

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 382**

21 Número de solicitud: 202230993

51 Int. Cl.:

G01N 21/45

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

16.11.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.07.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA (100.0%)
Avda. Cervantes, 2
29071 Málaga (Málaga) ES

72 Inventor/es:

SÁNCHEZ RAMÍREZ, Ana;
MOLINA FERNÁNDEZ, Íñigo;
GODOY RUBIO, Rafael;
WANGÜEMERT PÉREZ, Juan Gonzalo;
HALIR, Robert y
ORTEGA MOÑUX, Alejandro

74 Agente/Representante:

ELION IP, S.L.

54 Título: **BIOSENSOR FOTÓNICO INTEGRADO CON CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE CAPAS Y SISTEMA DE LECTURA COHERENTE, DISPOSITIVO, CONJUNTO Y MÉTODOS ASOCIADOS AL MISMO**

57 Resumen:

El biosensor fotónico con capacidad de discriminación de capas y detección coherente está formado por una guía de onda (100) que soporta simultáneamente diferentes estados ortogonales de luz (201, 202). Estos estados pueden ser un modo a distintas longitudes de onda (205, 206), modos con diferente polarización (207, 208), modos de distinto orden (209, 210) o cualquier combinación de los anteriores. Esto permite realizar diferentes medidas en idénticas condiciones y reducir el efecto interferente que puede producir una variación en la temperatura o en la concentración de cualquier otro componente de la muestra que fluye a través del canal de microfluídica sobre la superficie del sensor. Además, para lograr una sencilla implementación práctica de este concepto es importante que tanto la multiplexación (501, 702, 803) y la demultiplexación (502, 701, 801) de los estados se realicen de forma integrada en el chip, y preferentemente también la detección coherente (507, 704, 802) se realiza de forma integrada en el chip.

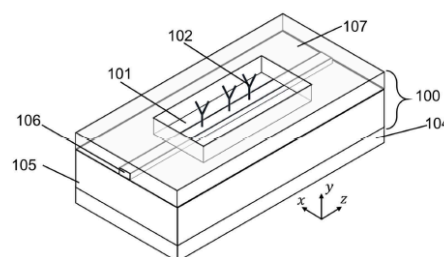


FIG. 1.a

DESCRIPCIÓN**BIOSENSOR FOTÓNICO INTEGRADO CON CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE CAPAS Y SISTEMA DE LECTURA COHERENTE, DISPOSITIVO, CONJUNTO Y MÉTODOS ASOCIADOS AL MISMO**

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente divulgación se refiere a interferómetros y sensores basados en guías de onda ópticas integradas que soportan simultáneamente varios estados ortogonales de luz, cada uno de ellos con una profundidad de penetración diferente.

10

Un objeto de la invención es un biosensor fotónico integrado con capacidad de lectura coherente y capacidad de discriminación de capas. La invención permite reducir efectos interferentes y/o fuentes externas de ruido que pueden influir negativamente en el proceso de detección de analitos, disminuyendo la probabilidad de obtener un falso positivo. Además, el biosensor fotónico es integrable en otros dispositivos o sistemas permitiendo una realización práctica de discriminación de capas simplificada.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existe un creciente interés en el desarrollo de biosensores miniaturizados, simples y de bajo coste que permitan detectar la presencia de un determinado biomarcador en una muestra. Estos dispositivos pueden utilizarse para controlar la calidad de determinados alimentos, monitorizar el aire o el agua o incluso, dentro del campo de la medicina, diagnosticar diversas enfermedades. Por ello, es de gran importancia garantizar una detección fiable de la molécula de interés o analito.

20

Las técnicas convencionales empleadas para el diagnóstico de enfermedades, como ELISA, utilizan etiquetas fluorescentes para detectar la presencia de una determinada molécula. Sin embargo, los procesos de etiquetado son muy laboriosos y requieren instrumentación especializada. Estos procesos, además de tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad de algunas moléculas, generan una gran cantidad de reactivos y otros productos contaminantes que deben eliminarse de forma adecuada, ya que pueden provocar una lectura errónea. Por ello, la tendencia actual es desarrollar biosensores ópticos integrados en un chip, basados en tecnología fotónica, que no requieran etiquetado ("*label-free*"), como los que M.C. Estévez *et al.* describen en "Integrated optical devices for lab-on-a-chip biosensing applications". En la superficie

30

35

de estos dispositivos se deposita una capa de receptores biológicos a la que se adhiere el analito de interés tras hacer fluir la muestra sobre él mediante un canal de microfluídica. Esta unión molecular da lugar a una variación en el índice de refracción de la cubierta, que mediante el transductor adecuado se transforma en una variación de otra magnitud más fácilmente medible. Por último, el sistema de lectura a la salida del sensor permite interpretar la señal de salida.

En este documento se utiliza el término chip para hacer referencia a una pieza, preferentemente de dimensiones reducidas, de material semiconductor que contiene múltiples dispositivos con los que se realizan numerosas funciones, que en este caso son biosensores.

En el estado de la técnica es posible encontrar el uso de guías plasmónicas para aplicaciones de biosensado, basándose en que estas guías permiten obtener sensores más compactos con mayores sensibilidades. Sin embargo, las elevadas pérdidas que caracterizan a las guías plasmónicas, derivadas de su naturaleza metálica dificultan la detección de cantidades muy pequeñas de analito, presentando un peor límite de detección a pesar de ofrecer una mayor sensibilidad. Además, los modos plasmónicos presentan mayores profundidades de penetración y se extienden por mayores áreas de la cubierta, resultando más sensibles a inestabilidades o efectos interferentes de otras regiones de la cubierta distintas de la capa de analito de interés que los modos que se propagan por las guías dieléctricas. Por tanto, estos últimos son más adecuados para distinguir las interacciones moleculares entre un biomarcador y su correspondiente receptor biológico de otros efectos interferentes.

La mayoría de los sensores fotónicos emplean el campo electromagnético evanescente que se extiende por la cubierta del sensor para detectar las variaciones de índice de refracción que tienen lugar en la zona de la cubierta. Estas variaciones del índice de refracción de la cubierta pueden transformarse mediante un transductor en variaciones de magnitudes medibles normalmente de manera más fácil. En el caso de biosensores interferométricos dicha variación de magnitud es el desfase entre dos señales. Estas soluciones permiten un proceso de detección más simple, son más tolerantes a errores de fabricación y menos sensibles al ruido de fase de la fuente que las arquitecturas resonantes, las cuales transforman las variaciones de índice de refracción en una variación de la frecuencia de resonancia. Por tanto, los sensores fotónicos que emplean arquitecturas interferométricas resultan ventajosos para

detectar cantidades muy pequeñas de analito adheridas en la superficie del sensor de forma simple y fiable. Aunque existen diversos tipos, todos ellos están basados en la interferencia entre dos señales que recorren caminos ópticos distintos. De estas señales, una de ellas interacciona con el analito y sirve para sensar mientras que la otra señal no interactúa con el analito y sirve de referencia. Las señales de sensado y de referencia pueden viajar por distintos canales físicos empleando el mismo estado ortogonal de luz, o por un mismo canal físico utilizando distintos estados ortogonales de luz. Este último caso se conoce como sensor diferencial.

Además, en el presente documento se utiliza el término “estados ortogonales de luz” para hacer referencia a diferentes configuraciones de campo electromagnético luminoso que suman en potencia y que, por tanto, pueden separarse mediante demultiplexación. Estos estados pueden ser el mismo modo a diferentes longitudes de onda, modos de distinto orden, modos de distinta polarización o una combinación de dos o más de los anteriores.

Sin embargo, uno de los problemas que presentan los sensores interferométricos es que las variaciones detectadas en la cubierta no se deben exclusivamente a la presencia de analito. Una variación debida a fluctuaciones de temperatura o a variaciones de concentraciones de otros componentes en la muestra en áreas donde el campo evanescente aún no se ha extinguido pueden provocar una detección errónea o un falso positivo. Por ello, es conveniente distinguir qué ocurre en zonas próximas a la superficie del sensor, donde tiene lugar la interacción molecular, de otras más alejadas donde las variaciones probablemente serán provocadas por otros efectos interferentes. En definitiva, puede resultar adecuado discriminar diferentes capas o regiones de la cubierta de un biosensor. También puede resultar útil obtener información adicional sobre la capa de analito adherida a la superficie, es decir, información sobre su grosor y/o su índice de refracción. Para obtener esta información adicional no es suficiente con una única medida como se suele hacer normalmente, sino que es necesario realizar tantas medidas independientes como parámetros adicionales se deseen obtener. Con el fin de resolver estos problemas se encuentran varios trabajos en la literatura que emplean estados ortogonales de luz con distintas profundidades de penetración para realizar las diferentes medidas necesarias. Además, algunas alternativas proponen utilizar dos canales de sensado físicamente independientes o el mismo canal en dos instantes de tiempo distintos para realizar las

medidas con estados ortogonales de luz de distinta profundidad de penetración, pero esto presenta la desventaja de que la información adicional obtenida corresponde a superficies de sensado diferentes donde difícilmente se pueden asegurar idénticas condiciones. Es deseable, por tanto, realizar todas las medidas simultáneamente sobre el mismo canal físico, es decir, que los diferentes estados ortogonales de luz que se utilizarán para realizar las medidas independientes se propaguen por la misma guía de onda sensante o de referencia.

Un ejemplo de sensor interferométrico diferencial donde se utilizan dos estados ortogonales con distintas profundidades de penetración sobre la misma guía de onda es el biosensor diferencial bimodal presentado en US8279445B2. En este dispositivo existe una primera zona monomodo que soporta un único modo, seguido de una discontinuidad transversal y una segunda zona bimodal que soporta dos modos de diferente orden. El modo fundamental, dado que se encuentra más confinado en el núcleo que el modo de primer orden, es menos sensible a las variaciones en la cubierta provocadas por la interacción del analito con su biorreceptor y actúa como referencia interna. Un cambio en el índice de refracción del material de la cubierta se puede detectar mediante un cambio en el patrón de interferencia formado por los dos modos que se propagan a lo largo de la guía. Aunque este tipo de arquitecturas para sensado son más simples, cualquier variación en la muestra colocada en la ventana de sensado puede hacer variar el desfase de ambos modos de forma simultánea en distinta magnitud, pero en la misma dirección, de forma que la diferencia de fase entre ambos modos y, por tanto, la sensibilidad del sensor es menor que si se utilizan canales físicos independientes. Además, en este caso, el biosensor únicamente permite realizar una medida independiente, por lo que no puede utilizarse para obtener información adicional y no presenta capacidad para discriminar capas en su cubierta.

Para dotar a un biosensor fotónico de dicha capacidad de discriminación de capas, en "Biosensing with the integrated-optical difference interferometer: dual-wavelength operation" Ch. Stamm *et al.* proponen un biosensor diferencial que emplea la interferencia entre modos con polarización ortogonal como señales de sensado y de referencia para sensar. Además, utiliza diferentes longitudes de onda de forma simultánea sobre el mismo medio físico sensante para conseguir diferentes estados ortogonales de luz y obtener las distintas medidas necesarias, dotando al sensor de capacidad de discriminación de capas. Varios inconvenientes de esta solución son que

ninguna de las configuraciones de detección de la señal ni la multiplexación ni la demultiplexación de las señales con distintas longitudes de onda están integradas en el chip, resultando en un dispositivo voluminoso que resulta complicado de llevar a la práctica de forma simple. Por otro lado, como ocurre con el biosensor bimodal de US8279445B2, al utilizar el mismo canal físico para las señales de sensado y referencia, y por tanto ser diferencial, los valores de sensibilidad que se pueden obtener son menores.

