



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020000799-4 A2



(22) Data do Depósito: 23/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/07/2020

(54) Título: ESTRUTURAS FOTÔNICAS DE REJEIÇÃO ÓPTICA

(51) Int. Cl.: G01N 21/64; C12Q 1/68.

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2017 US 62/536,268.

(71) Depositante(es): QUANTUM-SI INCORPORATED.

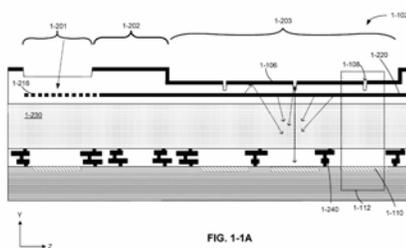
(72) Inventor(es): JONATHAN M. ROTHBERG; GERARD SCHMID; ALEXANDER GONDARENKO; JAMES BEACH; KYLE PRESTON; FARSHID GHASEMI; JEREMY LACKEY; JACK JEWELL; KEITH G. FIFE; ALI KABIRI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018043333 de 23/07/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/023146 de 31/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 14/01/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um dispositivo integrado e a instrumentos e sistemas relacionados para analisar amostras em paralelo. O dispositivo integrado pode incluir o poço de amostras arranjados em uma superfície de onde os poços de amostras individuais são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação. O dispositivo integrado também pode incluir fotodetectores posicionados em uma camada do dispositivo integrado, onde um ou mais fotodetectores são posicionados para receber um fóton da luz da emissão emitida de um poço de amostra. O dispositivo integrado também inclui uma ou mais estruturas fotônicas posicionadas entre o poço de amostras e os fotodetectores, onde uma ou mais estruturas fotônicas são configuradas para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão de maneira tal que um sinal gerado por um ou mais fotodetectores indica a detecção de fótons da luz da emissão.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"ESTRUTURAS FOTÔNICAS DE REJEIÇÃO ÓPTICA".

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] O presente pedido de patente reivindica o benefício sob o 35 U.S.C. §119(e) do Pedido de Patente U.S. nº. de série 62/536.268, depositado em 24 de julho de 2017, sob Documento de Procurador nº. R0708.70027US00 e intitulado "ESTRUTURAS ÓPTICAS FOTÔNICAS DE REJEIÇÃO ÓPTICA" que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

CAMPO DE APLICAÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a dispositivos integrados e a instrumentos relacionados que podem executar análises maciçamente paralelas de amostras mediante a provisão de pulsos ópticos curtos a dezenas de milhares de poço de amostras ou mais, simultaneamente, e a recepção de sinais fluorescentes dos poços de amostras para as análises das amostras. Os instrumentos podem ser úteis para o arranjo em sequência de genes do ponto de cuidado e para a medicina personalizada.

ANTECEDENTES

[003] Os instrumentos que têm a capacidade de análises maciçamente paralelas de amostras biológicas ou químicas são limitados tipicamente aos ajustes de laboratório por causa de vários fatores que podem incluir o seu tamanho grande, a falta de portabilidade, a necessidade de um técnico habilitado para operar o instrumento, a necessidade de energia, a necessidade de um ambiente operacional controlado, e o custo. Quando uma amostra deve ser analisada ao usar tal equipamento, um paradigma comum consiste na extração de uma amostra em um ponto de cuidado ou no campo, envio da amostra ao laboratório e espera pelos resultados da análise. O tempo de espera pelos resultados pode variar de horas a

dias.

SUMÁRIO

[004] Algumas modalidades são dirigidas a um dispositivo integrado que compreende uma pluralidade de poço de amostras arrançados em uma primeira camada do dispositivo integrado. Poços de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação. O dispositivo integrado também compreende uma pluralidade de fotodetectores arrançados em uma segunda camada do dispositivo integrado e posicionados para receber os fótons da luz da emissão emitidos da pluralidade de poço de amostras. Poços de amostras individuais da pluralidade de poços de amostras alinham com pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores. O dispositivo integrado também compreende pelo menos uma estrutura fotônica posicionada entre um poço de amostras individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector, pelo menos uma estrutura fotônica configurada para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão, um sinal gerado por pelo menos um fotodetector que indica a detecção dos fótons da luz da emissão.

[005] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica é posicionada para alinhar em um eixo comum com um poço de amostras individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector. Em algumas modalidades, uma amostra da pluralidade de poço de amostras é posicionada para a sobreposição com pelo menos um seu respectivo fotodetector. Em algumas modalidades, poços de amostras individuais da pluralidade de poços de amostras alinham com os fotodetectores individuais da pluralidade de fotodetectores. Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica tem pelo menos uma abertura que alinha em um eixo comum com um poço de

amostras individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector.

