

Estudio comparativo de biosensores coherentes basados en estructuras interferométricas y resonantes

Comparative study of interferometric and resonant coherent biosensors

I. Molina-Fernández (1,2), Jonas Leuermann (1,2), A. Ortega-Moñux (1,2), J.G Wangüemert-Pérez (1,2), Robert Halir (1,2)

1. Departamento de Ingeniería de Comunicaciones, ETSI Telecomunicación, Universidad de Málaga, Campus de Teatinos s/n. 29071 Málaga, Spain
2. Centro de Nanobiomedicina y Biotecnología, Parque Tecnológico de Andalucía. 29590 Malaga, Spain

Persona de contacto: (imf@ic.uma.es).

RESUMEN:

La gran mayoría de los biosensores fotónicos de campo evanescente se basan en arquitecturas interferométricas o resonantes. La determinación analítica del límite de detección (LOD) alcanzable con estas arquitecturas es muy importante. Sin embargo, hasta donde los autores conocen, no existe un marco común que permita establecer una comparación justa entre ambas alternativas en términos de su LOD intrínseca. En este artículo desarrollaremos un modelo sistémico para biosensores fotónicos, que incluye las posibles pérdidas ópticas y el ruido térmico, a partir de las cuales se puede comparar el LOD intrínseco de ambas arquitecturas. Los resultados obtenidos muestran que la arquitectura interferométrica debe ser la opción preferente para todos aquellos casos en los que la cantidad disponible de analito no es un recurso limitado

Palabras clave: Biosensores fotónicos, biosensores resonantes, biosensores interferométricos, óptica integrada

ABSTRACT:

Usually evanescent field photonic biosensors rely on interferometric or resonant architectures. Determining the limit of detection (LOD) of these architectures is of fundamental importance. However, up to the authors knowledge, it does not exist a common framework which allows establishing a fair comparison between both alternatives in terms of their intrinsic LOD. In this paper we will develop a system model for photonic biosensor, including the possible optical losses and the thermal noise, from which the intrinsic LOD of both sensor architectures can be compared. The obtained results show that interferometric sensor should be the choice for all those cases in which the available amount of analyte is not a limited resource.

Key words: Photonic biosensors, resonant biosensors, interferometric biosensors, integrated optics

1.- Introducción

Los biosensores fotónicos son capaces de detectar pequeñas cantidades de biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades. Además son capaces de monitorizar

sus reacciones en tiempo real y sin un etiquetado previo de los biomarcadores. Por su pequeño tamaño y sencillez de operación, también se les considera candidatos prometedores para el desarrollo de dispositivos para situar en consultas médicas ('point of care')

[1]. Para estas aplicaciones, no solo es importante que el 'chip' desechable sea de bajo coste, sino que también es importante reducir el coste y la complejidad de los sistemas de lectura e interrogación. En estas aplicaciones, el volumen disponible de analito (sangre, urea,...) no es limitante, es decir, es más que suficiente para rellenar todo el sistema microfluidico del sensor. En este sentido el analito se puede considerar como un recurso ilimitado.

La mayoría de los biosensores existentes utilizan dos arquitecturas de lectura diferentes: interferométrica y resonante [2]. Aunque existe una idea generalizada de que se requieren estructuras resonantes de alto Q para obtener dispositivos con LOD ultra bajos [3], sin embargo, hasta donde los autores conocen, los mejores LOD han sido obtenidos con dispositivos interferométricos que muestran límites de detección récord en el orden de 10^{-8} RIU para detección volumétrica y por debajo de $0,01$ pg mm⁻² para detección superficial [1].

Una de las razones por las que existe cierta controversia con respecto a qué arquitectura de detección ofrece el mejor LOD es que no existe un marco teórico común y simple en el que ambas arquitecturas puedan compararse de manera justa.

