

Biosensor fotónico integrado con capacidad de discriminación por capas

Ana Sánchez Ramírez⁽¹⁾⁽²⁾, J. Gonzalo Wangüemert Pérez⁽¹⁾⁽²⁾, José de Oliva Rubio⁽¹⁾⁽²⁾, José Manuel Luque González⁽¹⁾, Rafael Godoy Rubio⁽¹⁾, Alejandro Ortega Moñux⁽¹⁾⁽²⁾, Robert Halir⁽¹⁾⁽²⁾, Jonas Leuermann⁽³⁾, Iñigo Molina Fernández⁽¹⁾⁽²⁾
{asr, gonzalo, oliva, jmlg, faligr, aom}@ic.uma.es; rhalir@uma.es; jleuermann@bioherent.com; imolina@uma.es

⁽¹⁾ Telecommunication Research Institute (TELMA), Universidad de Málaga, CEI Andalucía TECH, E.T.S.I. Telecomunicación, 29010 Málaga, Spain

⁽²⁾ IBIMA Plataforma BIONAND, Parque Tecnológico de Andalucía, 29590, Málaga, España

⁽³⁾ BIOHERENT, S.L., Calle Severo Ochoa, 34, 29590, Málaga, España

Abstract- Photonic integrated biosensors have emerged as a highly attractive alternative for biomarker detection in applications ranging from clinical diagnosis to food quality monitoring. Detecting specific target and differentiating them from interfering background effects is a crucial but challenging task nowadays. In this work, a complete system based on a dual polarization Mach-Zehnder interferometer with coherent detection is proposed to identify refractive index changes from different layers above the waveguide surface, herein, improving sensor specificity. To achieve this, a mathematical model is developed based on performing simultaneous measurements with two different polarization states. Simulation results show values of the limit of detection for each layer comparable to those reported in the state of the art.

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de biosensores fotónicos integrados ha experimentado un gran auge, permitiendo la detección de moléculas de forma rápida y fiable mediante dispositivos de bajo coste con tiempos de respuesta reducidos. El funcionamiento de la mayoría de los biosensores fotónicos se basa en el principio de sensado por campo evanescente. Este consiste en aprovechar la parte del modo guiado que viaja por fuera de la guía para detectar las variaciones del índice de la cubierta que se producen cuando el biomarcador a detectar (analito), que se encuentra disuelto en la muestra y fluye por un sistema microfluídico sobre la guía, se adhiere a los biorreceptores previamente depositados en su superficie. Estas variaciones de índice de refracción se traducen en variaciones del índice efectivo del modo que se propaga por la guía de onda y estas últimas, mediante la arquitectura empleada, en variaciones de fotocorriente [1].

Una propiedad deseable de los biosensores es su especificidad, es decir, que las variaciones de índice de refracción se deban únicamente a la presencia de analito en la muestra, pero esto no ocurre en la práctica. Aunque la especificidad de un biosensor viene determinada principalmente por la afinidad entre el biomarcador y el biorreceptor, existen diversas técnicas que permiten mejorarla, como el uso de canales de referencia para cancelar efectos interferentes en la medida o las técnicas de bloqueo para reducir las uniones no específicas. Sin embargo, es recomendable combinar estos métodos con otros puramente ópticos ya que, aun aplicando estas técnicas, cualquier cambio de índice de refracción que tenga lugar dentro del campo evanescente afecta a la señal medida y puede provocar una detección errónea [2].

En [3] se propone un sensor diferencial, de forma que ajustando los campos evanescentes de dos modos con distinta polarización es posible hacerlo insensible a una capa de 20-30 nm desde la superficie. Otras alternativas realizan más de una medida empleando varias longitudes de onda sobre la misma guía de onda física [2], [4]. Estas soluciones presentan dos inconvenientes principales. Por un lado, la multiplexación y demultiplexación de los distintos modos empleados se realizan fuera del chip, lo cual resulta en un dispositivo muy voluminoso y aumenta la complejidad práctica del sistema. Por otro lado, los sistemas de lectura no-coherente presentan los problemas de ambigüedad de fase y desvanecimiento en la sensibilidad, típicos de los sistemas interferométricos [5].