Por ello, en algunas aplicaciones de sensado se separan físicamente los canales de sensado, donde se coloca la muestra que se desea analizar, y de referencia, que se mantiene aislada de cualquier variación de índice de refracción. Existen diversas arquitecturas que siguen esta configuración. Entre ellas, los biosensores de polarización dual como el presentado en “The metrics of surface adsorbed small molecules on the Young’s fringe dual-slab waveguide interferometer” por G. Cross *et al.* son utilizados para obtener el grosor y el índice de refracción de la capa de analito adherida a la superficie del sensor. Estos biosensores permiten realizar medidas con modos de distinta polarización, pero no de forma simultánea en el tiempo, por lo que tampoco aseguran idénticas condiciones en ambas medidas.

Otra arquitectura es el interferómetro de Young. En “Size-selective analyte detection with a Young interferometer sensor using multiple wavelengths”, H.K.P. Mulder *et al.* utilizan dicha configuración para realizar varias medidas independientes a distintas longitudes de onda de forma simultánea sobre el mismo canal físico empleando un brazo de sensado y otro de referencia. De esta forma, se consigue obtener las variaciones del índice de refracción que tienen lugar en diferentes regiones de la cubierta según su distancia a la superficie. Sin embargo, esta solución propuesta resulta muy complicada de llevar a la práctica, ya que la multiplexación y demultiplexación de las distintas señales se realiza fuera del chip. Además, el sistema de detección empleado no evita problemas de ambigüedad existentes en sistemas interferométricos.

Por otro lado, la discriminación de capas puede llevarse a la práctica empleando diversos dispositivos multiplexores/conversores para manipular varios estados ortogonales de luz, cada uno de los cuales constituye un canal “lógico” distinto, permitiendo que todos ellos se propaguen simultáneamente por una misma guía de onda, es decir, por el mismo canal físico. Estos dispositivos permiten obtener

diversidad modal, diversidad en longitud de onda o diversidad de polarización en una misma guía de onda de forma compacta, simple y eficiente.

En definitiva, sigue existiendo en el estado de la técnica la necesidad de conseguir biosensores compactos e integrados que permitan distinguir las uniones moleculares que tienen lugar entre un biomarcador y su correspondiente biorreceptor en la superficie de la guía, donde el campo evanescente es más intenso, de otros efectos interferentes que tienen lugar en zonas más alejadas, donde el campo evanescente, aunque es más débil, también detecta las variaciones que en ellas se producen. Estas interferencias en la medida pueden estar ocasionadas, por ejemplo, por variaciones de concentración de otros componentes de la muestra o de fluctuaciones de temperatura que también pueden provocar una variación en el índice de refracción de la cubierta.

15

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA INVENCION

La presente invención soluciona problemas anteriormente descritos.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un dispositivo en forma de biosensor fotónico integrado que comprende:

- una pluralidad de guías de onda fotónicas cada una adaptada para soportar una pluralidad de estados ortogonales de luz;
- medios para multiplexar una pluralidad de estados ortogonales de luz de al menos dos guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas en otra guía de onda fotónica;
- un interferómetro que comprende una guía de onda fotónica de sensado y una guía de onda fotónica de referencia;
- medios para demultiplexar una pluralidad de estados ortogonales de luz en dos o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas; y
- al menos un circuito de diversidad de fase integrado acoplado a las dos o más guías de onda fotónicas.

Las guías de referencia y de sensado están dispuestas separadas una de la otra. La excitación óptica con la pluralidad de estados ortogonales de luz se puede repartir, mediante un divisor, entre los dos brazos: el de sensado que se pone en contacto con la muestra, p.ej. un fluido, que se desea analizar y transporta la señal de sensado; y el

de referencia, que preferiblemente no interacciona con dicha muestra y transporta la señal de referencia. Cada una de las guías de sensado y de referencia están acopladas a los medios para multiplexar, y además están adaptadas para transformar, cuando existe muestra a analizar, variaciones del índice efectivo del modo que se propaga por la guía de sensado en un desplazamiento del desfase entre las señales de sensado y de referencia. Además, los medios para demultiplexar o el al menos un circuito de diversidad de fase está/n acoplado/s a las guías de sensado y de referencia.

El al menos un circuito de diversidad de fase permite realizar la lectura coherente de señales de las dos o más guías de onda fotónicas con medios de detección coherente, por ejemplo, una pluralidad de fotodetectores. El biosensor comprende los medios de detección coherente en algunas realizaciones; en otras realizaciones, el biosensor está adaptado para acoplarse a medios de detección coherente, que son externos y no están integrados en el biosensor.

Así, el biosensor fotónico integrado presenta al menos las siguientes características:

- Tiene capacidad de discriminación de capas. Para ello, utiliza varios estados ortogonales de luz que se propagan por un mismo camino físico y que tienen diferente profundidad de penetración en la muestra a analizar, lo que permite la realización de diferentes medidas independientes para discriminar lo que ocurre a diferentes distancias de la superficie del sensor.
- Permite la detección de fase de forma precisa evitando la ambigüedad y desensibilización.
- Permite la miniaturización, mejorando así la estabilidad y reduciendo la complejidad del equipamiento externo necesario para la lectura de las señales.

El principio de funcionamiento es el de un sistema interferométrico, en el cual se mide la interferencia entre las dos señales ópticas que circulan por los brazos de sensado y referencia. Sin embargo, al contrario que sistemas interferométricos habituales, en los cuales se usa un único fotodetector cuya señal es máxima cuando existe una interferencia constructiva y mínima cuando es destructiva, el biosensor fotónico emplea una técnica de detección coherente. Dicha forma de detección permite el uso de técnicas desarrolladas para comunicaciones ópticas coherentes como, preferentemente, un circuito de diversidad de fase. En algunas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase comprende un interferómetro multimodo (MMI)

en la salida de los brazos de sensado y de referencia. En algunas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase es un híbrido de 120° que comprende un MMI de 2x3 puertos. En algunas otras realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase es un híbrido de 90° que comprende un MMI de 2x4 puertos.

5

Procesando conjuntamente las distintas potencias de salida con técnicas de recepción coherente es posible monitorizar directamente variaciones de amplitud y desfase relativos entre los brazos de sensado y referencia. Se eliminan así algunos de los problemas existentes en los sistemas interferométricos clásicos como la ambigüedad y la pérdida de sensibilidad. También se consigue inmunidad respecto al ruido de amplitud como el que tiene una fuente láser. Además, este esquema de detección es robusto a errores de fabricación típicos en la óptica integrada, pues permite la calibración del hardware del sensor, consiguiendo un sistema más resistente a imperfecciones.

10

15

La guía de sensado se puede procesar mediante procedimientos químicos para anclar a su superficie un elemento biorreceptor que, de forma no limitativa, puede estar constituido por enzimas, ácidos nucleicos, anticuerpos, proteínas u otras moléculas con actividad biológica que sea capaz de realizar el biorreconocimiento biológico de la sustancia a detectar o analito. El mecanismo específico de biorreconocimiento y el correspondiente proceso de funcionalización de la superficie del sensor no son objetos específicos de esta invención.

20

Como se indicaba anteriormente, la guía de referencia está preferiblemente aislada de la interacción con el fluido a analizar. Esto puede conseguirse mediante el depósito de una cubierta de suficiente grosor sobre el núcleo de la guía que impide la interacción del campo electromagnético y el fluido, o bien mediante el uso de un sistema de microfluídica que conduzca el fluido a analizar exclusivamente sobre el brazo de sensado, o mediante una combinación de ambos.

25

30

Las guías de los brazos de sensado y de referencia transportan una pluralidad de estados ortogonales de luz cuya diferente profundidad de penetración en la cubierta permite realizar la discriminación de capas. Es decir, permite tener medidas independientes de lo que ocurre a diferentes distancias de la superficie del sensor. El biosensor también comprende multiplexores/demultiplexores ópticos integrados que

35

permiten separar, dentro del propio chip, los diferentes estados ortogonales de luz que circulan por los brazos del interferómetro. De esta forma es posible realizar una lectura independiente del efecto que tiene la muestra a analizar sobre cada uno de los diferentes estados ortogonales de luz que se propagan por los brazos del interferómetro. Esto permite obtener varias señales de medida diferentes correspondientes cada una a un estado ortogonal de luz (diferentes canales “lógicos”). Gracias a la multiplexación/demultiplexación, el biosensor que está formado por un único interferómetro con dos brazos físicos, funciona en la práctica como un dispositivo con múltiples interferómetros “lógicos” correspondiente, cada uno de ellos, a un estado ortogonal de luz diferente. Esto no reduce la sensibilidad del biosensor, pues permite obtener lecturas independientes para cada interferómetro “lógico” que sí presenta las guías de sensado y de referencia físicamente separadas. Así mismo, en comparación con dispositivos que realizan la demultiplexación de forma no-integrada, esto dota al biosensor de un mayor grado de compacidad y le confiere sencillez y robustez ante influencias indeseadas del entorno. Esto constituye en suma un sistema miniaturizado y eficiente para realizar de forma práctica la discriminación de capas que es susceptible de ser fácilmente escalado.

El biosensor incluye dos posibles alternativas en cuanto al orden en el que se realizan, de forma integrada, la diversidad de fase (que hace posible la detección coherente) y la demultiplexación de los estados ortogonales de luz:

- Que la diversidad de fase se realice antes que la demultiplexación de los distintos estados ortogonales de luz. En estas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase funciona indistintamente para todos los estados ortogonales de luz empleados.
- Que la diversidad de fase se realice después de la demultiplexación de los distintos estados ortogonales de luz. En estas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase comprende un circuito de diversidad de fase específico e independiente para cada estado ortogonal de luz, por ejemplo, un circuito de diversidad de fase por cada estado ortogonal de luz.

En base a lo anterior, en algunas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase está acoplado a las guías de sensado y de referencia. Y en algunas realizaciones, el al menos un circuito de diversidad de fase precede a un divisor de potencia, tal como un dispositivo de interferencia multimodal (MMI) 1x2, acoplado a un dispositivo de acoplamiento chip-fibra o *grating coupler*. El dispositivo de acoplamiento,

en dichas realizaciones, debe ser preferiblemente selectivo para rechazar el estado ortogonal de luz indeseado y permitir la demultiplexación de todos los estados empleados.

- 5 Igualmente, en base a las alternativas explicadas arriba, en algunas realizaciones, los medios para demultiplexar están acoplados a las guías de sensado y de referencia.

En algunas realizaciones, los medios para demultiplexar comprenden un demultiplexor modal integrado o un demultiplexor conversor de modos integrado para separar
 10 mediciones realizadas con modos de diferente orden. En algunas de estas realizaciones y también en otras realizaciones, los medios para demultiplexar comprenden un divisor de polarización integrado o un divisor rotador de polarización para separar mediciones realizadas con modos de diferente polarización. En algunas de estas realizaciones y también en otras realizaciones, los medios para demultiplexar
 15 comprenden un demultiplexor de longitud de onda para separar las mediciones realizadas con modos de diferente longitud de onda.

En algunas realizaciones, cada una de las guías de sensado y de referencia está adaptadas para soportar simultáneamente varios estados ortogonales de luz
 20 correspondientes a diferentes longitudes de onda. En algunas de estas realizaciones y también en otras realizaciones, cada una de las guías de sensado y de referencia está adaptada para soportar simultáneamente estados ortogonales de luz correspondientes a diferentes polarizaciones. En algunas de estas realizaciones y también en otras realizaciones, cada una de las guías de sensado y de referencia está
 25 adaptada para soportar simultáneamente estados ortogonales de luz correspondientes a modos de guía de ondas de diferente orden.

En algunas realizaciones, una guía de onda fotónica de la pluralidad de guías de onda fotónicas está dispuesta como guía de entrada de luz al biosensor. Por ejemplo, los
 30 medios para multiplexar pueden además comprender una pluralidad de divisores de potencia de tal modo que al menos un primer divisor de potencia está acoplado a la guía de entrada de luz y divisores de potencia restantes de la pluralidad de divisores de potencia están acoplados de tal manera que se disponen al menos dos pluralidades de salidas a las que están acoplados los medios para multiplexar.