[006] Em algumas modalidades, o dispositivo integrado também compreende pelo menos um guia de ondas configurado para acoplar a luz da excitação a uma porção da pluralidade de poço de amostras. Em algumas modalidades, um primeiro guia de ondas de pelo menos um guia de ondas é posicionado para a sobreposição com um primeiro poço de amostras da porção de poço de amostras e um primeiro fotodetector da pluralidade de fotodetectores ao longo de um eixo comum. Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica é posicionada entre o primeiro guia de ondas e o primeiro fotodetector ao longo do eixo comum.

[007] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espacial que tem pelo menos uma abertura que se sobrepõe com pelo menos uma porção da pluralidade de poço de amostras e configurada para bloquear a transmissão de pelo menos uma porção da luz da excitação. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro espacial inclui pelo menos uma camada de metal configurada para bloquear a transmissão de pelo menos uma porção da luz da excitação. Em algumas modalidades, o dispositivo integrado também compreende circuitos que incluem pelo menos uma camada de metal, em que os circuitos são acoplados eletricamente a pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro espacial inclui um primeiro filtro espacial posicionado próximo da pluralidade de poço de amostras e um segundo filtro espacial posicionado próximo da pluralidade de fotodetectores. Em algumas modalidades, o primeiro filtro espacial tem uma abertura que tem um primeiro tamanho e o segundo filtro espacial tem uma abertura que tem um segundo tamanho, em que o primeiro tamanho é maior do que o segundo tamanho.

[008] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espectral configurado para transmitir uma primeira faixa de comprimentos de onda a um nível mais elevado do que uma segunda faixa de comprimentos de onda, em que a primeira faixa de comprimentos de onda inclui pelo menos um comprimento de onda característico da luz da emissão e a segunda faixa de comprimentos de onda inclui pelo menos um comprimento de onda característico da luz da excitação. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro espectral é posicionado entre primeiro filtro espacial e um segundo filtro espacial. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro espectral inclui uma pluralidade de camadas de baixo índice de refração que têm um material de baixo índice de refração e uma pluralidade de camadas de elevado índice de refração que têm um material de elevado índice de refração. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro espectral inclui camadas alternadas da pluralidade de camadas de elevado índice de refração e da pluralidade de camadas de baixo índice de refração. Em algumas modalidades, o dispositivo integrado também inclui uma região de acoplamento da fonte de excitação configurada para receber um feixe da luz da excitação e para acoplar opticamente a luz da excitação a um guia de ondas do dispositivo integrado, em que pelo menos um filtro espectral se sobrepõe com a região de acoplamento da fonte da excitação.

[009] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro de polarização configurado para atenuar a transmissão da luz que tem um tipo de polarização. Em algumas modalidades, a luz da excitação é uma luz polarizada elétrica transversal (TE), e pelo menos um filtro de polarização é configurado para atenuar a luz polarizada TE. Em algumas modalidades, pelo menos um filtro de polarização inclui uma disposição periódica de

fendas.

[0010] Em algumas modalidades, a luz da excitação é um pulso da luz da excitação e a luz da emissão é um fóton emitido por pelo menos um marcador fluorescente emitido em resposta ao pulso da luz da excitação, e os fotodetectores individuais da pluralidade dos fotodetectores também são configurados para gerar um sinal indicativo de um tempo de vida da luz da emissão. Em algumas modalidades, os fotodetectores individuais da pluralidade de fotodetectores são configurados para rejeitar os portadores de carga produzidos a partir dos fótons da luz da excitação. Em algumas modalidades, a luz da excitação é um pulso da luz da excitação, e os fotodetectores individuais também são configurados para descartar os portadores de carga produzidos a partir dos fótons do pulso da luz da excitação por um primeiro período de tempo. Em algumas modalidades, os fotodetectores individuais também são configurados para dirigir seletivamente, por um segundo período de tempo, os portadores de carga produzidos por fótons incidentes nas respectivas regiões de armazenamento de portadores de carga com base nos tempos em que os portadores de carga são produzidos.

[0011] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica é configurada para atenuar a luz da excitação em uma gama de ângulos da normal a pelo menos uma estrutura fotônica. Em algumas modalidades, um comprimento de onda característico da luz da emissão fica entre 550 nm e 650 nm. Em algumas modalidades, um comprimento de onda característico da luz da excitação é de 532 nm. Em algumas modalidades, um comprimento de onda característico da luz da excitação é de 515 nm.