El LOD de los sensores resonantes se ha estudiado teóricamente en [4] que es una referencia muy citada. En este trabajo se utilizó una metodología simple, basada en un método de búsqueda de picos, para determinar la posición de la resonancia de longitud de onda, lo que lleva a los autores a la conclusión de que "*.. having a high Q-factor is advantageous in reducing the spectral noise of the sensor.*". Estos resultados han tenido un gran impacto en la comunidad de investigación de biosensores al fortalecer la idea de que un resonador de alto Q es el camino natural hacia un sensor de LOD bajo. El LOD de los sensores interferométricos se ha estudiado teóricamente en [3] [5] [6] donde se concluye que, contrariamente a la opinión generalizada de que una Q alta es beneficiosa para LOD, existen una gama intermedia de factores de calidad Q que ofrecen el LOD más bajo.

En este trabajo se desarrolla un modelo teórico que permite comparar el LOD intrínseco de biosensores fotónicos interferométricos y resonantes. El modelo se basa en la utilización de una nueva técnica de lectura coherente [7] heredada del campo de las comunicaciones ópticas [8] que ha mostrado buenos resultados experimentales [9] pues evita algunos de los inconvenientes de los biosensores interferométricos como el desvanecimiento y la ambigüedad direccional. El modelo tiene en cuenta las pérdidas ópticas y el ruido electrónico existente en cualquier sistema real. De esta manera se posibilita, por primera vez, la realización de una comparativa justa entre el LOD intrínseco de los sensores interferométricos y resonantes que esperamos que permita eliminar la controversia existente.

2.- Fundamentos de los biosensores fotónicos de campo evanescente

En los biosensores fotónicos de campo evanescente, la interacción luz-materia tiene lugar a lo largo de una guía de ondas dieléctrica. El modo óptico que se propaga se extiende fuera del núcleo de la guía de onda y muestra una cola evanescente que impregna los medios circundantes. La interacción luz-materia tiene lugar en el exterior del núcleo de la guía de ondas a través de este campo evanescente. Esta interacción perturba ligeramente el índice efectivo (n_s) del modo o, en otras palabras, cambia la fase de la onda que viaja por la guía.

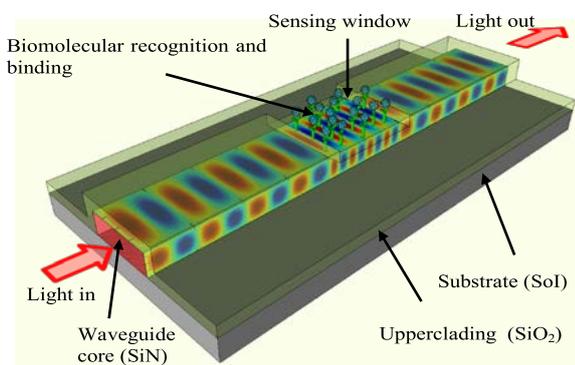


Fig. 1: Biosensor fotónico de campo evanescente

Esto se ha ilustrado en la Fig. 1 para un biosensor típico en tecnología SiN. El núcleo de la guía de ondas de SiN, depositado sobre

una oblea de silicio, se define mediante técnicas litográficas. El circuito se recubre con un revestimiento de SiO₂, sobre el que se abre una ventana de detección donde se produce el sensado. En esa ventana, se aplica una técnica de funcionalización para depositar biorreceptores adecuados sobre la superficie de la guía. Cuando una muestra del analito fluye a través de un canal microfluídico (no mostrado en la figura) y se pone en contacto con la superficie funcionalizada de la guía de ondas, se produce la unión molecular. La interacción de estas moléculas con la cola evanescente del campo de modo cambia su índice efectivo y, por lo tanto, su longitud de onda. Se define la sensibilidad de la guía S_{wg} como:

$$S_{wg} = \frac{\partial n_s}{\partial \Gamma} \quad (1)$$

donde Γ es el parámetro físico que induce el cambio de índice. Desafortunadamente, el índice efectivo de una guía de ondas no es una cantidad medible directamente, por lo que para que sea útil, las variaciones efectivas del índice de la guía de ondas de detección deben mapearse a una cantidad medible. Habitualmente dicho mapeo se realiza a través de una arquitectura de detección fotónica que hace uso de fotodetectores, por lo que la cantidad finalmente medible es una fotocorriente i . Se define así la sensibilidad total del sensor S como:

$$S = \left| \frac{\partial i}{\partial \Gamma} \right| = \left| \frac{\partial i}{\partial n_s} \right| \frac{\partial n_s}{\partial \Gamma} = S_a S_{wg} \quad (2)$$

donde S_a es la sensibilidad de la arquitectura de medida (interferométrica o resonante) y S_{wg} es la sensibilidad de la guía.