35

El biosensor puede recibir excitación óptica externa al dispositivo por medio de la guía

de entrada de luz. El biosensor procesa dicha excitación óptica una vez ya está dentro del biosensor para que una parte de la excitación con la pluralidad de estados ortogonales de luz atraviese la guía de sensado, y otra parte de la excitación con la pluralidad de estados ortogonales de luz atraviese la guía de referencia.

5

En algunas realizaciones, al menos dos guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas están dispuestas como guías de entrada de luz al biosensor.

El biosensor puede recibir dos o más excitaciones ópticas externas al dispositivo por medio de sendas guías de entradas de luz. El biosensor procesa dichas excitaciones ópticas una vez ya están dentro del biosensor para que atraviesen la guía de sensado y la guía de referencia. En algunas de estas realizaciones, los medios para multiplexar además comprenden uno o más divisores de potencia para repartir las señales ópticas.

10

En algunas realizaciones, cada una de la guía de sensado y la guía de referencia es una guía de onda fotónica dieléctrica.

15

En algunas realizaciones, el biosensor fotónico además comprende medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz.

20

Los medios para generar dicha pluralidad comprenden, por ejemplo, uno o más láseres integrados en el biosensor fotónico por medio de tecnologías integración monolíticas o híbridas, produciendo así un biosensor con más capacidades integradas.

En algunas realizaciones, el biosensor fotónico además comprende una pluralidad de fotodetectores para realizar medición de las señales ópticas. En algunas otras realizaciones, dos o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas están dispuesta como guías de salida de luz del biosensor.

25

La integración de fotodetectores en el biosensor incrementa las capacidades del biosensor y lo hacen más funcional al no requerir una o más conexiones ópticas a fotodetectores externos, resultando así en un biosensor todavía más compacto. En el segundo caso, se pueden acoplar fotodetectores en cada guía de salida de luz para realizar la detección coherente.

30

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de procesado que

35

comprende: al menos una memoria, y al menos un procesador, estando la al menos una memoria configurada, con el al menos un procesador, para: procesar una pluralidad de mediciones realizadas por un biosensor, como el descrito en el primer aspecto de la invención, o por un conjunto, como el descrito en el tercer aspecto de la invención, de tal manera que determina uno o más parámetros de la muestra a analizar.

El dispositivo puede comprender, por ejemplo, pero sin limitación, uno o más de: un procesador digital de señales, un circuito integrado, un circuito integrado de aplicación específica, una matriz de puertas programables en campo, un ordenador, un móvil, etc.

El dispositivo procesa las señales entregadas por fotodetectores del dispositivo o acoplados al dispositivo, con un procesamiento similar al usado en comunicaciones ópticas coherentes, que permite calcular, para cada uno de los estados ortogonales de luz, el desfase relativo entre las señales que viajan por la guía de sensado y la guía de referencia. Esto proporciona un vector de desfases $\bar{\phi}$, correspondientes a cada estado ortogonal de luz, que varía de forma continua dependiendo de la interacción de la muestra con la superficie del sensor. A partir de este vector de desfases es posible calcular la variación del índice efectivo de cada uno de los estados ortogonales de luz por ejemplo a través de la expresión matricial:

$$\overline{\Delta n_{\text{eff}}} = \overline{\text{diag}\left(\frac{\lambda_i}{2\pi L}\right)} \bar{\phi},$$

donde λ_i es la longitud de onda de cada estado ortogonal de luz y L es la longitud del brazo de sensado del interferómetro. El vector de variación de índices efectivos de cada estado ortogonal de luz $\overline{\Delta n_{\text{eff}}}$ contiene toda la información esencial de medida a partir de la cual es posible calcular por un procedimiento matemático otros parámetros de interés para la biodetección.

Así, en algunas realizaciones, el procesamiento del dispositivo comprende obtener las variaciones del índice de refracción $\overline{\Delta n}$ de una pluralidad de capas de grosor conocido situadas a diferentes distancias de la superficie del sensor. Para ello, a partir de la geometría transversal de la guía de onda de sensado, es posible calcular una matriz de sensibilidades $\overline{S_{\text{wg}}}$ de la guía que relaciona variaciones en el índice de refracción en cada una de las capas de la cubierta $\overline{\Delta n}$ con las variaciones del índice efectivo del

estado ortogonal de luz $\overline{\Delta n_{\text{eff}}}$ a través del sistema de ecuaciones:

$$\overline{\Delta n_{\text{eff}}} = \overline{S_{\text{wg}}} \cdot \overline{\Delta n}.$$

El dispositivo además puede resolver este sistema de ecuaciones y determinar las variaciones de índice de refracción que se han producido en cada una de las capas que conforman la cubierta $\overline{\Delta n}$ a partir de las medidas de variaciones de índice efectivo que hayan experimentado los correspondientes estados ortogonales de luz $\overline{\Delta n_{\text{eff}}}$. Esto es equivalente a la inversión de la matriz del sistema, es decir:

$$\overline{\Delta n} = \overline{S_{\text{wg}}^{-1}} \cdot \overline{\Delta n_{\text{eff}}}.$$

La inversión de la matriz puede realizarse de forma que no se amplifique el ruido y los posibles errores cometidos en la medida si la matriz está bien condicionada, es decir, si su número de condición es lo más próximo posible a la unidad. Esto se consigue empleando estados ortogonales de luz con profundidades de penetración lo más dispares posible entre sí para realizar las distintas medidas. En este sentido, la integración de medios para multiplexar y para demultiplexar en el biosensor del primer aspecto de la invención para la manipulación eficiente de los estados ortogonales de luz proporciona una técnica eficaz para reducir el número de condición de la matriz de sensibilidades, optimizando así el proceso de la detección y disminuyendo el límite de detección, es decir el mínimo cambio del índice de cada capa que es discernible.

De forma alternativa, la información esencial $\overline{\Delta n_{\text{eff}}}$ proporcionada por el sistema de medida, puede ser usada por el dispositivo para calcular otros datos de interés para el biorreconocimiento como la información del grosor de las capas \overline{d} que están sobre el sensor si se suponen conocidos los índices de refracción de las mismas, siendo en este caso diferente el valor numérico de la matriz de sensibilidades $\overline{S'_{\text{wg}}}$ pero no el método general de solución.

$$\overline{\Delta n_{\text{eff}}} = \overline{S'_{\text{wg}}} \cdot \overline{d}$$

Cabe, por último, la posibilidad de obtener soluciones mixtas, combinación de las anteriores, como la posibilidad de extraer los valores de índice de refracción y grosores de un subconjunto de las capas sobre el núcleo de la guía.

Un tercer aspecto se refiere a un conjunto que comprende: un biosensor como el descrito en el primer aspecto de la invención; y un dispositivo de procesado como el

descrito en el segundo aspecto de la invención y/o unos medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz acoplados a una o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas y/o una pluralidad de fotodetectores acoplados a dos o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas para realizar medición de las señales ópticas.

Los medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz y/o los fotodetectores pueden ser externos al dispositivo, en cuyo caso preferiblemente se acoplan al biosensor por medio de uno o más dispositivos acopladores. Preferiblemente, los dispositivos acopladores son acopladores de rejilla por superficie o *grating couplers* para acoplar la luz desde el chip hacia una fibra o array de fibras y viceversa, aunque otros dispositivos acopladores son igualmente válidos dentro del alcance de la presente invención. Los dispositivos acopladores pueden formar parte del propio biosensor o del conjunto.

Los medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz pueden comprender uno o más láseres que se acoplan a las una o más guías de onda fotónicas.

En algunas realizaciones, el conjunto comprende, además del biosensor, dos o todos de: el dispositivo de procesamiento, los medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz, y la pluralidad de fotodetectores.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un método que comprende: proporcionar un biosensor como el descrito en el primer aspecto de la invención o un conjunto como el descrito en el tercer aspecto de la invención; generar en el biosensor o acoplar al biosensor la pluralidad de estados ortogonales de luz de tal manera que sea guiada a los medios para multiplexar; guiar una parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz a través de la guía de sensado para que contacte, a través de su cubierta, una muestra a analizar; guiar otra parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz a través de la guía de referencia sin que contacte la muestra a analizar; detectar de manera coherente señales correspondientes a la parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz guiadas a través de la guía de sensado y a la parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz guiada a través de la guía de referencia.

En algunas realizaciones, el método además comprende disponer la muestra a

analizar sobre la cubierta de la guía de sensado.

En algunas realizaciones, el método además comprende determinar uno o más parámetros de la muestra a analizar a partir del procesado de una pluralidad de mediciones realizadas por el biosensor sobre uno o más estados ortogonales de luz de la pluralidad de estados ortogonales de luz.

Dicha determinación puede realizarse, por ejemplo, de la manera descrita en relación con el segundo aspecto de la invención.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.a.- Muestra una vista en perspectiva de un biosensor fotónico en guía de onda de acuerdo con algunas realizaciones. En la ventana de sensado, sobre la superficie de la guía, se depositan los biorreceptores. Mediante un canal de microfluídica, la muestra fluye sobre la superficie de la guía y el biomarcador que se desea detectar se adhiere a los biorreceptores provocando una variación en el índice efectivo del modo que se propaga por la guía.

Figura 1.b.- Muestra un corte del biosensor fotónico en el plano y - z , para un valor de x constante, centrado en la guía de onda.

Figura 2.a.- Muestra el corte en el plano y - z de un biosensor en forma de guía de onda sensante de tipo planar o *slab*, que soporta simultáneamente dos estados ortogonales de luz con diferente profundidad de penetración en la cubierta.

Figura 2.b.- Muestra el módulo del campo eléctrico de dos estados ortogonales de luz correspondientes a un mismo modo a dos longitudes de onda diferentes en el biosensor de la figura 2.a que presenta una solución acuosa en su cubierta. La línea continua representa el modo a una longitud de onda menor, en la que el campo se encuentra más confinado en el núcleo, mientras que la línea discontinua representa el modo a una longitud de onda mayor que presenta un mayor desconfinamiento y, por tanto, una mayor profundidad de penetración.

Figura 2.c.- Muestra el módulo del campo eléctrico de dos estados ortogonales de luz

correspondientes a dos modos con diferente polarización en el biosensor de la figura 2.a que presenta una solución acuosa en su cubierta. La línea continua representa al modo TE, mientras que la discontinua representa el modo TM.

Figura 2.d.- Muestra el módulo del campo eléctrico de dos estados ortogonales de luz correspondientes a dos modos con diferente orden en el biosensor de la figura 2.a que presenta una solución acuosa en su cubierta. La línea continua representa al modo TE_0 , mientras que la discontinua representa el modo TE_1 .

Figura 3.- Muestra una vista esquemática de un dispositivo multiplexor que permite combinar dos estados ortogonales de luz sobre la misma guía de onda física. A la salida, se ilustra un dispositivo demultiplexor que permite separar de nuevo los dos estados ortogonales de luz para procesarlos de forma independiente. Ambos dispositivos son integrables en un biosensor de acuerdo con realizaciones.

Figura 4.- Ilustra una vista esquemática de un biosensor basado en una arquitectura interferométrica Mach-Zehnder con lectura coherente. En este caso se utilizan acopladores o *grating couplers* para acoplar la luz del chip a la fibra y viceversa, y un circuito de diversidad de fase implementado mediante un MMI 2x3 para permitir la detección coherente.

Figura 5.- Muestra una vista esquemática con una posible realización del dispositivo de acuerdo con la presente invención. Mediante dos *grating couplers* diferentes se acoplan al chip dos estados ortogonales de luz distintos que, utilizando MMIs 2x2 que funcionen correctamente para ambos estados, se multiplexan sobre la misma guía de onda física. Para la detección coherente se utiliza el circuito de diversidad de fase o MMI 2x3 que también debe funcionar para todos los estados empleados. Las señales resultantes se dividen con otro MMI 1x2 y, utilizando unos *grating couplers* lo suficientemente selectivos que permitan el paso de un estado y rechacen el del otro, es posible obtener tres salidas desfasadas para cada uno de los estados de luz empleados. Procesando conjuntamente estas salidas será posible recuperar la señal sin ambigüedad.