[0012] Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espacial e paredes laterais verticais posicionadas entre pelo menos um filtro espacial e pelo menos uma

porção da pluralidade de fotodetectores. Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui um primeiro filtro espacial, um segundo filtro espacial, e paredes laterais verticais posicionadas entre o primeiro filtro espacial e o segundo filtro espacial. Em algumas modalidades, pelo menos uma estrutura fotônica inclui um filtro espacial, e o dispositivo integrado também compreende uma região que tem um primeiro material dielétrico posicionado entre o filtro espacial e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores e uma região que tem um segundo material dielétrico posicionado entre o filtro espacial e um poço de amostras que se sobrepõe com pelo menos um fotodetector, em que o primeiro material dielétrico tem um índice de refração mais elevado do que o segundo material dielétrico.

[0013] Em algumas modalidades, uma distância entre um poço de amostras da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores é menor do que 10 micra. Em algumas modalidades, uma distância entre um poço de amostras da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores é menor do que 5 micra. Em algumas modalidades, uma distância entre um poço de amostras da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores fica entre 1,5 micron e 5 micra.

[0014] Algumas modalidades são dirigidas a um dispositivo integrado tal como descrito no presente documento e um instrumento que compreende uma fonte de excitação configurada para emitir pulsos da luz da excitação e pelo menos um componente de alinhamento configurado para alinhar um feixe da luz da excitação ao dispositivo integrado de maneira tal que a luz da excitação é acoplada a pelo menos um guia de ondas do dispositivo integrado.

[0015] Algumas modalidades são dirigidas a um método de

formação de um dispositivo integrado, o qual compreende: a formação de uma pluralidade de poço de amostras arranjados em uma primeira camada do dispositivo integrado, em que o poço de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação. O método também compreende a formação de uma pluralidade de fotodetectores arranjados em uma segunda camada do dispositivo integrado e posicionados para receber os fótons da luz da emissão emitidos da pluralidade de poço de amostras, em que o poço de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras alinham com pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores. O método também compreende a formação de pelo menos uma estrutura fotônica posicionada para alinhar em um eixo comum com um poço de amostras individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector, pelo menos uma estrutura fotônica configurada para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão, e um sinal gerado por pelo menos um fotodetector que indica a detecção dos fótons da luz da emissão.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] Os vários aspectos e modalidades do pedido de patente serão descritos com referência às figuras a seguir. Deve ser apreciado que as figuras não estão desenhadas necessariamente em escala. Os itens que aparecem em figuras múltiplas são indicados pelo mesmo número de referência em todas as figuras nas quais aparecem.

[0017] A FIGURA 1-1A é um diagrama esquemático de um dispositivo integrado, de acordo com algumas modalidades.

[0018] A FIGURA 1-1B é um diagrama esquemático de um pixel de um dispositivo integrado, de acordo com algumas modalidades.

[0019] A FIGURA 2-1A é uma vista em seção transversal de um

dispositivo integrado que tem um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0020] A FIGURA 2-1B é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem um filtro espectral e um filtro espacial, de acordo com algumas modalidades.

[0021] A FIGURA 2-2A é uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0022] A FIGURA 2-2B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0023] A FIGURA 2-3A é uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0024] A FIGURA 2-3B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0025] A FIGURA 2-4A é uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0026] A FIGURA 2-4B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0027] A FIGURA 2-5A é uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0028] A FIGURA 2-5B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0029] A FIGURA 2-6 é um gráfico da transmissão à incidência

normal versus um comprimento de onda de dois filtros espectrais, de acordo com algumas modalidades.

[0030] A FIGURA 2-7A é uma tabela da espessura das camadas individuais incluídas em um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades

[0031] A FIGURA 2-7B é um gráfico de rejeição óptica versus o ângulo em relação à incidência normal para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0032] A FIGURA 2-7C é um gráfico de rejeição óptica versus o comprimento de onda para um filtro espectral exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0033] A FIGURA 3-1A é uma vista planar superior de um dispositivo integrado que tem um filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0034] A FIGURA 3-1B é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem um filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0035] As FIGURAS 3-2A e 3-2B são gráficos da potência óptica e do campo elétrico da luz elétrica transversal que tem um comprimento de onda característico de 532 nm através de um dispositivo integrado em seção transversal que não tem nenhum filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0036] As FIGURAS 3-2C e 3-2D são gráficos da potência óptica e do campo elétrico da luz magnética transversal que tem um comprimento de onda característico de 532 nm através de um dispositivo integrado em seção transversal que não tem nenhum filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0037] As FIGURAS 3-3A e 3-3B são gráficos da potência óptica e do campo elétrico, respectivamente, da luz elétrica transversal que tem um comprimento de onda característico de 532 nm através de um

dispositivo integrado em seção transversal que tem um filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0038] As FIGURAS 3-3C e 3-3D são gráficos da potência óptica e do campo elétrico, respectivamente, da luz magnética transversal que tem um comprimento de onda característico de 532 nm através de um dispositivo integrado em seção transversal que tem um filtro de polarização, de acordo com algumas modalidades.