La fotocorriente detectada se verá contaminada por cierto nivel de ruido con desviación típica σ . En este estudio supondremos que el ruido proviene exclusivamente del ruido térmico en el amplificador de transimpedancia (TIA, trans-impedance amplifier). En [10] se han abordado las limitaciones debidas a otros factores de ruido (shot, ruido de fase y amplitud del laser), pero las conclusiones son similares a las que se pueden extraer con el ruido térmico exclusivamente. El límite de detección (LOD, 'limit of detection') definido como el mínimo cambio detectable de Γ , se puede calcular mediante [4]

$$LOD = \Delta \Gamma_{min} = \frac{3\sigma}{S} \quad (3)$$

3.- Arquitectura interferométrica con lectura coherente

Una de las arquitecturas más usadas para la lectura de los biosensores fotónicos es la arquitectura interferométrica convencional mostrada en la Fig. 2.a.

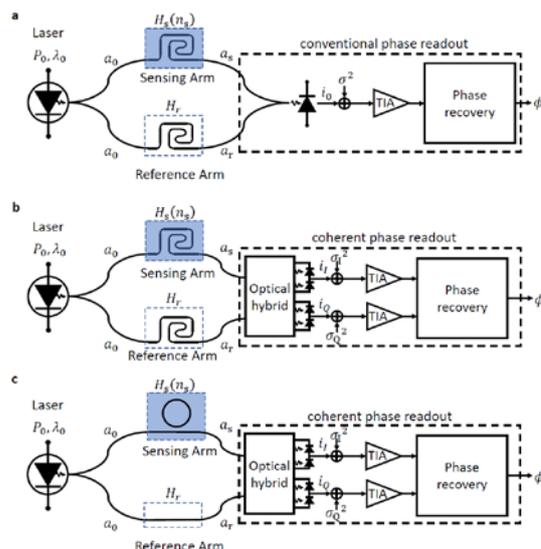


Fig. 2: Arquitecturas de sensado. a) Interferométrica convencional, b) Interferométrica con lectura coherente, c) Resonante con lectura coherente

En esta configuración, se utiliza un interferómetro de Mach Zehnder con brazos de referencia y de sensado con la misma longitud L , excitado por un laser de longitud de onda fija λ_0 y potencia P_0 . Las señales ópticas a la salida de dichos brazos son, respectivamente

$$a_r = \sqrt{\frac{P_0}{2}} e^{j \frac{2\pi}{\lambda_0} n_r L} \quad (4)$$

$$a_s(n_s) = \sqrt{\frac{P_0}{2}} e^{-\alpha L} e^{j \frac{2\pi}{\lambda_0} n_s L} \quad (5)$$

donde α es la constante de atenuación de la guía de sensado debida a las pérdidas en el medio acuoso en el que se encuentra el analito. La fotocorriente en el detector se puede calcular como

$$i_0 = R |a_r/\sqrt{2} + a_s/\sqrt{2}|^2 = R P_0 \left(1 + e^{-2\alpha L} + 2e^{-\alpha L} \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda_0}(n_s - n_r)L\right) \right) \quad (6)$$

donde R es la responsividad del fotodiodo. Se observa que la respuesta es cosenoidal y presenta los conocidos problemas de ambigüedad y 'fading'. La sensibilidad máxima de la arquitectura se obtiene en el punto de cuadratura y vale

$$S_a^{int} = RP_0\pi L e^{-\alpha L}/\lambda_0 \quad (7)$$

El ruido térmico a la salida del fotodetector se puede calcular, como

$$\sigma = \eta_{TIA}\sqrt{B_l} \quad (8)$$

donde, η_{TIA} es la densidad espectral de ruido de fotocorriente debida al amplificador de transimpedancia y B_l es el ancho de banda del filtro en recepción. Por tanto el mínimo LOD del interferómetro convencional es

$$LOD^{interf} = \frac{3\lambda_0\eta_{TIA}\sqrt{B_l}}{\pi S_{wg}RP_0L e^{-\alpha L}} \quad (9)$$