Para solventarlo, en este trabajo se propone un biosensor fotónico integrado que utiliza una arquitectura de Mach-Zehnder (MZI) con lectura coherente diseñado para operar simultáneamente con las polarizaciones TE y TM, dotándolo de capacidad para discriminar dos capas. Este enfoque combina la robustez y simplicidad de los sistemas interferométricos con la lectura sin ambigüedad del esquema coherente, lo cual facilita notablemente su implementación práctica. El método aquí presentado no pretende sustituir las técnicas químicas típicamente empleadas para reducir el efecto de las uniones no específicas, sino que debe emplearse de forma complementaria a los anteriores para mejorar la especificidad del sensor.

El resto del trabajo presenta la siguiente estructura. En la sección II se presenta un análisis sistémico que permite obtener el límite de detección de cada capa en el sistema de sensado propuesto. En la sección III se presenta la arquitectura de sensado empleada. En la sección IV se muestran resultados de límite de detección obtenidos en simulación y se comentan los aspectos más relevantes para el diseño físico de cada uno de los componentes del sistema. Estos diseños se han realizado sobre una plataforma de nitruro de silicio utilizando una longitud de onda de trabajo de 1310 nm. En la sección V se comparan los resultados simulados con algunas medidas experimentales preliminares y, finalmente, en la sección VI se exponen las principales conclusiones extraídas del trabajo.

II. ANÁLISIS SISTÉMICO DE SENSORES INTERFEROMÉTRICOS CON LECTURA COHERENTE Y CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE CAPAS

La Fig. 1 muestra la representación esquemática de dos sensores interferométricos con esquema de lectura coherente. El primero de ellos (Fig. 1.a.) representa un sistema

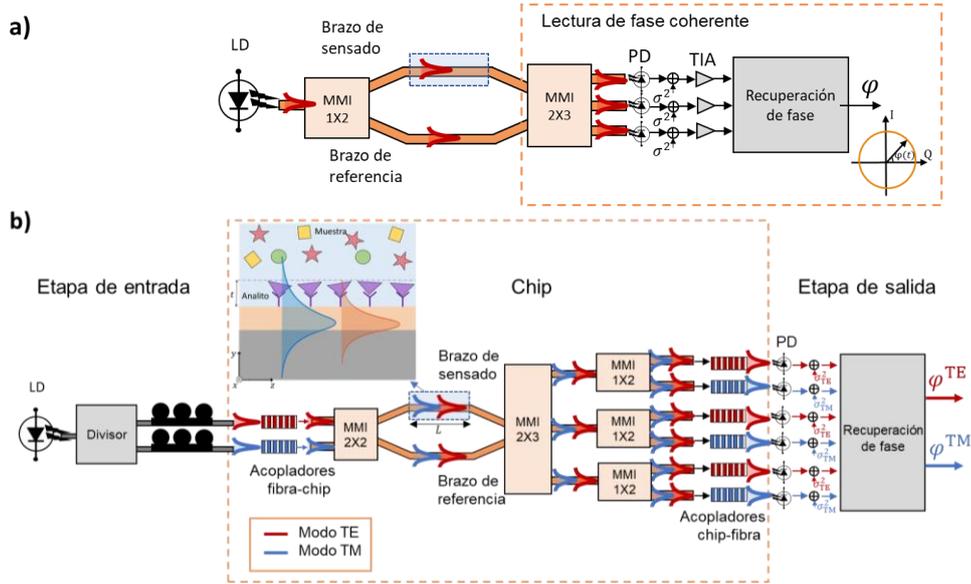


Fig. 1. Sistemas de sensado basados en un interferómetro de Mach-Zehnder con lectura coherente. a) Únicamente permite la realización de una medida, por lo que no presenta capacidad de discriminación de capas y b) Permite la propagación de varios modos y la realización de distintas medidas simultáneas, dotando al sistema de capacidad de discriminación de capas.

convencional que únicamente admite una medida (por ejemplo, para la polarización TE), mientras que el segundo (Fig. 1.b.) permite realizar medidas para las dos polarizaciones en idénticas condiciones. Si se supone que la cubierta está dividida en N capas de grosores conocidos t_i , $i \in [1, N]$ y de índices de refracción incrementales desconocidos Δn_i , como se muestra en la Fig. 2, es posible calcular estos índices a partir de la observación de las variaciones de los índices efectivos de los diferentes modos, $\Delta n_{\text{eff}j}$, $j \in [1, N]$, empleando la expresión genérica:

$$\begin{bmatrix} \Delta n_1 \\ \vdots \\ \Delta n_N \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} s_{11} & \dots & s_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{N1} & \dots & s_{NN} \end{bmatrix}^{-1}}_{\bar{S}_{\text{wg}}^{-1}} \begin{bmatrix} \Delta n_{\text{eff}1} \\ \vdots \\ \Delta n_{\text{eff}N} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