[0039] A FIGURA 4-1A é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem múltiplos filtros espaciais, de acordo com algumas modalidades.

[0040] As FIGURAS 4-1B, 4-1C, 4-1D, 4-1E e 4-1F são vistas planares dos pixels em um dispositivo integrado que ilustra aberturas de filtros espaciais exemplificadoras, de acordo com algumas modalidades.

[0041] A FIGURA 4-2 é uma vista em seção transversal das camadas de um filtro espacial, de acordo com algumas modalidades.

[0042] As FIGURAS 4-3A e 4-3B são gráficos da absorção versus o ângulo e o comprimento de onda, respectivamente, para um filtro espacial exemplificador.

[0043] As FIGURAS 4-3C e 4-3D são gráficos da reflexão versus o ângulo e o comprimento de onda, respectivamente, para um filtro espacial exemplificador.

[0044] A FIGURA 4-3E é um gráfico da reflexão versus o ângulo para dois filtros espaciais exemplificadores para a luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm.

[0045] A FIGURA 4-3F é um gráfico da reflexão versus o ângulo para dois filtros espaciais exemplificadores para a luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm.

[0046] A FIGURA 4-3G é um gráfico da reflexão versus o ângulo para esse filtro espacial em comparação a uma camada de metal de

CMOS padrão para a luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm.

[0047] A FIGURA 4-4 é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem múltiplos filtros espaciais e um filtro espectral, de acordo com algumas modalidades.

[0048] A FIGURA 4-5A é uma vista em seção transversal do dispositivo integrado mostrado na FIGURA 4-4 e traça a propagação de uma potência óptica de 532 nm de luz, de acordo com algumas modalidades.

[0049] A FIGURA 4-5B é uma vista em seção transversal do dispositivo integrado mostrado na FIGURA 4-4 e traça a propagação de uma potência óptica de 575 nm de luz, de acordo com algumas modalidades.

[0050] A FIGURA 4-6 é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem um filtro espectral e uma camada de metal configurada para agir como um filtro espacial e traça a propagação de uma potência óptica de 532 nm de luz, de acordo com algumas modalidades.

[0051] A FIGURA 4-7 é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0052] As FIGURAS 4-8A a 4-8F ilustram as etapas de fabricação exemplificadoras usadas para formar paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0053] A FIGURA 4-9A é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0054] A FIGURA 4-9B é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0055] A FIGURA 4-9C é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0056] A FIGURA 4-10A é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais, de acordo com algumas modalidades.

[0057] A FIGURA 4-10B é uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem regiões de elevado material dielétrico dentro de pixels individuais, de acordo com algumas modalidades.

[0058] A FIGURA 5-1 é um diagrama de blocos de um dispositivo integrado e um instrumento, de acordo com algumas modalidades.

[0059] A FIGURA 5-2A é uma ilustração do diagrama de blocos de um instrumento, de acordo com algumas modalidades.

[0060] A FIGURA 5-2B é um gráfico de um trem de pulsos ópticos, de acordo com algumas modalidades.

[0061] A FIGURA 5-3 é um diagrama esquemático de poço de amostras paralelos que podem ser excitados opticamente por um laser pulsado através de um ou mais guias de ondas e detectores correspondentes para cada poço de amostras, de acordo com algumas modalidades.

[0062] A FIGURA 5-4 é um gráfico da potência óptica que ilustra a excitação óptica de um poço de amostras de um guia de ondas, de acordo com algumas modalidades.

[0063] A FIGURA 5-5 é um diagrama esquemático de um pixel que tem um poço de amostras, um guia de ondas ópticas, e um fotodetector de intercalação de tempo, de acordo com algumas modalidades.

[0064] A FIGURA 5-6 é um diagrama esquemático de uma reação biológica exemplificadora que pode ocorrer dentro de um poço de amostras, de acordo com algumas modalidades.

[0065] A FIGURA 5-7 é um gráfico de curvas de probabilidade da emissão para dois fluoróforos diferentes que têm características de deterioração diferentes.

[0066] A FIGURA 5-8 é um gráfico da detecção de intervalos de tempo da emissão fluorescente, de acordo com algumas modalidades.

[0067] A FIGURA 5-9A é um fotodetector de intercalação de tempo exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0068] A FIGURA 5-9B é um fotodetector de intercalação de tempo exemplificador, de acordo com algumas modalidades.

[0069] A FIGURA 5-10A é um diagrama esquemático que ilustra a excitação pulsada e a detecção de intervalo de tempo da emissão fluorescente de uma amostra, de acordo com algumas modalidades.