Para solventar los problemas de incertidumbre y 'fading' de la arquitectura interferométrica convencional, se propone utilizar un esquema de lectura coherente basado en la utilización de un dispositivo de interferencia multimodal (MMI, 'multimode interference coupler') 2x4 o 2x3 [7]. La Fig. 2.b. muestra la arquitectura interferométrica con lectura coherente, donde se observa que el combinador y fotodetector del esquema convencional han sido sustituidos por un MMI 2x4 y dos fotodetectores que proveen las fotocorrientes en fase i_l y cuadratura i_q . A partir de ellas, se define la fotocorriente compleja $i_c = i_l + ji_q$ que se puede calcular [8] como

$$i_c = Ra_s a_r^* = \frac{RP_0}{2} e^{-\alpha L} e^{j\frac{2\pi}{\lambda_0}(n_s - n_r)L} \quad (10)$$

Utilizando la información de la fotocorriente compleja, el proceso de detección se puede ilustrar como se ve en la Fig. 3. En esta figura los vectores azules muestran las fotocorrientes complejas sin y con analito. El vector rojo Δi_c muestra el desplazamiento de la fotocorriente compleja debido a la presencia del analito. Los círculos representan la región de incertidumbre debida al ruido a la salida de los fotodetectores. De esta figura es fácil observar que el LOD corresponderá al movimiento en el plano complejo

$$|\Delta i_c| = \left| \frac{\partial i}{\partial n_s} \Delta n_s \right| = 3\sigma \quad (11)$$

y que por tanto las expresiones (2) y (3) pueden ser empleadas también. Derivando (10) es posible comprobar que la sensibilidad de la arquitectura interferométrica con lectura coherente es idéntica a la de la arquitectura convencional. De la misma forma, es obvio que el ruido en cada uno de los canales I y Q van a ser idénticas entre si e iguales a los obtenidos para la arquitectura convencional (8). De todo ello se deduce que el LOD del sistema con lectura coherente es idéntico al del sistema convencional. Por tanto, el sistema de lectura coherente ha eliminado los problemas asociados al 'fading' e incertidumbre, sin detrimento en el límite de detección.

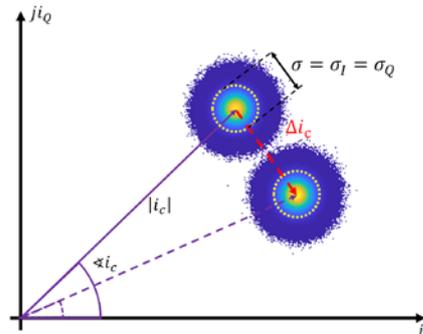


Fig. 3: Representación gráfica del proceso de detección en el plano complejo.

La expresión (9) muestra que existe una longitud óptima de los sensores interferométricos $L_{opt} = 1/\alpha$ que minimiza el LOD $LOD_{min}^{interf} = 2.6\alpha\lambda_0\eta_{TIA}\sqrt{B_l}/S_{wg}RP_0$.

La Fig. 4 muestra el LOD (9) de un sensor interferométrico típico realizado en una plataforma de silicio sobre aislante en el que se ha supuesto un medio acuoso con pérdidas en la cubierta, para los siguientes valores típicos: $R = 1 A/W$, $P = 0.05 mW$, $\lambda_0 = 1.55 \mu m$, $S_{wg} = 0.8 RIU/RIU$, $\alpha = 480 m^{-1}$, $\eta_{TIA} = 3 pA/\sqrt{Hz}$, $B_l = 100 Hz$.