Figura 6.a. Muestra la simulación de las pérdidas de exceso del MMI 2x3 utilizado en la realización de la figura 5 para implementar diversidad de polarización. La línea continua representa al modo TE y la discontinua representa al modo TM.

Figura 6.b. Representa la simulación del desbalanceo del MMI 2x3 utilizado en la realización de la figura 5 para implementar diversidad de polarización. La línea continua representa al modo TE y la discontinua representa al modo TM.

Figura 6.c. Muestra la simulación del error de fase para el modo TE del MMI 2x3

utilizado en la realización de la figura 5 para implementar diversidad de polarización. Cada uno de los símbolos empleados representa el error de fase de uno de los puertos de salida.

Figura 6.d. Representa la simulación del error de fase para el modo TM del MMI 2x3 utilizado en la realización de la figura 5 para implementar diversidad de polarización. Cada uno de los símbolos empleados representa el error de fase de uno de los puertos de salida.

Figura 7. Muestra una vista esquemática de otra alternativa de realización preferente, donde tanto la generación de los diferentes estados ortogonales de luz como la etapa de entrada y de salida se encuentran integradas. El uso de dispositivos multiplexores/demultiplexores conversores integrados permite que todos los componentes fotónicos del sistema funcionen para un único estado ortogonal de luz, simplificando la realización práctica de la invención. El trapecio con un círculo de color negro en su interior simboliza que el multiplexor/demultiplexor permite además la conversión de un estado ortogonal de luz a otro.

Figura 8. Ilustra una vista esquemática de otra realización posible, donde se propone un sistema con dos entradas independientes, una para cada uno de los estados utilizados para realizar las distintas medidas. Mediante un multiplexor se combinan las señales en la misma guía de onda y posteriormente se separan mediante un demultiplexor. En esta realización es necesario emplear circuitos de diversidad de fase y *gratings* que funcionen de forma independiente para cada estado de luz.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

A efectos de la presente divulgación deben tenerse en cuenta los siguientes términos:

- Analito: cualquier muestra o sustancia susceptible de ser detectada por el biosensor de la presente invención.

- Estados ortogonales de luz: ondas de luz diferentes que viajan por un mismo medio físico que suman en potencia y, por tanto, pueden separarse mediante demultiplexación.

- Multiplexación: es la técnica de combinar dos o más estados ortogonales de luz, y transmitirlos por un único medio físico de transmisión. Al proceso inverso se le conoce como demultiplexación.

- Sistema de detección coherente: método de interrogación que permite determinar la amplitud y fase relativa entre dos señales, la sensante y la de referencia, a partir de

las medidas de potencia de al menos tres combinaciones desfasadas de las señales de salida.

- Sistema integrado en chip: Conjunto de todos los componentes fotónicos que componen una determinada aplicación sobre un mismo sustrato semiconductor, preferentemente de dimensiones reducidas (chip), gracias a tecnologías de litografía y grabados conocidos en el estado del arte de la industria de semiconductores.

Los biosensores de acuerdo con la presente divulgación se implementan, preferiblemente, en plataformas de nitruro de silicio que permiten una elevada capacidad de integración y son, además, compatibles con la tecnología CMOS. Además, estas plataformas también ofrecen más tolerancia a errores de fabricación, con bajas pérdidas y una menor sensibilidad a variaciones de temperatura que las plataformas de silicio. Sin embargo, otras realizaciones se implementan en otras plataformas fotónicas diferentes, como las que usan silicio, que también se benefician de la compatibilidad CMOS. En realizaciones preferentes, todas las guías de onda del dispositivo se realizan mediante un núcleo de nitruro de silicio, depositado sobre una capa aislante que puede ser, por ejemplo, de dióxido de silicio. El material de la cubierta puede variar para diferentes realizaciones de la invención, prefiriéndose una cubierta protectora de dióxido de silicio en todas las guías excepto en aquellas estructuras que presenten una ventana para dejar el núcleo de la guía expuesto al aire. Estas estructuras normalmente serán las guías de sensado y los *grating couplers*, en caso de que estos últimos se usen para acoplar/extraer la luz al/del chip.

Las figuras 1.a y 1.b muestran un biosensor fotónico como guía de onda óptica o fotónica de acuerdo con realizaciones. El biosensor incluye una ventana de sensado (101), sobre la que se depositan los biorreceptores (102) a los que se adhiere el analito de interés (103). Aunque no se aprecia en las figuras 1.a y 1.b, la muestra fluye sobre la superficie del sensor a través de un canal de microfluídica. La guía de onda empleada puede ser de tipo hilo fotónico (*photonic wire*), ranurada (*slot*), enterrada (*buried*), o de tipo costilla (*rib*). Preferiblemente, se utilizará una guía *photonic wire* rectangular (100) depositada sobre un sustrato (104). Dicha guía (100) comprende varias capas de material ópticamente transparente (105, 106, 107), depositados sobre un sustrato (104) preferiblemente de silicio. Preferiblemente, pero sin limitación, sobre dicho sustrato a su vez se deposita una capa de p. ej. aproximadamente 3 μm de espesor de dióxido de silicio (BOX) (105) y un núcleo de p. ej. 300 nm de grosor nitruro

de silicio (106). Dicho núcleo se encuentra protegido, excepto en el área de sensado (101) por una cubierta de dióxido de silicio (107), cuyo espesor es de p. ej. aproximadamente 2 μm .

- 5 En las figuras del presente documento, el uso de líneas continuas para representar distribuciones de campo hace referencia a un estado ortogonal de luz (201), mientras que las líneas discontinuas representan otro estado ortogonal de luz diferente (202). Nótese que, por simplicidad, en las figuras 2.a, 2.b, 2.c y 2.d se representa, como guía de sensado, una guía planar o *slab* para observar mejor las diferencias entre las
- 10 distribuciones de campo de los estados ortogonales de luz que se pueden propagar por la misma guía, siendo las conclusiones y resultados extrapolables a la guía fotónica rectangular utilizada en la práctica. Además, en ellas se ha asumido que en la cubierta existe una solución líquida donde se encuentra la muestra a analizar. Como se aprecia en la figura 2.a, sobre la misma guía de onda deben propagarse como mínimo dos
- 15 estados ortogonales de luz que presentan distinta profundidad de penetración (201, 202) para dotar al biosensor de capacidad de discriminación de capas. De esta forma es posible distinguir las interacciones ocasionadas en la capa de analito de interés (203) de aquellos efectos interferentes que tiene lugar en otras regiones de la cubierta (204). En realizaciones preferentes, se parte de una guía de onda de altura $h=300\text{ nm}$
- 20 y cuyo ancho se puede diseñar convenientemente para que la guía soporte los distintos estados ortogonales deseados para obtener varias medidas en idénticas condiciones. Por ejemplo, para implementar diversidad de polarización, un ancho de $W=1\text{ }\mu\text{m}$ será suficiente. Como se muestra en las figuras 2.b, 2.c y 2. d, los estados empleados pueden ser, respectivamente, el mismo modo a diferentes longitudes de
- 25 onda (205, 206), modos con distinta polarización (207, 208), modos de diferente orden (209, 210) o una combinación de dos o más de los anteriores.

Como se muestra en la figura 2.b, la profundidad de penetración de un modo varía con la longitud de onda. A mayores longitudes de onda, la profundidad de penetración de

30 un modo aumenta y este decae más lentamente a lo largo de la cubierta (205), mientras que, a menores longitudes de onda, el campo que se extiende por la cubierta decae más rápido (206). Este hecho permite que se puedan emplear distintas longitudes de onda para obtener distintos estados ortogonales de luz y poder realizar varias medidas. Cuanto mayor es la diferencia entre las longitudes de onda utilizadas,

mayor será la diferencia entre las distribuciones de campo utilizadas y, por tanto, mejor condicionado estará el problema.

5 A partir de la figura 2.c, se puede afirmar que también es posible realizar varias medidas empleando modos con distinta polarización, es decir, realizar una medida con el modo TE o Transversal Eléctrico (207) y otra con el modo TM o Transversal Magnético (208).

10 De la misma forma, como se muestra en la figura 2.d, también pueden emplearse modos de distinto orden, ya que el modo fundamental (209) se encuentra más confinado en el núcleo que el modo de primer orden (210).

15 Los distintos estados de luz (201, 202) utilizados deben poder combinarse para que se propaguen de forma simultánea en la misma guía de onda física (301) como se muestra, por ejemplo, en la figura 3. Para ello, se utiliza un dispositivo multiplexor (302). Análogamente, a la salida de las guías de onda ópticas o fotónicas correspondientes, los estados de luz (201, 202) deben separarse mediante un dispositivo demultiplexor (303) para, posteriormente, procesar las distintas medidas de forma independiente.

20 La figura 4 muestra un biosensor que no forma parte del ámbito de la presente invención pues no incluye discriminación de capas, aunque dicho biosensor incluye componentes que biosensores (con discriminación de capas) según algunas realizaciones de la invención incluyen o pueden incluir. El biosensor incluye una

25 arquitectura interferométrica de tipo Mach-Zehnder (400), tal como incluyen algunos biosensores de acuerdo con realizaciones; en algunas otras realizaciones los biosensores incluyen otra arquitectura interferométrica con brazos de sensado (401) y de referencia (402) separados físicamente. El biosensor también incluye medios para la detección coherente de la señal (403). La señal de entrada procedente de una fuente

30 de luz, que preferiblemente será una fuente láser (404), externa o parte del biosensor, se acopla al biosensor mediante dispositivos acopladores de rejilla o *grating couplers* (405) externos o parte del biosensor. Esta señal se divide entre las guías de sensado (401) y de referencia (402) mediante un divisor de potencia, que puede implementarse en óptica integrada utilizando un dispositivo de interferencia multimodal o MMI 1x2

35 (406). La señal que viaja por la guía de sensado (401) interacciona con la muestra y,

cuando se produce la interacción molecular, experimenta una variación del desfase relativo con respecto a la guía de referencia (402). En la etapa de salida del interferómetro, el biosensor incluye al menos un circuito de diversidad de fase implementado mediante otro dispositivo de interferencia multimodal 2x3 (407), que
 5 permite obtener tres señales de salida desfasadas entre sí para la detección coherente. Estas señales se acoplan del biosensor a una fibra o array de fibras utilizando, de nuevo, un *grating coupler* (405) para cada una de ellas, que en biosensores de acuerdo con realizaciones de la invención pueden ser externos o parte del biosensor. Posteriormente, las señales son convertidas en fotocorriente mediante
 10 sus correspondientes fotodetectores (408) y procesadas conjuntamente en el dominio eléctrico. De esta forma, es posible mitigar los problemas típicos de las arquitecturas interferométricas y obtener el desfase relativo que experimenta la señal de sensado debido a la presencia de analito en la muestra.

15 Para que los biosensores de acuerdo con la presente divulgación soporten varios estados ortogonales de luz y se discrimine por capas, la arquitectura interferométrica de lectura coherente (400) es preferiblemente de tipo multi-estado. Arquitecturas multi-estado están adaptadas para separar y medir los interferogramas correspondiente a cada estado, extrayendo la información contenida en cada uno. Varias opciones
 20 integradas de sensado son posibles como, por ejemplo, las descritas a continuación.