donde $\bar{\Delta n}$ es un vector compuesto por las variaciones de índice de refracción que tienen lugar en cada área en que se divide la cubierta, $\bar{\Delta n}_{\text{eff}}$ es un vector compuesto por las variaciones de índice efectivo que experimenta cada modo y \bar{S}_{wg} recibe el nombre de matriz de sensibilidades. Cada uno de los elementos de esta matriz ($s_{j,i} = \frac{\partial n_{\text{eff}j}}{\partial n_i}$) se puede obtener de forma teórica aplicando el análisis perturbacional sobre la distribución de campo sin perturbar del modo j en cada capa i .

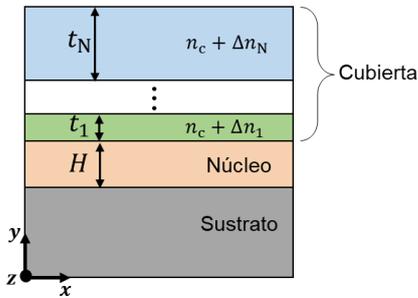


Fig. 2. Esquema de biosensor con N capas de grosor t_i , en cada una de las cuales existe una variación de índice de refracción Δn_i .

Para conocer las prestaciones que ofrece el sistema en cada capa se define un límite de detección (LOD) por capas, que indica la mínima variación de índice de refracción que el sensor puede resolver en cada capa de la cubierta y viene dado por [5]:

$$\text{LOD}|_{\text{Capa } i} = 3 \sqrt{\sum_{j=1}^N s_{\text{inv}ij}^2 \sigma_j^2}, \quad (2)$$

donde $s_{\text{inv}ij}^2$ representa el elemento de la fila i y la columna j de la inversa de la matriz de sensibilidades (\bar{S}_{wg}^{-1}) y σ_j es la desviación típica del ruido obtenido en la medida correspondiente al modo j . Cuando se consideran las contribuciones del ruido *shot* del fotodetector y del ruido térmico del amplificador, la desviación típica del ruido, σ_j se puede modelar matemáticamente como [5]:

$$\sigma_j = \frac{\sqrt{2\eta_{\text{TIA}}^2 + q\mathcal{R}P_0(1+e^{-2\alpha_j L})} \sqrt{B_l}}{S_{a,j} \sqrt{2}}, \quad (3)$$

donde η_{TIA} es la densidad de ruido de corriente de cada amplificador de transimpedancia referenciada a la entrada (en unidades de A/pHz), q es la carga del electrón, \mathcal{R} es la responsividad de cada fotodetector, P_0 es la potencia efectiva de entrada al sistema, L es la longitud del sensor, α es la constante de atenuación del campo eléctrico del modo j y B_l es el ancho de banda del filtro paso bajo del detector. Por otro lado, $S_{a,j}$ hace referencia a la sensibilidad de la arquitectura para el modo j y permite transformar las variaciones de índice efectivo en variaciones de fotocorriente. Para un sensor integrado en un sistema MZI con detección coherente, dicha sensibilidad viene dada por [5]:

$$S_{a,j} = \mathcal{R}P_0\pi L e^{-\alpha_j L} / \lambda_0, \quad (4)$$

donde λ_0 es la longitud de onda de trabajo.

Las expresiones introducidas en este apartado permiten obtener los valores de límite de detección de cada capa del sistema propuesto, así como distinguir las variaciones de índice de refracción que tiene lugar en cada una de ellas.

III. SENSOR INTERFEROMÉTRICO CON DIVERSIDAD DE POLARIZACIÓN

En este trabajo se propone un sistema de sensado que emplea dos polarizaciones diferentes. En la configuración propuesta, dichas polarizaciones se generan fuera del chip