[0070] A FIGURA 5-10B é um histograma de contagens de fótons fluorescentes acumuladas em vários intervalos do tempo após a excitação pulsada repetida de uma amostra, de acordo com algumas modalidades.

[0071] As FIGURA 5-11A a 5-11D são histogramas diferentes que podem corresponder aos quatro nucleotídeos (T, A, C, G) ou análogos de nucleotídeos, de acordo com algumas modalidades.

DESCRIÇÃO DETALHADA

I. Introdução

[0072] Os aspectos do presente pedido de patente referem-se a dispositivos integrados, instrumentos e sistemas relacionados que têm a capacidade de analisar amostras em paralelo, incluindo a identificação de moléculas individuais e o arranjo em sequência de ácido nucleico. Tal instrumento pode ser compacto, fácil de carregar e fácil de operar, permitindo que um médico ou um outro fornecedor use de imediato o instrumento e transporte o instrumento a um local desejado onde o cuidado possa ser necessário. A análise de uma amostra pode incluir a etiquetagem da amostra com um ou mais

marcadores fluorescentes, que podem ser usados para detectar a amostra e/ou identificar as moléculas individuais da amostra (por exemplo, a identificação de nucleotídeo individual como parte do arranjo em sequência de ácido nucleico). Um marcador fluorescente pode se tornar excitado em resposta à iluminação do marcador fluorescente com a luz da excitação (por exemplo, a luz que tem um comprimento de onda característico que pode excitar o marcador fluorescente até um estado excitado) e, se o marcador fluorescente se tornar excitado, emite a luz da emissão (por exemplo, a luz que tem um comprimento de onda característico emitido pelo marcador fluorescente ao retornar de um estado excitado a um estado aterrado). A detecção da luz da emissão pode permitir a identificação do marcador fluorescente, e desse modo da amostra ou de uma molécula da amostra etiquetada pelo marcador fluorescente. De acordo com algumas modalidades, o instrumento pode ser capaz de análises maciçamente paralelas da amostra e pode ser configurado para a manipulação de dezenas de milhares de amostras ou mais, simultaneamente.

[0073] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que um dispositivo integrado, que tem poço de amostras configurados para receber a amostra e um sistema óptico integrado formado no dispositivo integrado, e um instrumento configurado para formar uma interface com o dispositivo integrado, pode ser usado para prover a análise desse número das amostras. O instrumento pode incluir uma ou mais fontes de luz da excitação, e o dispositivo integrado pode formar uma interface com o instrumento de maneira tal que a luz da excitação seja aplicada aos poços de amostras ao usar os componentes ópticos integrados (por exemplo, guia de ondas, acopladores ópticos, divisores ópticos) formados no dispositivo integrado. Os componentes ópticos podem melhorar a uniformidade da

iluminação através dos poços de amostras do dispositivo integrado e podem reduzir um grande número de componentes ópticos externos que podem de alguma outra maneira ser necessários. Além disso, os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que a integração dos fotodetectores no dispositivo integrado pode melhorar a eficiência da detecção de emissões fluorescentes dos poços de amostras e reduzir o número de componentes de coleta de luz que podem de alguma outra maneira ser necessários.

[0074] Podem advir desafios na detecção de fótons da emissão fluorescente, uma vez que um marcador fluorescente emite somente um único fóton em um momento. Para excitar de maneira confiável um marcador fluorescente, a luz da excitação acoplada ao dispositivo integrado e aplicada aos poço de amostras individuais pode ser a um nível de potência elevado tal que os fótons da luz da excitação podem causar um impacto negativo na eficiência de um fotodetector do dispositivo integrado para detectar a luz da emissão porque o fotodetector pode se tornar saturado com os fótons da excitação, o que pode gerar ruído no sinal total da detecção da luz da emissão. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que as técnicas usadas para reduzir ou remover o impacto da luz da excitação dos sinais da detecção gerados pelos fotodetectores do dispositivo integrado podem melhorar a detecção da luz da emissão, e desse modo a análise das amostras. Tais técnicas podem impedir que uma parte ou toda a luz da excitação contribua para um sinal gerado pelos fotodetectores. Para a detecção de um único fóton da luz da emissão por um fotodetector, entre centenas e milhões dos fótons da luz da excitação podem ter que ser rejeitados pelo fotodetector e/ou impedidos de atingir o fotodetector, de acordo com algumas modalidades.