Para este caso la longitud óptima del sensor es de tan solo $L_{opt} \approx 2mm$ por lo que los brazos pueden realizarse mediante espirales en el 'chip', y el valor mínimo de LOD es $LOD_{min}^{int} \approx 10^{-9}$. Otra de las cosas interesantes de la expresión (9) es que pone de manifiesto que el LOD es prácticamente insensible a variaciones de la longitud de onda, es decir que la incertidumbre de longitud de onda del laser (y por tanto también su ruido

de fase) tiene un impacto prácticamente nulo en el LOD. Este hecho es importante si se desea usar un sistema de lectura de bajo coste que no requiera un gran control sobre la estabilidad del laser.

3.- Arquitectura resonante con lectura coherente

Una de las ventajas que presenta el enfoque de lectura coherente propuesto es que permite incluir, dentro del mismo esquema de de-

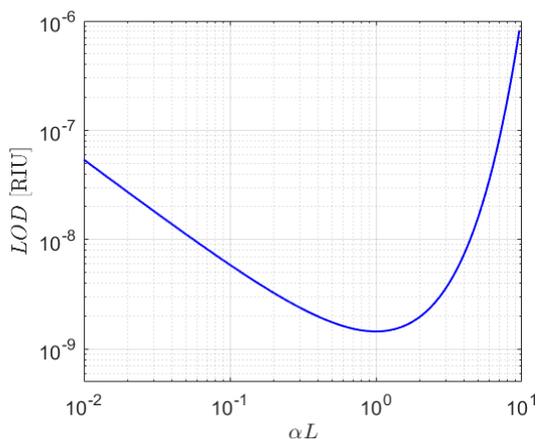


Fig. 4: Límite de detección para la arquitectura interferométrica coherente en función de la longitud del sensor

tección, estructuras de sensado resonante. De esta manera, es posible comparar en estrictas condiciones de igualdad (mismas fuentes de ruido), las posibles ventajas de cada arquitectura. En la Fig. 2.c. se muestra un sensor basado en un anillo resonante de longitud L con lectura coherente. En este caso, la onda a la salida del brazo resonante es

$$a_s(n_s) = \sqrt{\frac{P_0}{2}} e^{-j\phi} \frac{e^{-\alpha L} - t e^{-j\phi}}{1 - e^{-\alpha L} t e^{j\phi}} \quad (12)$$

donde $\phi = 2\pi n_s L / \lambda_0$ y t es el coeficiente de transmisión del acoplo al resonador. Aplicando las mismas expresiones (8) (10) para este caso, es posible obtener el LOD del sistema resonante

$$LOD^{reson} = LOD^{int} \frac{|1 - t e^{j\phi - \alpha L}|^2}{1 - t^2} \quad (13)$$

En esta expresión se observa que el límite de detección depende fuertemente de la longitud de onda a través de ϕ y más específicamente, se observa que el LOD se minimiza trabajando en la frecuencia de resonancia ($\phi = 0$) y

bajo acoplo crítico ($t = e^{-\alpha L}$). La Fig. 5 muestra el LOD del sensor resonante en función del coeficiente de transmisión t y las pérdidas por vuelta (αL) del resonador cuando se trabaja a la frecuencia de resonancia.

Nótese que, en esta figura, la LOD del sistema interferométrico corresponde a la situación $t = 0$, por lo que esta figura permite comparar fácilmente las prestaciones de los sensores resonantes e interferométricos.

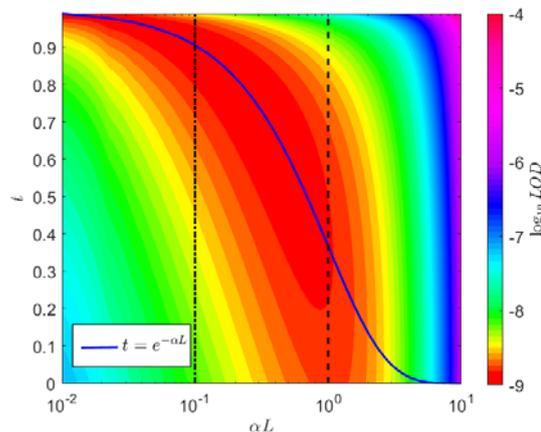


Fig. 5: Límite de detección para la arquitectura resonante con lectura coherente

Derivando la expresión (13), es fácil ver que la mínima LOD del sensor resonante es $LOD_{min}^{res} = 1.9\alpha\lambda_0\eta_{TIA}\sqrt{B_i}/S_{wg}RP_0$, por lo que, en el mejor de los casos, el LOD del sensor resonante solo mejora en un factor de 1.4 respecto al LOD que es posible obtener con un sensor interferométrico.