mediante un divisor de potencia y un controlador de polarización para cada una de sus salidas, como se muestra en la Fig. 1.b. Para acoplar ambas polarizaciones al sistema se utilizan dos acopladores o *grating couplers* distintos, uno para cada polarización, y posteriormente se combinan mediante un MMI 2X2 de forma que ambas polarizaciones se propagan por los mismos caminos físicos e interactúan con la muestra. Al tener cada polarización una profundidad de penetración distinta en la cubierta, la información que se obtiene del sensado que cada una realiza es diferente, por lo que su combinación y posterior post-procesado permite dotar al sensor de la capacidad para discriminar lo que ocurre en dos capas. Dicha capacidad puede cuantificarse a través del LOD de cada una de ellas utilizando la Eq. (2). A diferencia de los sensores bimodales [1], en el que ambos modos viajan por una única guía sensante, en la configuración propuesta, existen dos caminos físicos distintos, uno para la señal de sensado y otro para la de referencia, y ambos modos viajan por las dos guías. Por tanto, el sensor propuesto es no-diferencial, mientras que los bimodales sí lo son [6]. Posteriormente, las señales que viajan por los brazos de sensado y de referencia se recombinan con un desfase relativo de 120° mediante un MMI 2x3 que dota al sistema de una detección coherente. Cada una de las salidas de este MMI se divide nuevamente en dos y cada una de estas es acoplada a una fibra óptica mediante un *grating coupler* que actúa como filtro, es decir, que permite el paso de una polarización (TE ó TM), pero rechaza su polarización ortogonal (TM ó TE). Por tanto, los *grating couplers* deben ser lo suficientemente selectivos para separar cada una de las polarizaciones y obtener las dos medidas independientes. En definitiva, para una polarización, el sistema debería proveer la misma medida con y sin la presencia del modo ortogonal. Una vez separadas las dos medidas con distinta polarización, se conecta cada una de las seis salidas del sistema a un fotodetector y se realiza el procesado que permite la discriminación de capas.

IV. DISEÑO FÍSICO

El sistema se ha diseñado para una plataforma de nitruro de silicio (Si_3N_4) proporcionada por CORNERSTONE [7]. En esta plataforma, los dispositivos están formados por una capa de nitruro de silicio de 300 nm de grosor sobre un BOX (SiO_2) de 3 μm . La longitud de onda de operación es de 1310 nm. Existen tres razones principales para la elección de dicha longitud de onda. En primer lugar, trabajar en la banda de comunicaciones simplifica la adquisición del equipamiento necesario, como fuentes láseres, detectores y otros componentes. En segundo lugar, se esperan mejores prestaciones que para los sensores que trabajan a 1550 nm, ya que las pérdidas inducidas por la absorción del agua son menores (52.5 dB/cm a 1550 nm frente a 6.6 dB/cm a 1310 nm), lo que supone una mejoría en la relación señal a ruido y, por tanto, en el límite de detección. Por último, dado que el sistema propuesto emplea ambas polarizaciones, al usar longitudes de onda menores, el campo está más confinado en el núcleo, lo cual reduce las pérdidas de fuga al sustrato. En esta sección se discute brevemente el diseño de los distintos elementos que componen el sistema.

A. Guía de sensado

La sección transversal de la guía de sensado se muestra esquemáticamente en la Fig. 3. El parámetro de diseño a elegir es el ancho de la guía (W). Para realizar dicha elección se ha

realizado una simulación electromagnética con HFSS [8] considerando que el biosensor va a discriminar una capa de 10 nm próxima a la superficie del resto de la cubierta. Por tanto, interesa minimizar el límite de detección en la capa de 10 nm. Para calcular dicho LOD se utilizan los parámetros del sistema mostrados en la Tabla I y las Eq. (2) y (3). En la Fig. 3 se muestra que este LOD no varía demasiado dentro del ancho monomodo de la guía y que entre $W=0.8 \mu\text{m}$ y $W=1 \mu\text{m}$ la curva se aplatina. Por ello, y para reducir las pérdidas de fuga al sustrato del modo TM, se elige $W=1 \mu\text{m}$.

TABLA I
PARÁMETROS DEL SISTEMA

P_0	\mathcal{R}	η_{TIA}	B_1
0.05 mW	1 A/W	3 pA/ $\sqrt{\text{Hz}}$	100 Hz

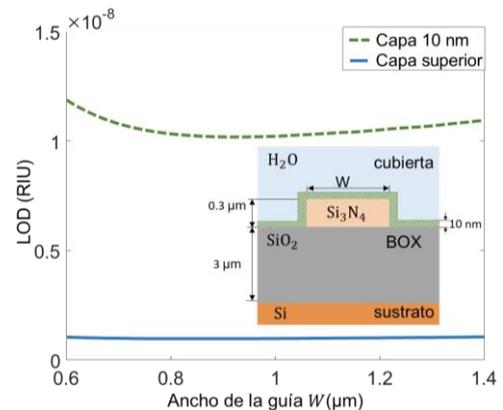


Fig. 3. Sección transversal de la guía de sensado y valores del límite de detección en cada capa en función de su ancho.