En algunas realizaciones, los distintos estados ortogonales de luz (201, 202) se generan externamente al biosensor, con una entrada independiente para cada modo (500) como se ilustra en la figura 5. A tal fin, un conjunto que incluye el biosensor
 25 puede además incluir dos o más fuentes láser diferentes a distintas longitudes de onda o utilizando la misma fuente y un controlador de polarización para obtener la diversidad de polarización. Tanto la combinación (501) de estos estados como su separación se realizará integrada en el chip (503, 504, 508), como se muestra en la figura 5. Aunque en las realizaciones ilustradas en la figura 5 se asume que únicamente se utilizan dos
 30 estados ortogonales, en otras realizaciones hay un número mayor de estados ortogonales de luz. Con el fin de acoplar la luz al chip, se utiliza un acoplador de rejilla o *grating coupler* para cada uno de los estados de luz utilizados (503, 504). Posteriormente, se utiliza un MMI 2x2 (501) como dispositivo multiplexor que combina los dos estados ortogonales en las guías de sensado (505) y referencia (506), las
 35 cuales están adaptadas para permitir la propagación simultánea de los distintos

estados ortogonales de luz por la misma guía de onda. Como elemento combinador en la etapa de salida del interferómetro, en estas realizaciones el biosensor incluye un MMI 2x3 (507), para permitir la detección coherente, seguido de un MMI 1x2 (508) en cada salida para repartir la potencia de cada salida en dos guías de onda. Para
 5 desacoplar cada uno de los estados de luz empleados desde cada salida de estos MMIs hacia la fibra, el biosensor o el conjunto incluye dos *gratings* diferentes (uno para cada brazo del MMI 1x2) (503, 504). Cada uno de estos *gratings* es, preferiblemente, lo suficientemente selectivo para permitir el paso de un estado de luz (el deseado) y rechazar el indeseado. Únicamente con fines de claridad se ha representado los
 10 componentes fotónicos que únicamente funcionan para un estado (503) con una tonalidad diferente de los que únicamente funcionan para el otro (504).

Por ejemplo, en algunas realizaciones en las que el biosensor realiza diversidad de polarización a una longitud de onda de 1310 nm, se requiere dos tipos de *gratings* que
 15 preferiblemente sean lo suficientemente selectivos: *gratings* diseñados para permitir el acoplo/desacoplo del modo TE y rechazar el modo TM (503) y *gratings* diseñados para permitir el acoplo/desacoplo del modo TM y rechazar el del modo TE (504). Además, los dispositivos de interferencia multimodal (MMI 2x2, MMI 2x3 y MMI 1x2) (501, 507, 508) están adaptados para funcionar indistintamente para todos los estados
 20 ortogonales de luz empleados. Para estas realizaciones, cuando se desea discriminar p. ej. Una capa de 10 nm de proteína del resto de la cubierta se calcula la siguiente matriz de sensibilidades, donde cada columna hace referencia a una capa distinta de la cubierta y cada fila a la medida correspondiente de un estado ortogonal de luz:

$$\overline{\overline{S}}_{wg} = \begin{bmatrix} 0,016212 & 0,148719 \\ 0,02077 & 0,24736 \end{bmatrix}.$$

25

El número de condición de dicha matriz es, aproximadamente, 91 y la mínima variación de índice de refracción que se puede resolver es aproximadamente de 10^{-8} RIU en los 10 nm más próximos de la superficie del sensor y de 10^{-9} RIU en el resto de la cubierta.

30

Para evaluar las prestaciones de los dispositivos de interferencia multimodal o MMIs de estas realizaciones, las figuras de mérito habitualmente utilizadas son las pérdidas de exceso, el desbalanceo y el error de fase obtenido para cada polarización a la longitud de onda nominal. Normalmente, las pérdidas de exceso y el desbalanceo no
 35 deben superar los 1,5 dB, mientras que el error de fase debe ser menor de 5 °.

En cuanto al MMI 2x3 (507) del al menos un circuito de diversidad de fase, en estas realizaciones el MMI 2x3 (507) está preferiblemente adaptado para funcionar para ambas polarizaciones, lo que es posible conseguir usando p. ej. una anchura de
5 $W=13,3\text{ }\mu\text{m}$ y longitud $L=315\text{ }\mu\text{m}$.

En la figura 6.a se muestran las pérdidas de exceso para el modo TE en línea continua (601) y para el modo TM en línea discontinua (602), obteniéndose unas pérdidas de exceso menores que 1,5 dB a la longitud de onda de diseño (1310 nm) para ambos
10 casos. En la figura 6.b se ilustra el máximo desbalanceo entre los puertos de salida (es decir, la diferencia entre la mayor potencia y la menor potencia) para los modos TE (603) y TM (604), obteniéndose para ambas polarizaciones menos de 1 dB de desbalanceo. En la figura 6.c también se muestran unos valores de error de fase para la polarización TE en cada uno de sus tres puertos de salida (605, 606, 607) menores
15 de 2°. Por último, en la figura 6.d también se muestra el error de fase para la polarización TM en cada puerto de salida del MMI (608, 609, 610), obteniéndose menos de 3° de error de fase.

Para los MMIs 1x2 (508), de anchura p. ej. $W=8,8\text{ }\mu\text{m}$ y longitud $L=53\text{ }\mu\text{m}$, se obtienen
20 unas pérdidas de exceso de 0,05 dB para el modo TE y 0,07 dB para el modo TM a la longitud de onda nominal (1310 nm). Además, dada su simetría, el error de fase y el desbalanceo son nulos. Por otro lado, para el MMI 2x2 (501), de p. ej. anchura $W=8,8\text{ }\mu\text{m}$ y longitud $L=211\text{ }\mu\text{m}$, se obtienen unas pérdidas de exceso de 0,2 dB para el modo TE y 0,1 dB para el modo TM a la longitud de onda nominal. El desbalanceo es menor
25 que 0,5 dB para ambas polarizaciones, y el error de fase es menor de 2°.

En cuanto a los dispositivos para acoplar la luz del chip a la fibra o *grating couplers*, el dispositivo acoplador para el modo TE (503), con un período de p. ej. $\Lambda=1,5\text{ }\mu\text{m}$ y un ciclo de trabajo de DC=55%, presenta una eficiencia de acoplo del 30 % y un rechazo
30 a la polarización indeseada (modo TM) de 21 dB. Como en estas realizaciones se puede utilizar, preferiblemente, un array de fibras, es deseable que los diseños de ambas polarizaciones presenten el mismo ángulo de radiación (~44 ° en el aire, que equivalen a un ángulo de pulido de la fibra de 29 ° aproximadamente). Como consecuencia, el *grating* para el modo TM, con un período de p. ej. $\Lambda=1,5\text{ }\mu\text{m}$ y un ciclo
35 de trabajo de DC=75%, (504) presenta una eficiencia de acoplo peor, del 18%, con un

rechazo al modo TE de 18 dB.

Sin embargo, desde el punto de vista de potencia, estas realizaciones son menos eficientes que las que se proponen a continuación, pues, para cada estado ortogonal, de la potencia que se inyecta al chip se desperdicia el 50 % de la potencia, que es filtrada y rechazada por los *gratings* a la salida.

La figura 7 muestra un biosensor de acuerdo con algunas realizaciones en las que se dispone de una única entrada donde tanto la generación de los distintos estados de luz y el sistema de multiplexación (700) como el de demultiplexación (701) se encuentran integrados en el chip, simplificando aún más la implementación práctica del biosensor. En este biosensor, se tiene una única entrada, seguida de varios dispositivos MMI 1x2 (406) en cascada para repartir la potencia de entrada en varias salidas y un dispositivo multiplexor-conversor integrado (702) que permite la combinación de distintos estados ortogonales de luz sobre la misma guía de onda (505, 506). Para que el sistema de sensado funcione correctamente, tanto la guía de sensado (505) como la de referencia (506) están adaptadas para soportar la propagación simultánea de los distintos estados ortogonales de luz (201, 202). A la salida, el biosensor incluye un demultiplexor-conversor (703) que separa las distintas medidas realizadas con cada uno de los modos o estados de luz empleados, pero convertidos en el estado fundamental de la luz. El biosensor incluye al menos un circuito de diversidad de fase (704) mediante un MMI 2x3 (407) en cada salida del demultiplexor. En este posible esquema de salida, el biosensor preferiblemente incluye tantos MMIs 2x3 (407) independientes como estados ortogonales de luz empleados. Además, el biosensor puede incluir diferentes dispositivos multiplexores/demultiplexores conversores, incluso conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, para implementar la diversidad de polarización se puede utilizar un combinador/divisor rotador de polarización (PSR, *Polarization Combiner/Splitter and Rotator*) y para obtener diversidad modal se puede utilizar un dispositivo conversor multiplexor de modos. La ventaja de estas realizaciones es que pueden optimizarse todos los componentes fotónicos únicamente para un estado ortogonal de luz. Como se indicó previamente, un biosensor o conjunto de estas características supone además una mejoría de eficiencia en términos de potencia con respecto a las realizaciones anteriormente descritas.

35

La figura 8 muestra un biosensor de acuerdo con otras realizaciones. El biosensor incluye una primera etapa con dos entradas (800), similar a la del biosensor de las realizaciones descritas con relación a la figura 5, con una etapa de salida (801, 802) parecida a la del biosensor de las realizaciones descritas con relación a la figura 7, con la diferencia de que por simplicidad incluye dispositivos demultiplexores que no convierten los estados de luz, sino que se limitan a separarlos, aunque podrían sustituirse por dispositivos demultiplexores conversores. Por tanto, en estas realizaciones no es necesario convertir y generar los estados ortogonales de luz (201, 202) de forma integrada, pero la demultiplexación integrada (801) se realiza antes que la detección coherente (802). De esta forma, se puede acoplar un mismo modo a distinta longitud de onda o modos de distinta polarización a cada una de las entradas del sistema y utilizar dispositivos multiplexores (803) y demultiplexores (804) para combinar y separar los diferentes estados, respectivamente. En estas realizaciones, para implementar la diversidad en longitud de onda, el biosensor puede incluir multiplexores/demultiplexores de longitud de onda integrados como los AWG (Arrayed Waveguide Gratings) u otras redes de difracción como los *Echelle Gratings*. Análogamente, con un multiplexor y demultiplexor de modos también se puede llevar a la práctica la diversidad de modos de diferente orden. Para esta configuración, tanto los MMIs como los *grating couplers* están adaptados para funcionar de forma independiente para cada estado ortogonal de luz empleado. Además, al igual que en las realizaciones anteriores, estas también son energéticamente más eficientes que las descritas con relación a la figura 5.

REIVINDICACIONES

1. Un biosensor fotónico interferométrico integrado, que comprende:
 - una pluralidad de guías de onda fotónicas (100, 301) cada una adaptada para soportar una pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202);
 - medios para multiplexar (302) una pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) de al menos dos guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas (100, 301) en otra guía de onda fotónica (100, 301);
 - un interferómetro que comprende una guía de onda fotónica de sensado (505) y una guía de onda fotónica de referencia (506), estando la guía de referencia (506) separada de la guía de sensado (505), estando una cubierta de la guía de sensado (505) dispuesta para contactar una muestra a analizar, estando cada una de las guías de sensado y de referencia (505, 506) acopladas a los medios para multiplexar (302), y estando las guías de sensado y de referencia (505, 506) adaptadas para transformar, cuando hay la muestra a analizar, variaciones de índice efectivo en un desplazamiento de fase;
 - medios para demultiplexar (303) una pluralidad de estados ortogonales de luz ortogonales (201, 202) en dos o más guías de onda fotónicas (100, 301) de la pluralidad de guías de onda fotónicas (100, 301); y
 - al menos un circuito de diversidad de fase (407) acoplado a las dos o más guías de onda fotónicas; en el que los medios para demultiplexar (303) o el al menos un circuito de diversidad de fase (407) están acoplados a las guías de sensado y de referencia (505, 506).
2. El biosensor según la reivindicación 1, en el que la guía de referencia (506) está dispuesta aislada de la muestra a analizar.
3. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un circuito de diversidad de fase (407) comprende un híbrido óptico de 120° o un híbrido óptico de 90°.
4. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el

que cada una de las guías de sensado y de referencia (505, 506) está adaptada para soportar simultáneamente varios estados ortogonales de luz (201, 202) correspondientes a diferentes longitudes de onda (205, 206).