[0075] Os autores da presente invenção também reconheceram e

apreciaram que a inclusão de estruturas fotônica formadas no dispositivo integrado, posicionadas entre o poço de amostras e os fotodetectores, e configuradas para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão pode contribuir para a detecção melhorada de fótons da emissão. Tais estruturas fotônicas podem agir de modo a atenuar a quantidade de luz da excitação que atinge os fotodetectores ao usar uma ou mais propriedades de manipulação da luz, incluindo a absorção, a reflexão e a refração da luz da excitação. Esses tipos de estruturas fotônicas podem ser indicados como estruturas fotônicas "de rejeição óptica", uma vez que uma parte ou toda a luz da excitação é impedida de atingir os fotodetectores.

[0076] O dispositivo integrado pode incluir múltiplos guias de ondas configurados para aplicar a luz da excitação q alguns ou todos o poço de amostras. Os guias de ondas podem ser configurados para acoplar com um feixe da luz da excitação através de um ou mais componentes ópticos (por exemplo, acoplador de grade, divisor óptico) do dispositivo integrado e para acoplar óptica com poço(s) de amostras. Em algumas modalidades, um guia de ondas pode acoplar com uma fileira de poço de amostras posicionados próximos ao guia de ondas. A(s) estrutura(s) fotônica(s) configurada(s) para atenuar a luz da excitação pode(m) ser formadas entre um guia de ondas e fotodetector(es). A(s) estrutura(s) fotônica(s) pode(m) prover a rejeição óptica de toda ou qualquer luz da excitação dispersa de um guia de ondas, que pode de alguma outra maneira atingir o(s) fotodetector(es) e causar um impacto na eficiência da detecção dos fótons da luz da emissão. A luz da excitação dispersa de um guia de ondas pode se propagar em múltiplas direções, inclusive por uma ampla região angular do guia de ondas. Por outro lado, a luz da emissão de um poço de amostras pode se propagar substancialmente ao longo da direção entre o poço de amostras e o(s) fotodetector(es)

correspondente(s). Por conseguinte, alguma(s) estrutura(s) fotônica(s) do presente pedido de patente tira(m) vantagem nesta diferença na direcionalidade entre a luz da excitação dispersa e a luz da emissão ao ser(em) configurada(s) para bloquear uma parte ou toda a luz que se propaga para um fotodetector individual a um ângulo particular ou uma gama particular de ângulos. Em algumas modalidades, uma estrutura fotônica de rejeição óptica pode permitir a transmissão da luz que é incidente substancialmente normal a um fotodetector enquanto atenua ou bloqueia a luz que é incidente em um fotodetector substancialmente a um ângulo da normal ao fotodetector (por exemplo, 45° da incidência normal).

[0077] Um tipo de estrutura fotônica que pode ser formada em um dispositivo integrado é um filtro espectral. O filtro espectral pode absorver, refletir e/ou rejeitar seletivamente a luz incidente no filtro espectral com base no(s) comprimento(s) de ondas da luz (por exemplo, um comprimento de onda característico da luz, uma faixa de comprimentos de ondas de luz). O(s) comprimento(s) de ondas que o filtro espectral absorve ou rejeita de preferência pode(m) corresponder ao(s) comprimento(s) de ondas característico(s) da luz da excitação usada para excitar um ou mais marcadores fluorescentes que etiquetam uma amostra. Os tipos apropriados de filtros espectrais podem incluir filtros absorventes de cor, filtros de rejeição de entalhe, filtros de passagem de faixa, e filtros de passagem longa.

[0078] Um outro tipo de estrutura fotônica de rejeição óptica que possa ser formado em um dispositivo integrado é um filtro de polarização. O filtro de polarização pode agir de modo a reduzir ou impedir a transmissão da luz que tem um tipo particular de polarização. Desta maneira, o filtro de polarização pode atenuar a luz não polarizada em relação à luz polarizada. Por exemplo, um guia de ondas pode propagar a luz da excitação que tem um tipo particular de

polarização (por exemplo, polarização elétrica transversal (TE), polarização magnética transversal (TM). Por outro lado, a luz emitida por um marcador fluorescente pode ser não polarizada ou ter um tipo diferente de polarização do que a luz da excitação. Um filtro de polarização integrado em um dispositivo integrado pode agir de modo a atenuar a luz da excitação polarizada, incluindo a luz da excitação dispersa, enquanto permite que uma parte ou a maior parte da luz da emissão passe através do filtro de polarização. Em algumas modalidades, um guia de ondas do dispositivo integrado pode ser configurado para propagar a luz da excitação que tem a polarização de TE, e o dispositivo integrado pode ter um filtro de polarização configurado para atenuar a luz polarizada TE de maneira tal que uma parte ou toda a luz da excitação incidente no filtro de polarização não passa através do filtro de polarização. Embora o filtro de polarização possa atenuar a luz da emissão até algum grau, a incorporação de um filtro de polarização em um dispositivo integrado pode propiciar benefícios em relação a outras estruturas fotônicas de rejeição óptica, incluindo a facilidade de fabricação e rejeição óptica desejada da luz incidente no de polarização em uma gama de ângulos.