B. Acopladores fibra-chip (*grating couplers*)

Para el correcto funcionamiento del sistema debe diseñarse un *grating coupler* para cada polarización. Existen tres consideraciones importantes que se deben tener en cuenta en dicho diseño. En primer lugar, en estos sistemas de sensado suele emplearse un único array de fibras para todas las entradas y salidas, por lo que el ángulo de radiación de ambos diseños debe ser idéntico. En segundo lugar, dado que los *gratings* son distintos, la posición óptima de la fibra será distinta para cada uno de ellos. Para compensar este efecto, los *gratings* de distinta polarización se han dibujado en la máscara con un pequeño desalineamiento entre ellos. Por último, y de acuerdo con la Fig. 1.b., estos elementos son los que separan las distintas medidas realizadas actuando como filtros. Es decir, cada uno de ellos debe presentar un elevado rechazo a la polarización indeseada. Para el diseño de los *grating couplers* se ha utilizado el simulador electromagnético FEXEN [9], consiguiéndose que cada *grating* diseñado para acoplar el modo TE presente en simulación una eficiencia de acoplo (CE) de -4,7 dB y un rechazo a la polarización ortogonal (ER) de 17 dB, mientras que cada *grating* diseñado para acoplar el modo TM presente una CE de -5,5 dB y un ER de 24 dB.

C. Dispositivos de interferencia multimodal (MMIs)

Además de los factores de mérito típicos de un MMI, la arquitectura propuesta necesita que los MMI, funcionen correctamente para ambas polarizaciones o, lo que es lo mismo, que idealmente sean insensibles a la polarización. Estos dispositivos se han diseñado mediante el software FIMMPROP [10]. De los diseños realizados, el más complejo es el MMI 2x3, obteniéndose en simulación para ambas

polarizaciones unas pérdidas de exceso menores de 1,5 dB, un desbalanceo menor de 1 dB y un error de fase menor que 3°.

V. FABRICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN EXPERIMENTAL

La máscara del sistema completo de sensado fabricado se muestra en la Fig. 4.a. Sin embargo, los posibles errores de fabricación en cada uno de los elementos que componen el sistema pueden provocar que el comportamiento del conjunto completo no sea el deseado. Por ello, es conveniente incluir también estructuras de prueba que permitan medir y caracterizar estos componentes por separado. Por ejemplo, la Fig. 4.b. muestra una estructura de prueba que consiste en dos *gratings couplers* conectados mediante una guía de onda.

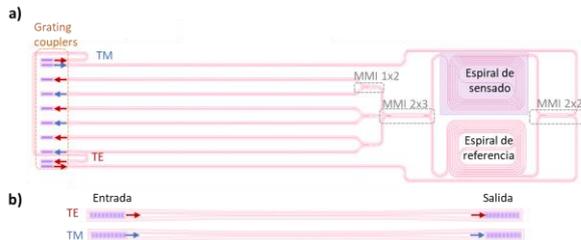


Fig. 4. Parte de la máscara empleada para la fabricación del sistema: a) Sensor completo con capacidad de discriminación de capas y b) Estructuras de prueba para la caracterización de los *gratings* TE y TM.

A pesar de que este trabajo aún se encuentra en fase de validación experimental, ya se han obtenido resultados preliminares que permiten caracterizar uno de los elementos principales del sistema y compararlos con los resultados simulados: los *grating couplers*. Para ello, se han utilizado las estructuras de prueba presentadas en la Fig. 4.b. y, por tanto, los resultados a continuación presentados corresponden a dos *gratings* enfrentados.

En la Fig. 5 se representa la eficiencia de acoplo medida y simulada de dos *gratings* enfrentados para los diseños de ambas polarizaciones. Se observa que las medidas están aproximadamente centradas a la longitud de onda de trabajo. Sin embargo, el diseño del modo TM presenta una eficiencia bastante menor de la esperada, lo cual puede deberse a que este diseño sea menos tolerante a errores de fabricación, ya que presenta un ciclo de trabajo bastante mayor que el del modo TE (de un 75% frente a un 55%). Por otro lado, en la Fig. 6 se muestra el rechazo de cada *grating* a la polarización indeseada, obtenido experimentalmente. Se observa que dicho rechazo es mejor para el diseño del modo TE. Las limitaciones introducidas por los distintos componentes del montaje empleado en las medidas experimentales provocan que estos valores difieran notablemente de los simulados.