- 5 5. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de las guías de sensado y de referencia (505, 506) está adaptada para soportar simultáneamente estados ortogonales de luz (201, 202) correspondientes a diferentes polarizaciones (207, 208).
- 10 6. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de las guías de sensado y de referencia (505, 506) está adaptada para soportar simultáneamente estados ortogonales de luz (201, 202) correspondientes a modos de guía de ondas de diferente orden (209, 210).
- 15 7. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un circuito de diversidad de fase (407) está acoplado a las guías de sensado y de referencia (505, 506).
- 20 8. Un biosensor según la reivindicación 7, en el que los medios para demultiplexar comprenden un dispositivo de interferencia multimodal (MMI) 1x2 (508) acoplado a un dispositivo de acoplamiento chip-fibra o *grating coupler* (503, 504).
- 25 9. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los medios para demultiplexar (303) están acoplados a las guías de sensado y de referencia (505, 506).
- 30 10. Un biosensor según la reivindicación 9, en el que los medios para demultiplexar (303) comprenden un demultiplexor modal integrado (804) o un demultiplexor conversor de modos integrado (703) para separar mediciones realizadas con modos de diferente orden.
- 35 11. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en el que los medios para demultiplexar (303) comprenden un divisor de polarización integrado (804) o un divisor rotador de polarización (703) para separar mediciones realizadas con modos de diferente polarización.

12. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que los medios para demultiplexar (303) comprenden un demultiplexor de longitud de onda (804) para separar las mediciones realizadas con modos de diferente longitud de onda.
- 5 13. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una guía de onda fotónica de la pluralidad de guías de onda fotónicas está dispuesta como guía de entrada de luz al biosensor; en el que los medios para multiplexar (303) además comprenden una pluralidad de divisores de potencia (406) de tal modo que al menos un primer divisor de potencia (406) está acoplado a la guía de entrada de luz y divisores de potencia (406) restantes de la pluralidad de divisores de potencia están acoplados de tal manera que se disponen al menos dos pluralidades de salidas a las que están acoplados los medios para multiplexar (303).
- 10 14. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que al menos dos guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas están dispuestas como guías de entrada de luz al biosensor.
- 15 15. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada una de la guía de sensado y la guía de referencia (505, 506) es una guía de onda fotónica dieléctrica.
- 20 16. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende medios para generar la pluralidad de estados de luz ortogonales (201, 202).
- 25 17. Un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende una pluralidad de fotodetectores para realizar medición de señales ópticas.
- 30 18. Un dispositivo de procesado que comprende: al menos una memoria, y al menos un procesador, estando la al menos una memoria configurada, con el al menos un procesador, para: procesar una pluralidad de mediciones realizadas por un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores de tal manera que determina uno o más parámetros de la muestra a analizar.
- 35

19. Un conjunto que comprende: un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y un dispositivo de procesado según la reivindicación 18 y/o unos medios para generar la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) acoplados a una o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas y/o una pluralidad de fotodetectores acoplados a dos o más guías de onda fotónicas de la pluralidad de guías de onda fotónicas para realizar medición de las señales ópticas.
20. Un método que comprende: proporcionar un biosensor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un conjunto según la reivindicación 19; generar en el biosensor o acoplar al biosensor la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) de tal manera que sea guiada a los medios para multiplexar (303); guiar una parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) a través de la guía de sensado (505) para que contacte, a través de su cubierta, una muestra a analizar; guiar otra parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) a través de la guía de referencia (506) sin que contacte la muestra a analizar; detectar de manera coherente señales correspondientes a la parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) guiada a través de la guía de sensado (505) y a la parte de la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202) guiada a través de la guía de referencia (506).
21. Un método según la reivindicación 20, que además comprende disponer la muestra a analizar sobre la cubierta de la guía de sensado (505).
22. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21, que además comprende determinar uno o más parámetros de la muestra a analizar procesando una pluralidad de mediciones realizadas por el biosensor sobre uno o más estados ortogonales de luz de la pluralidad de estados ortogonales de luz (201, 202).
23. Un método según la reivindicación 22, en el que determinar los uno o más parámetros comprende: medir, para cada estado ortogonal de luz (201, 202) un desfase relativo entre señales ópticas que atraviesan la guía de sensado (505) y la guía de referencia (506); proporcionar un vector de desfases $\bar{\phi}$, correspondientes a cada estado ortogonal de luz, en base a las mediciones; y calcular una variación del índice efectivo de cada uno de los estados

ortogonales de luz (505, 506) con la siguiente ecuación:

$$\overline{\Delta n_{\text{eff}}} = \text{diag} \left(\frac{\lambda_i}{2\pi L} \right) \overline{\Phi},$$

donde λ_i es una longitud de onda de cada estado ortogonal de luz, L es una longitud de la guía de sensado, y $\overline{\Delta n_{\text{eff}}}$ es el vector de variación de índices efectivos de cada estado ortogonal de luz (201, 202).

