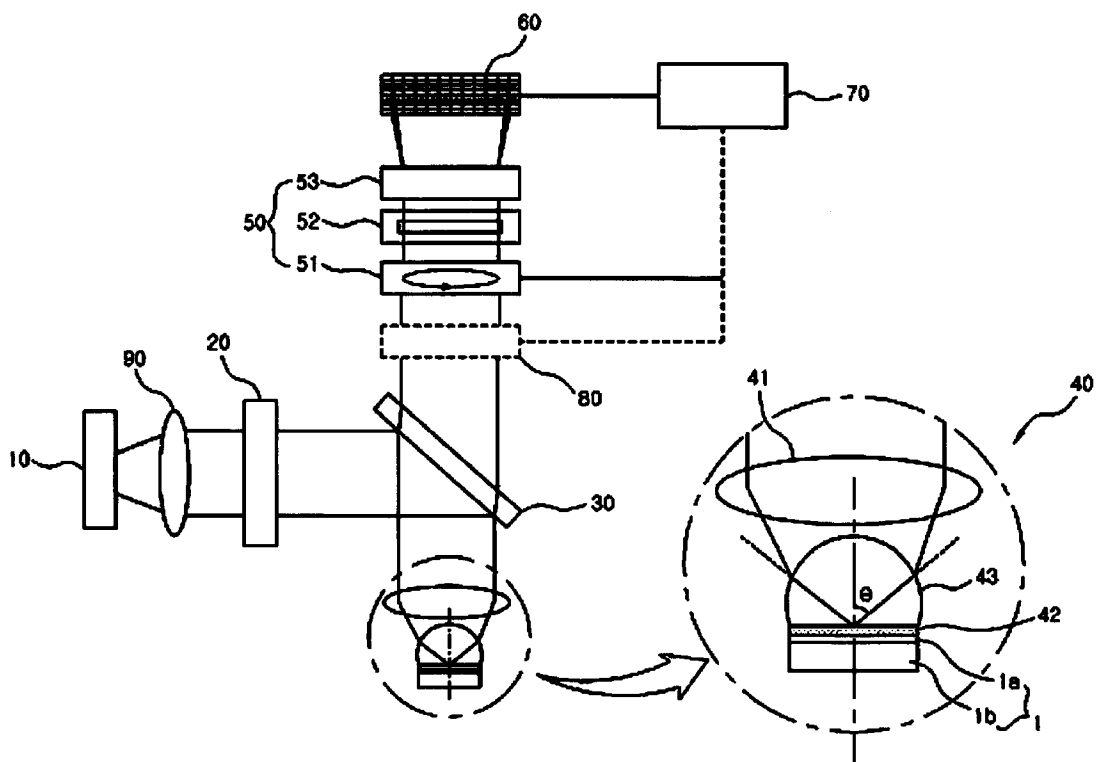


Fig 4

3/5

$NA = n \sin \theta$   
 $NA = 1.4, n = 1.518$   