[0079] Um terceiro tipo de estrutura fotônica de rejeição óptica que pode ser formado em um dispositivo integrado é um filtro espacial. O filtro espacial pode incluir uma ou mais estruturas de íris, que podem incluir uma ou mais camadas de material que agem para absorver uma parte ou toda a luz incidente e uma ou mais aberturas que permitem que a luz passe através das mesmas. A(s) abertura(s) pode(m) ser posicionada(s) para se sobrepor(em) com o(s) poço(s) de amostras e o(s) respectivo(s) fotodetector(es) para permitir a transmissão da luz da emissão através do filtro espacial. O filtro espacial pode agir de modo a bloquear a luz da excitação dispersa e para reduzir a diafonia entre os fotodetectores vizinhos. Em algumas modalidades, uma ou

mais camadas do dispositivo integrado podem agir como um filtro espacial. Uma ou mais camadas de metal também podem agir como circuitos do dispositivo integrado (por exemplo, circuitos acoplados eletricamente aos fotodetectores). Uma ou mais camadas de metal podem ser formadas ao usar técnicas de fabricação de semicondutores de óxido de metal (CMOS) complementares apropriadas.

[0080] Uma ou mais estruturas fotônicas de rejeição óptica podem ser usadas em combinação com outras técnicas para melhorar a detecção da luz da emissão por um dispositivo integrado. De acordo com algumas modalidades, os fotodetectores do dispositivo integrado podem ser configurados para rejeitar os portadores de carga produzidos por fótons da luz da excitação. A detecção de emissões fluorescentes por um fotodetector pode ocorrer após um período de tempo que corresponde a um pulso da luz da excitação quando o fotodetector pode se tornar saturado por fótons da luz da excitação. Além disso, os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que o uso de uma fonte de excitação pulsada que desliga rapidamente (por exemplo, em menos de 500 ps de um valor de pico) pode permitir a detecção melhorada da luz da emissão dos poços de amostras mediante a detecção da luz da emissão em um momento após a excitação quando há um nível de luz fluorescente suficiente para ser detectado sem ter um sinal de ruído substancial da luz da excitação. Por exemplo, a detecção da luz da emissão pode ocorrer em um momento em que um fotodetector não é saturado pela luz da excitação. Tais técnicas que incluem o sincronismo da fonte de excitação pulsada e o(s) fotodetector(es) do dispositivo integrado para reduzir o impacto da luz da excitação na eficiência da detecção dos fótons da luz da emissão podem ser indicadas como tipos de técnicas "de rejeição elétrica". A combinação da(s) estrutura(s) fotônica(s) de

rejeição óptica com tais técnicas de rejeição elétrica pode permitir sinais de diafonia reduzidos entre os pixels vizinhos, que podem permitir que pixels individuais do dispositivo integrado ocupem uma cobertura de área menor do que se a(s) estrutura(s) fotônica(s) de rejeição óptica ou as técnicas de rejeição elétrica forem implementadas sozinhas. Em alguns exemplos, a combinação da(s) estrutura(s) fotônica(s) de rejeição óptica com tais técnicas de rejeição elétrica pode permitir uma transmissão mais eficiente da luz da emissão aos fotodetectores, o que pode permitir uma razão entre sinal e ruído maior do que se a(s) estrutura(s) fotônica(s) de rejeição óptica ou as técnicas de rejeição elétrica fossem executados sozinhas.

[0081] Outras técnicas para melhorar o sinal da emissão podem incluir técnicas para aumentar a intensidade da luz da emissão. Em algumas modalidades, uma amostra pode ser etiquetada com mais de um marcador fluorescente de maneira tal que múltiplos fótons da luz da emissão possam ser emitidos de uma amostra etiquetada depois de um pulso da luz da excitação. Por exemplo, uma amostra etiquetada com múltiplos marcadores fluorescentes do mesmo tipo pode emitir múltiplos fótons da luz da emissão na resposta que está sendo iluminada por um pulso da luz da excitação. Adicional ou alternativamente, um marcador fluorescente pode ser selecionado para uma ou mais características que podem melhorar a rejeição da luz da excitação. Uma característica é o tempo de vida do marcador fluorescente. O uso de marcador(es) fluorescente(s) que tem(têm) tempos de vida mais longos pode prover uma rejeição melhorada da luz da excitação porque o período de tempo quando os fotodetectores rejeitam os portadores de carga produzidos pela luz da excitação pode ser estendido enquanto ainda é permitido um período de tempo para coletar fótons da luz da emissão. Outra característica de um marcador fluorescente é o seu desvio de Stokes, ou a separação do

comprimento de onda entre um comprimento de onda de absorção característico (que pode corresponder a um comprimento de onda característico da luz da excitação) de um marcador fluorescente e um comprimento de onda característico da emissão (que pode corresponder à luz da emissão). Os marcadores fluorescentes que têm maiores desvio de Stokes podem permitir uma rejeição maior da luz da excitação, em particular quando são integrados um ou mais filtros espectrais em um dispositivo integrado.