5

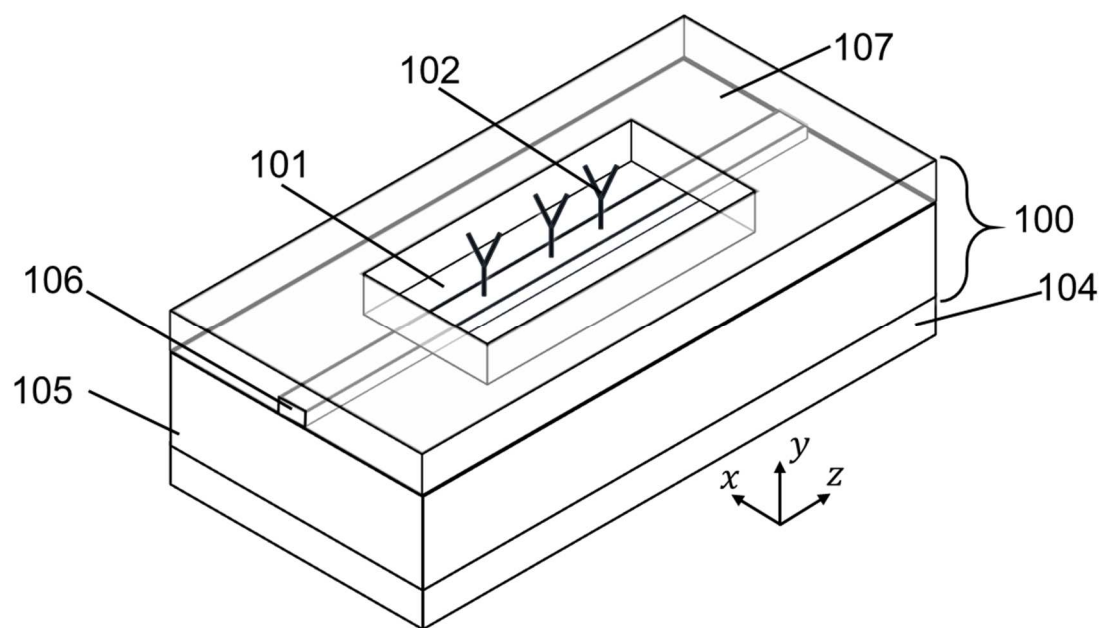


FIG. 1.a

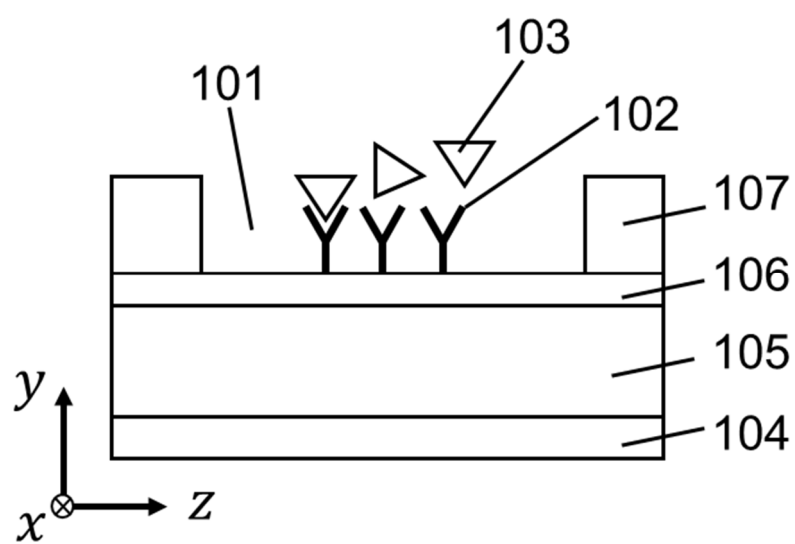


FIG. 1.b

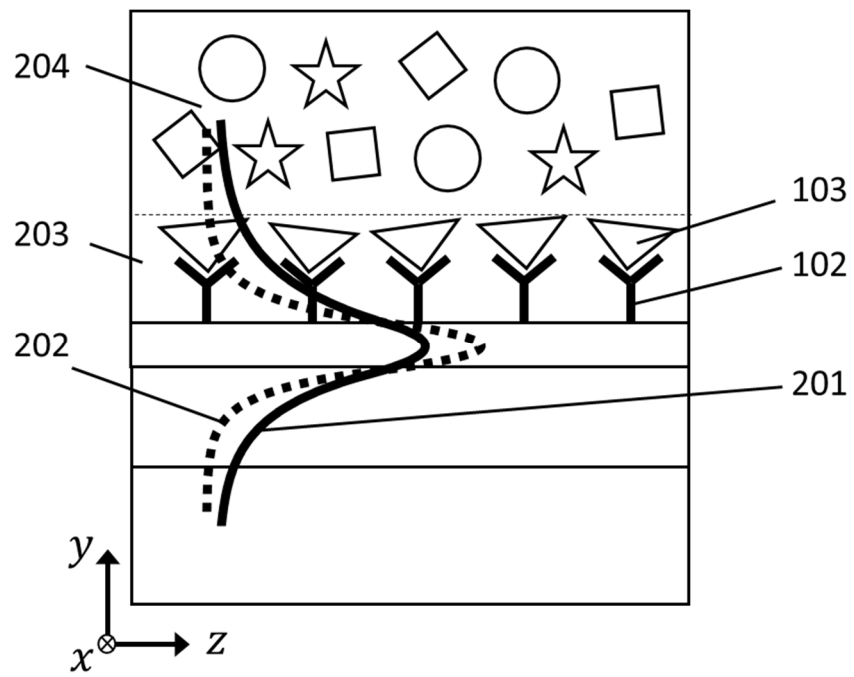


FIG. 2.a

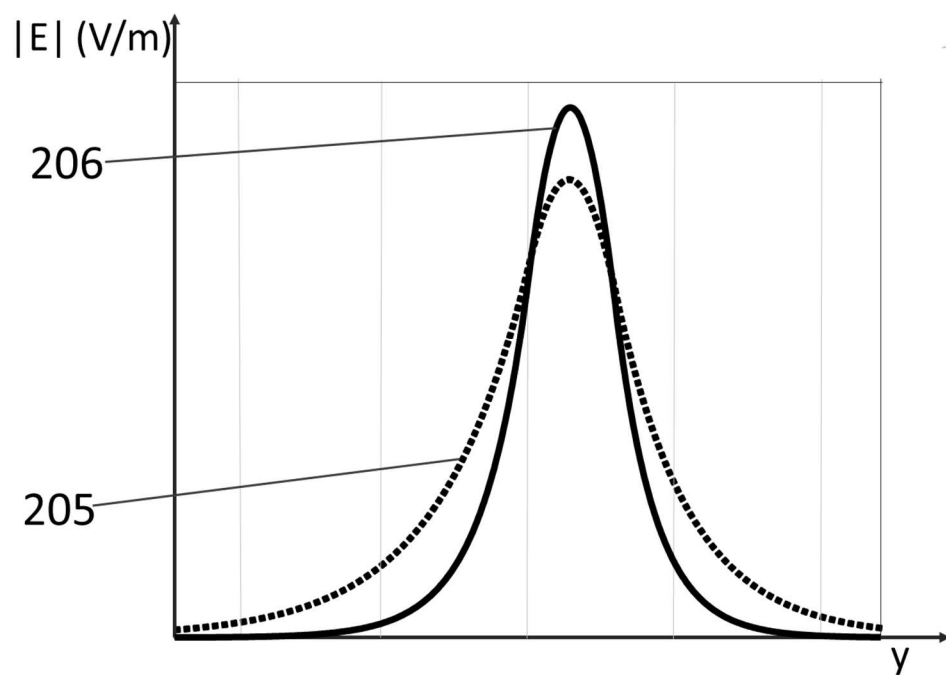


FIG. 2.b

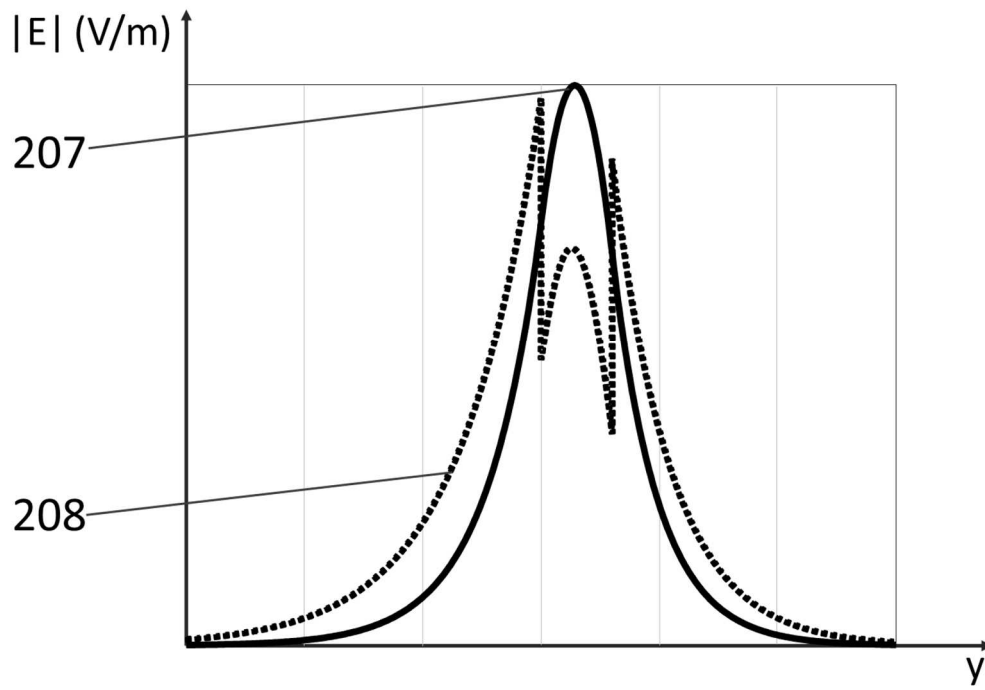


FIG. 2.c

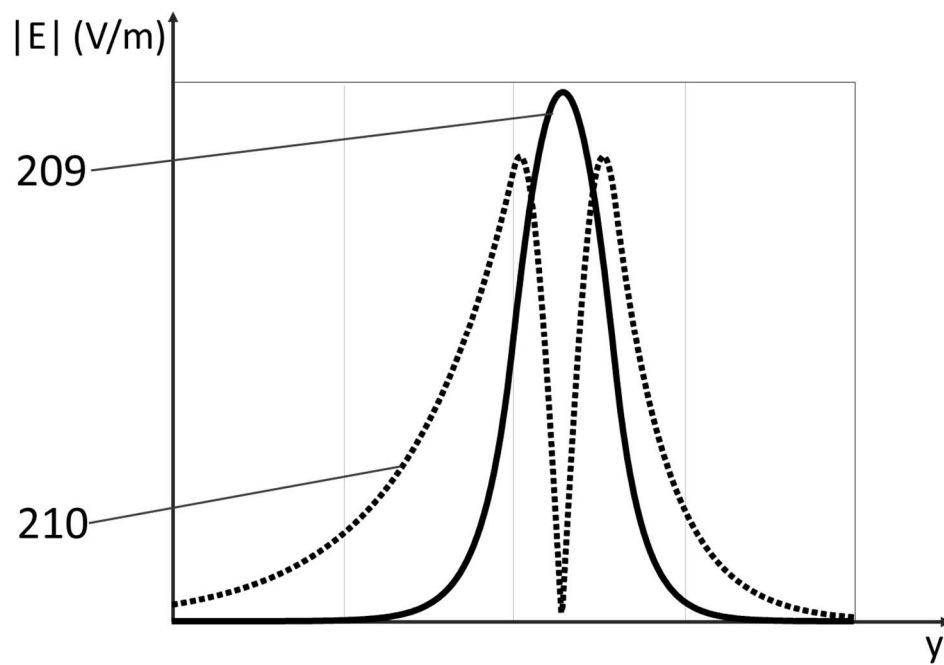


FIG. 2.d

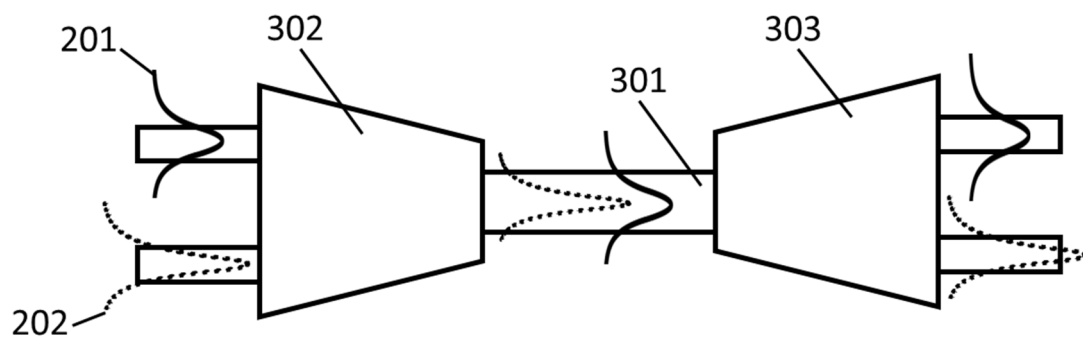


FIG. 3

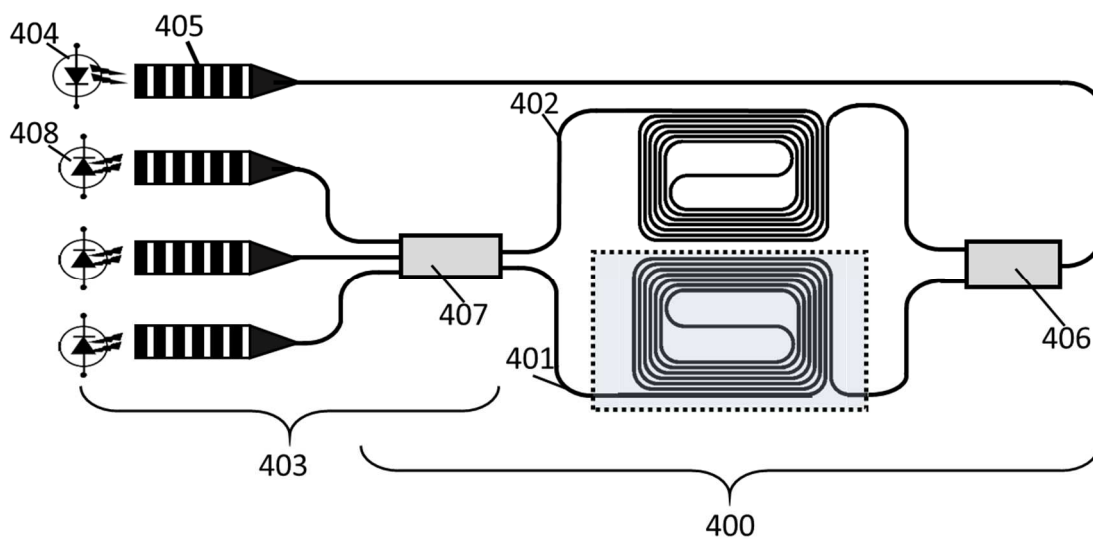


FIG. 4

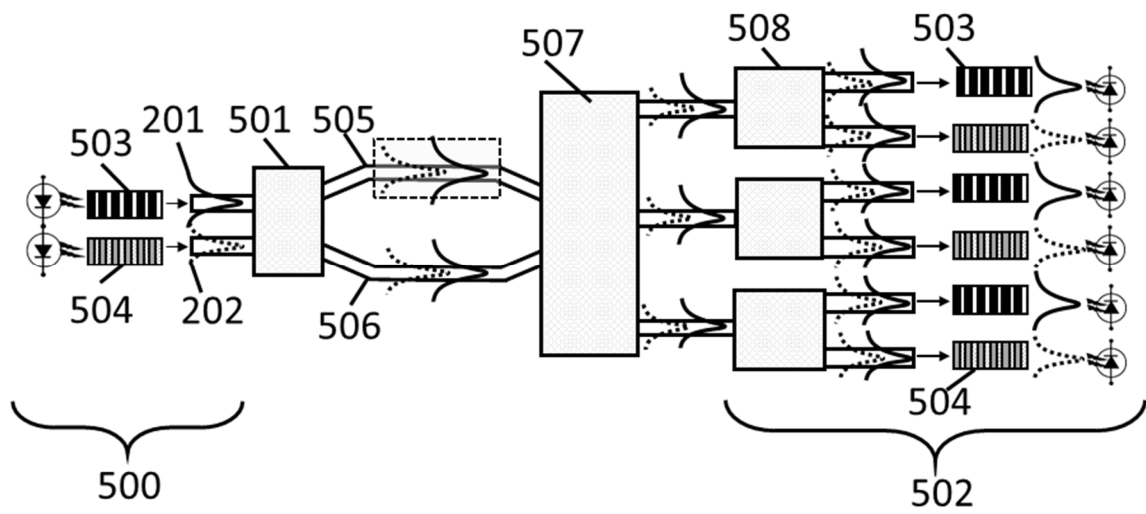


FIG. 5

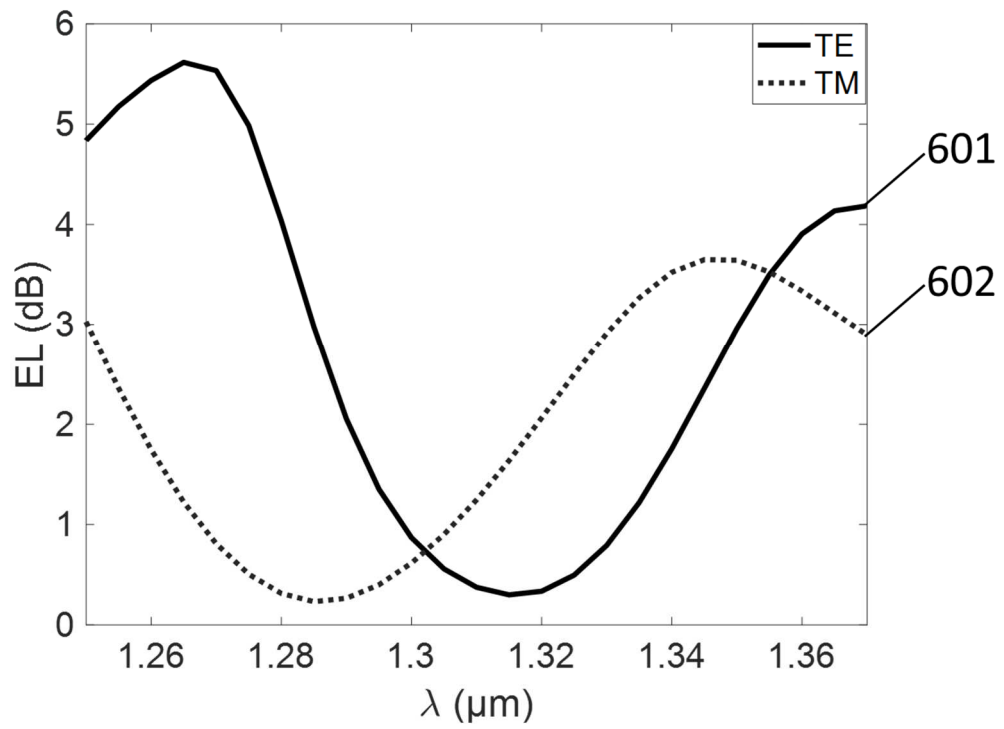


FIG. 6.a

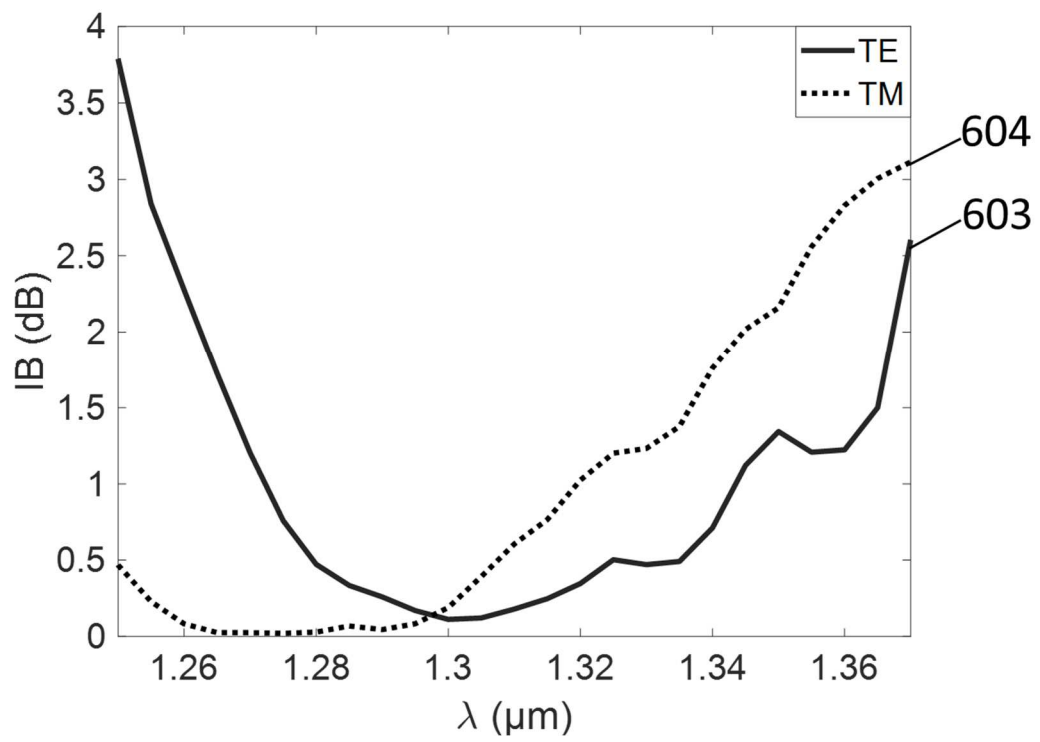
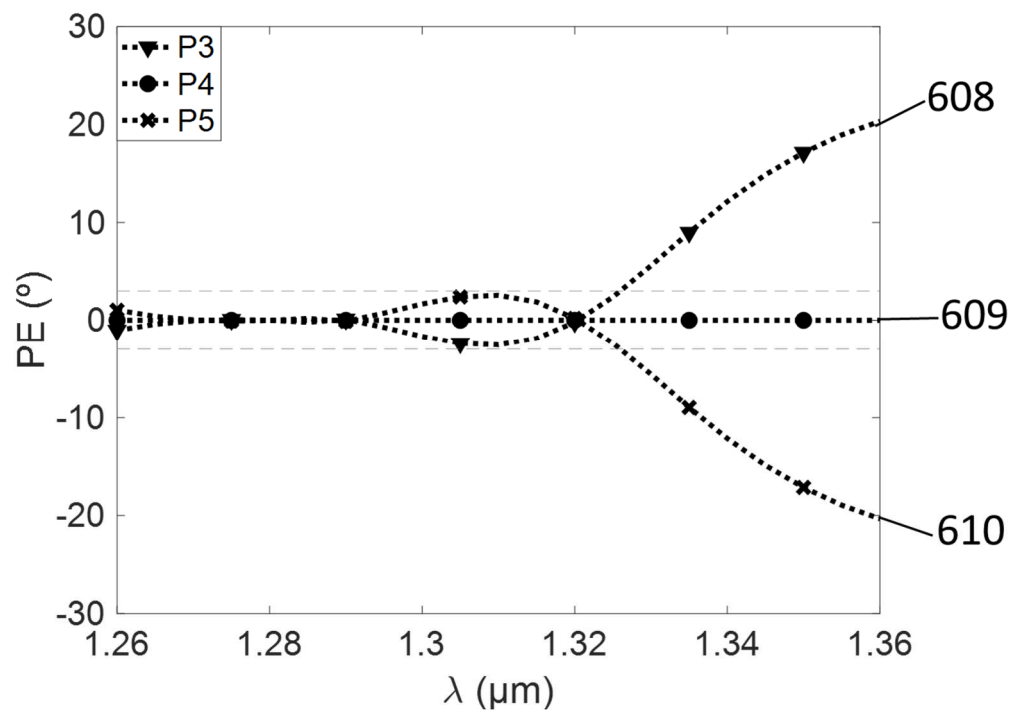
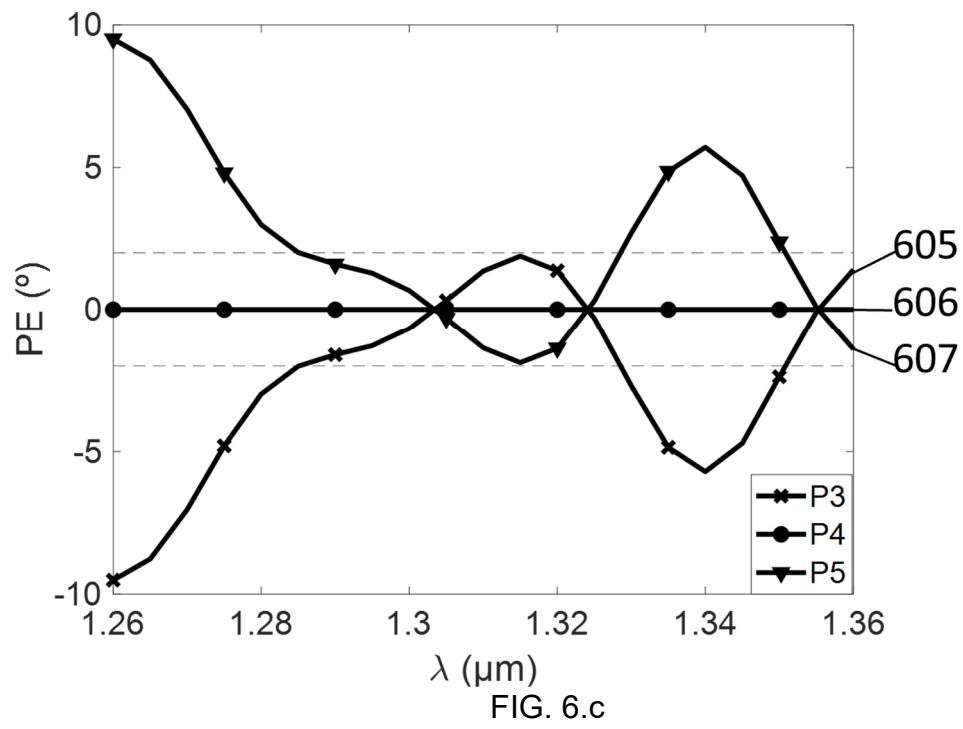


FIG. 6.b



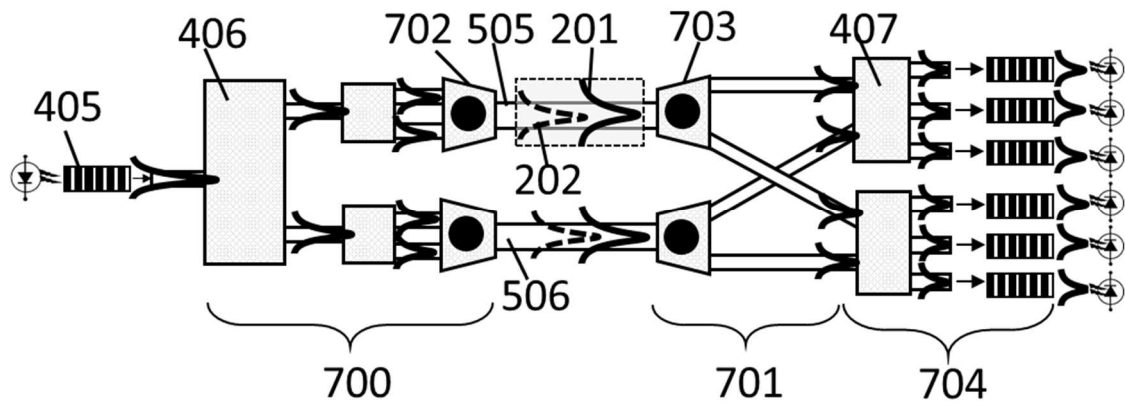


FIG. 7

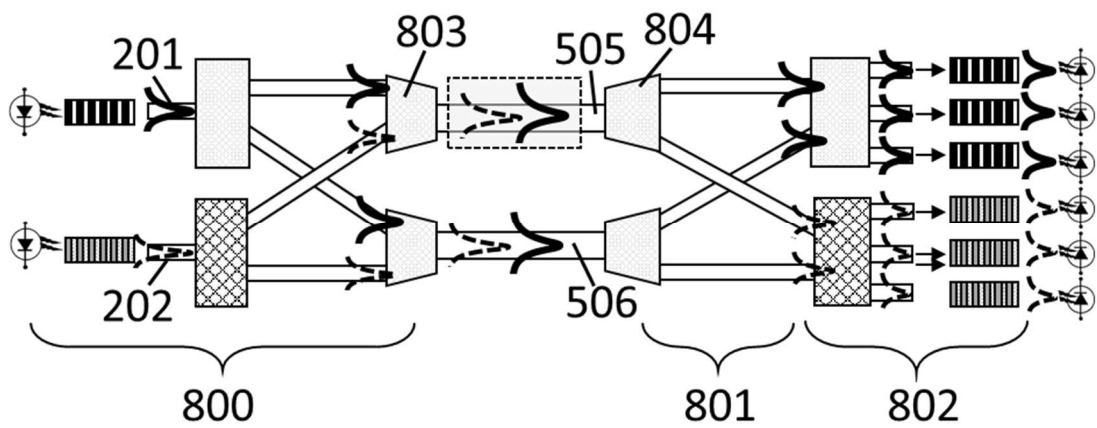


FIG. 8



- ②① N.º solicitud: 202230993
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.11.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: **G01N21/45** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2018150205 A1 (ARISTOTLE UNIV OF THESSALONIKI RESEARCH COMMITTEE E L K E et al.) 23/08/2018; resumen, páginas 4, 5, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 21; figuras 1, 10.	1-23
A	JHONATTAN C. RAMIREZ, et al.: "Current Trends in Photonic Biosensors: Advances towards Multiplexed Integration". 30/09/2022 [en línea][recuperado el 03/08/2023]. Recuperado de Internet <URL: https://www.mdpi.com/2227-9040/10/10/398 >, <DOI: 10.3390/chemosensors10100398>. Todo el documento.	1-23
A	PANAGIOTA, PETROU et al.: "Monolithically Integrated Label-Free Optical Immunosensors". 15/02/2022 [en línea] [recuperado el 03/08/2023]. Recuperado de Internet <URL: https://www.mdpi.com/2673-4591/16/1/11 >, <DOI: 10.3390/IECB2022-12283>. Todo el documento.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
03.08.2023

Examinador
F. J. Domínguez Gómez

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

WPI, EPODOC, NPL