 $\theta \approx 67.27$

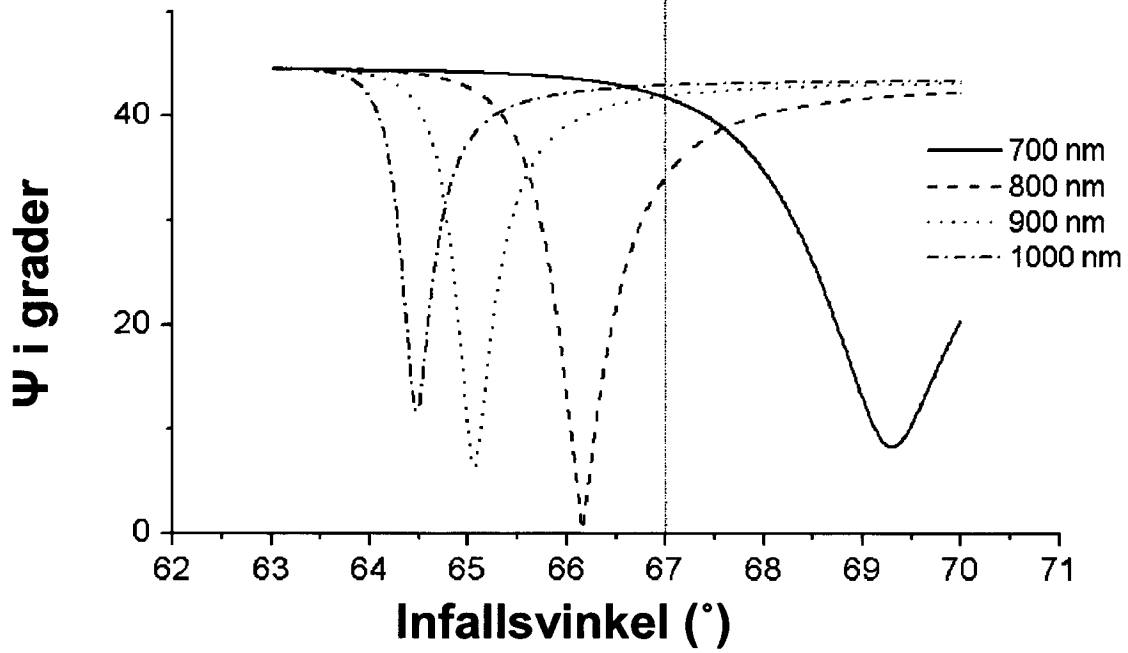


Fig 5