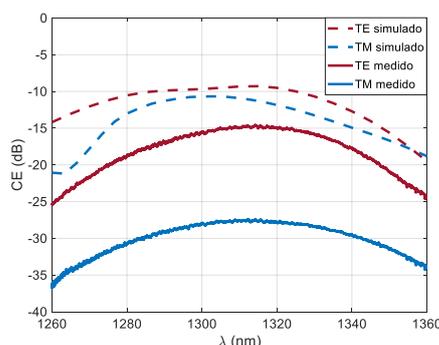


Fig. 5. Eficiencia de acoplo total de dos *gratings* enfrentados. La línea discontinua corresponde a valores simulados y las continuas a medidas experimentales.

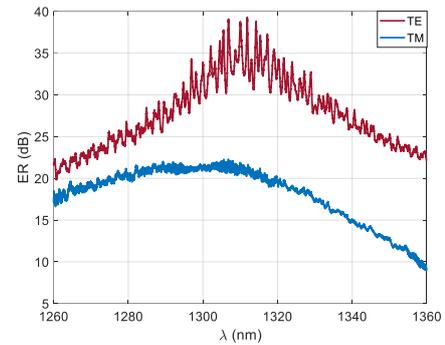


Fig. 6. Rechazo total medido experimentalmente de dos *gratings* enfrentados a la polarización indeseada. La curva roja representa el rechazo del *grating* diseñado para TE al modo TM y la curva azul el rechazo del *grating* diseñado para TM al modo TE.

VI. CONCLUSIONES

En este trabajo se propone un biosensor con capacidad para discriminar variaciones en el índice de refracción por capas utilizando dos polarizaciones (TE y TM). Para ello, el sensor es integrado en un MZI con detección coherente. Como resultado, se ha fabricado un primer prototipo en una plataforma de nitruro de silicio, el cual actualmente se encuentra en proceso de caracterización experimental. Los primeros resultados medidos arrojan el comportamiento de uno de los elementos clave del sistema: los *grating couplers*. Dichos resultados invitan a ser optimistas, ya que, aunque con menor eficiencia de la esperada, tanto el diseño para la polarización TE como el de la polarización TM presentan un buen rechazo a su polarización ortogonal.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (PRE2020-096438, PID2019-106747RB-I00); la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad (P18-RT-793); la Consejería de Salud y Familias, (PIN-0113-2020); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación (PAIDI 2020, AT21_00153) y la Universidad de Málaga.

REFERENCIAS

- [1] A. F. Gavela, D. G. García, J. C. Ramirez, and L. M. Lechuga, "Last advances in silicon-based optical biosensors," *Sensors (Switzerland)*, vol. 16, no. 3, pp. 1–15, 2016.
- [2] H. K. P. Mulder, A. Ymeti, V. Subramaniam, and J. S. Kanger, "Size-selective detection in integrated optical interferometric biosensors," *Opt Express*, vol. 20, no. 19, p. 20934, 2012.
- [3] C. Worth, B. B. Goldberg, M. Ruane, and M. S. Ünlü, "Surface desensitization of polarimetric waveguide interferometers," *IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 7, no. 6, pp. 874–877, 2001.
- [4] C. Stamm, R. Dangel, and W. Lukosz, "Biosensing with the integrated-optical difference interferometer: Dual-wavelength operation," *Opt Commun*, vol. 153, no. 4–6, pp. 347–359, 1998.
- [5] Í. Molina-Fernández, J. Leuermann, A. Ortega-Moñux, J. G. Wangüemert-Pérez, and R. Halir, "Fundamental limit of detection of photonic biosensors with coherent phase read-out," *Opt Express*, vol. 27, no. 9, p. 12616, 2019.
- [6] L. Torrijos-Morán, B. D. Lisboa, M. Soler, L. M. Lechuga, and J. García-Rupérez, "Integrated optical bimodal waveguide biosensors: Principles and applications," *Results in Optics*, vol. 9, Dec. 2022.
- [7] CORNERSTONE: <https://cornerstone.sotonfab.co.uk>
- [8] ANSYS HFSS. <https://www.ansys.com/products/electronics/ansys-hfss>
- [9] L. Zavargo-Peche, A. Ortega-Moñux, J. G. Wangüemert-Pérez, and Í. Molina-Fernández, "Fourier based combined techniques to design novel sub-wavelength optical integrated devices," *Progress in Electromagnetics Research*, vol. 123, pp. 447–465, 2012.
- [10] Photon Design. <http://www.photonicsdesign.com>