4.- Conclusiones

Se ha presentado un estudio que permite comparar fácilmente las prestaciones de los sensores resonantes e interferométricos bajo los mismos supuestos. Se concluye que:

Los sensores interferométricos son sencillos y muy poco dependientes de la longitud de onda del laser, por lo que el efecto del ruido de fase sobre ellos será mínimo.

Para los valores típicos de la plataforma de silicio sobre aislante, los sensores interferométricos óptimos se consiguen con longitudes del orden de los milímetros que pueden ser conseguidos fácilmente mediante espirales compactas.

Los sensores resonantes ofrecen sus mejores prestaciones con acoplamiento crítico

Elegir sensores fuertemente resonantes (cuyas pérdidas por vuelta sean muy pequeñas $\alpha L \ll 1$) hace que el LOD sea extremadamente sensible a errores en el factor de acoplamiento al anillo, y por tanto, muy sensibles a errores de fabricación.

Los sensores fuertemente resonantes muestran, según la eq. (13), una fuerte dependencia con la longitud de onda, y, por tanto, sufrirán más el efecto del ruido de fase de la fuente.

La escasa mejora de LOD que es posible obtener con un sensor resonante difícilmente justifica su empleo en aquellas situaciones en las que es posible alojar en el chip espirales de longitud óptima $L_{opt} = 1/\alpha$ y la cantidad de analito no está limitada.

De todo ello se deduce que los sensores resonantes solo deben ser elegidos en aquellos casos en los que no sea posible incorporar en el chip espirales de la longitud óptima. En ese caso, debe elegirse la máxima longitud de la espiral posible, lo que minimiza la fuerza de la resonancia necesaria para alcanzar el punto óptimo de LOD y, según la fig. 5, permite tener sensores poco resonantes que no van a ser excesivamente sensibles ante errores de fabricación y ante variaciones de la longitud de onda del láser.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto TEC2016-80718-R del Ministerio de Economía y Competitividad (cofinanciado FEDER) y por la acción Marie Skłodowska-Curie 713721.

Referencias

- [1] A. B. González-Guerrero, et al, "Trends in photonic lab-on-chip interferometric biosensors for point-of-care diagnostics" *Anal. Methods* 8, 8380–8394 (2016).
- [2] A. Fernández Gavela, et al, "Last advances in silicon-based optical biosensors" *Sensors* 16, 285 (2016)
- [3] L. Gounaridis et al, "New set of design rules for resonant refractive index sensors enabled by FFT based processing of the measurement data" *Opt. Express* 24, 7611–7632
- [4] X. Fan et al, "Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review" *Anal. Chim. Acta* 620, 8–26 (2008)
- [5] K. Misiakos, et al, "Broad-band mach-zehnder interferometers as high performance refractive index sensors: Theory and monolithic implementation" *Opt. Express* 22, 8856–8870
- [6] L. Gounaridis, et al, "High performance refractive index sensor based on low q -factor ring resonators and FFT processing of wavelength scanning data" *Opt. Express* 25, 7483–7495 (2017)
- [7] R. Halir, et al, "Direct and sensitive phase readout for integrated waveguide sensors" *IEEE Photon. J.* 5, 6800906 (2013)
- [8] P. J. Reyes-Iglesias et al, "High-performance monolithically integrated 120° downconverter with relaxed hardware constraints" *Opt. Express* 20, 5725-5741 (2012)
- [9] R. J. van Greulik et al, "Refractive index sensing using a three-port interferometer and comparison with ring resonators" *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 23, 433–439 (2017).
- [10] I. Molina-Fernández et al., "Fundamental limit of detection of photonic biosensors with coherent phase read-out" *Opt. Express* 27, 12616-12629 (2019).