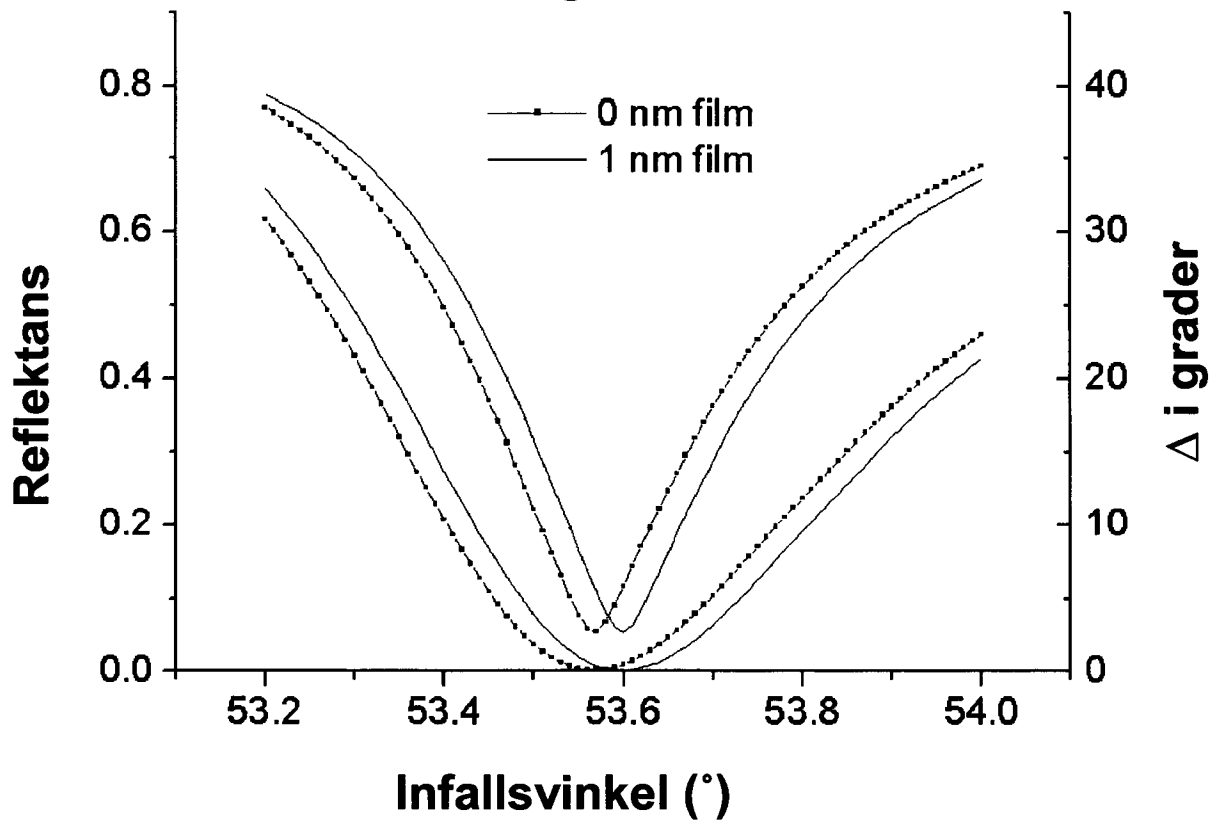


Fig 6

4/5

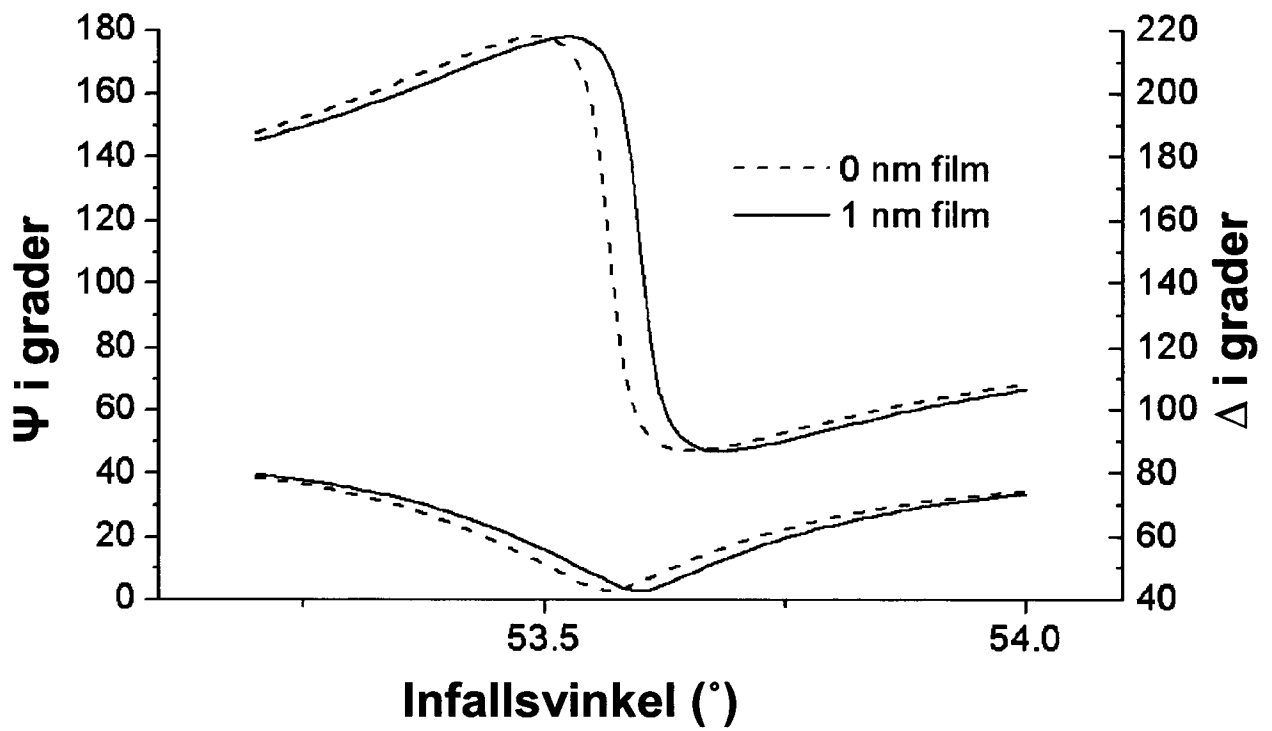


Fig 7

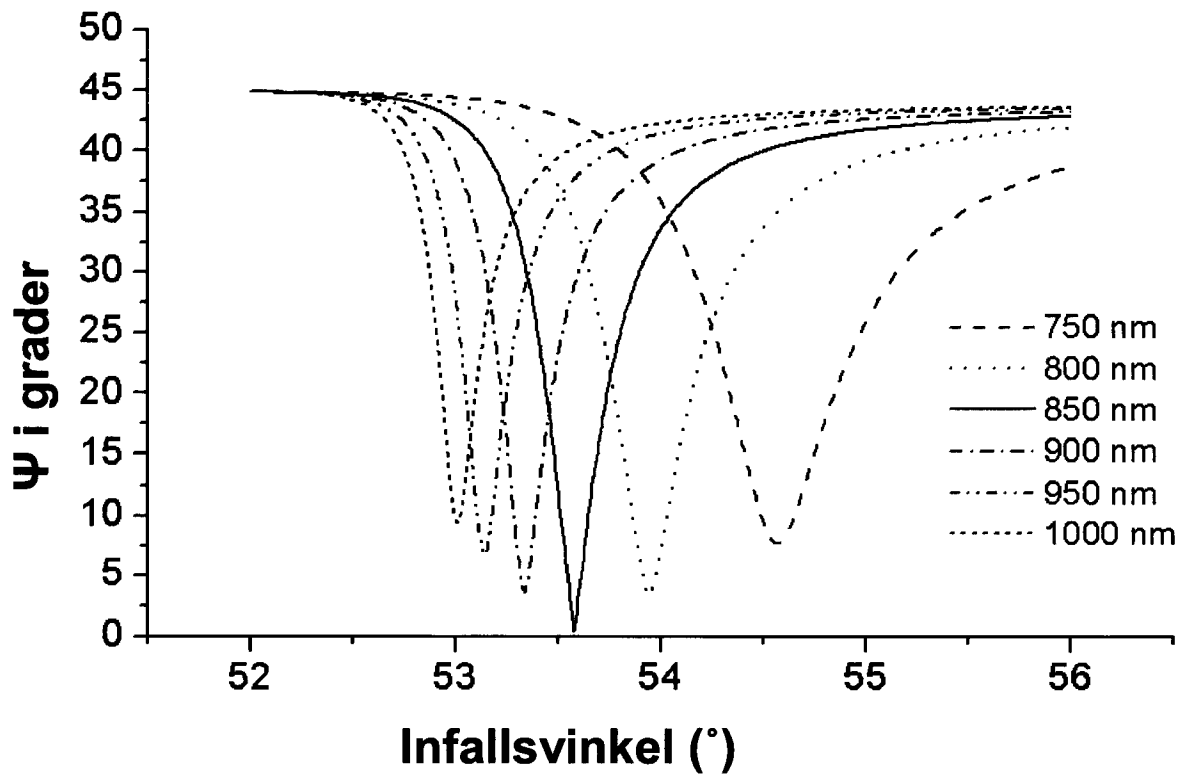


Fig 8

5/5

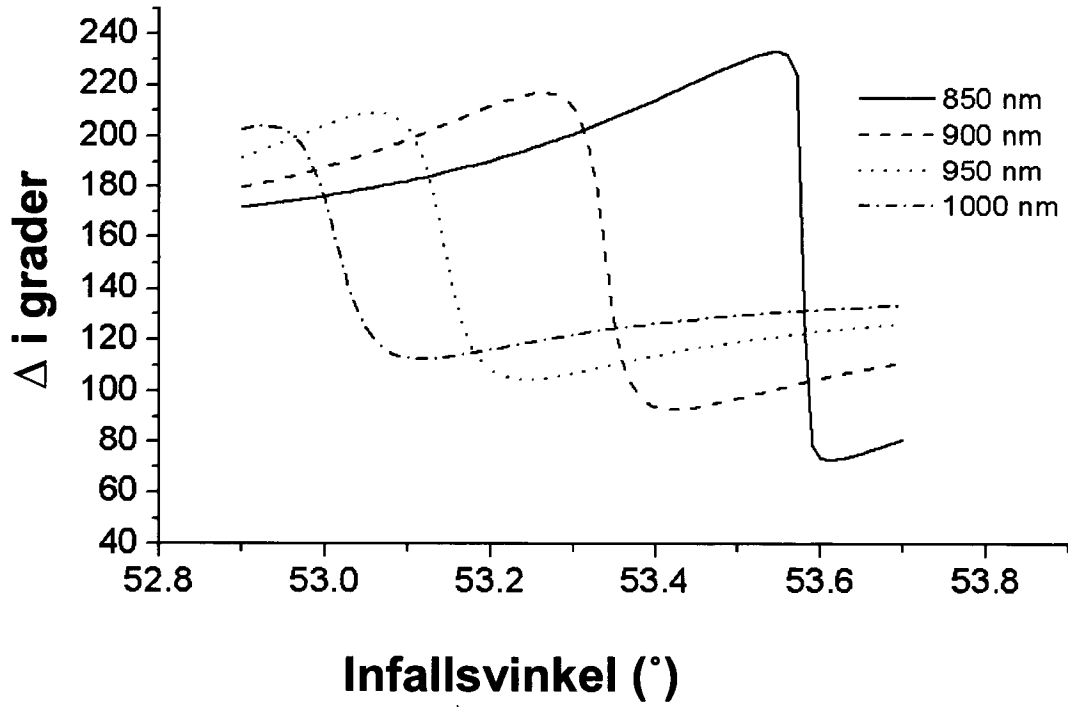


Fig 9