II. Dispositivo Integrado

A. Visão Geral

[0082] Um diagrama esquemático em seção transversal do dispositivo integrado 1-102 que ilustra uma fileira de pixels 1-112 é mostrado na FIGURA 1-1A. O dispositivo integrado 1-102 pode incluir a região de acoplamento 1-201, a região de roteamento 1-202 e a região de pixels 1-203. A região de pixels 1-203 pode incluir uma pluralidade de pixels 1-112 que têm poço de amostras 1-108 posicionados em uma superfície em uma posição separada da região de acoplamento 1-201, que é onde a excitação da luz (mostrada como seta tracejada) acopla ao dispositivo integrado 1-102. O poço de amostras 1-108 podem ser formados através de camada(s) de metal 1-106. Um pixel 1-112, ilustrado pelo retângulo pontilhado, é uma região do dispositivo integrado 1-102 que inclui um poço de amostras 1-108 e região de fotodetectores que tem um ou mais fotodetectores 1-110.

[0083] A FIGURA 1-1A ilustra o trajeto da excitação (mostrada em linhas tracejadas) mediante o acoplamento de um feixe da luz da excitação à região de acoplamento 1-201 e ao poço de amostras 1-108. A fileira de poço de amostras 1-108 mostrada na FIGURA 1-1A pode ser posicionada para acoplar opticamente com o guia de ondas 1-220. A luz da excitação pode iluminar uma amostra localizada dentro

de um poço de amostras. A amostra pode atingir um estado excitado em resposta a ser iluminada pela luz da excitação. Quando uma amostra está em um estado excitado, a amostra pode emitir a luz da emissão, a qual pode ser detectada por um ou mais fotodetectores associados com o poço de amostras. A FIGURA 1-1A ilustra esquematicamente o trajeto da luz da emissão (mostrada como linha contínua) de um poço de amostras 1-108 ao(s) fotodetector(es) 1-110 do pixel 1-112. O(s) fotodetector(es) 1-110 do pixel 1-112 pode(m) ser configurado(s) e posicionado(s) para detectar a luz da emissão do poço de amostras 1-108. Os exemplos de fotodetectores apropriados são descritos no Pedido de Patente U.S. 14/821.656 intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO PARA A INTERPOLAÇÃO TEMPORAL DE FÓTONS RECEBIDOS", o qual é incorporado a título de referência em sua totalidade. Para um pixel individual 1-112, um poço de amostras 1-108 e seu(s) respectivo(s) fotodetector(es) 1-110 podem ser alinhados ao longo de um eixo comum (ao longo da direção y mostrada na FIGURA 1-1A). Desta maneira, o(s) fotodetector(es) pode(m) se sobrepor com a poço de amostras dentro de um pixel 1-112.

[0084] A direcionalidade da luz da emissão de um poço de amostras 1-108 pode depender do posicionamento da amostra no poço de amostras 1-108 em relação à(s) camada(s) de metal 1-106, uma vez que a(s) camada(s) de metal 1-106 pode(m) agir para refletir a luz da emissão. Desta maneira, uma distância entre a(s) camada(s) de metal 1-106 e um marcador fluorescente posicionado em um poço de amostras 1-108 pode causar um impacto na eficiência do(s) fotodetector(es) 1-110, que estão no mesmo pixel que o poço de amostras, para detectar a luz emitida pelo marcador fluorescente. A distância entre a(s) camada(s) de metal 1-106 e a superfície inferior de um poço de amostras 1-106, que fica perto de onde uma amostra

pode ser posicionada durante a operação, pode ficar na faixa de 100 nm a 500 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Em algumas modalidades a distância entre a(s) camada(s) de metal 1-106 e a superfície inferior de um poço de amostra 1-106 é de cerca de 300 nm.

[0085] A distância entre a amostra e o(s) fotodetector(es) também pode causar um impacto na eficiência na detecção da luz da emissão. Com a diminuição da distância que a luz tem que se deslocar entre a amostra e o(s) fotodetector(es), eficiência da detecção da luz da emissão pode ser melhorada. Além disso, distâncias menores entre a amostra e o(s) fotodetector(es) podem permitir que os pixels ocupem uma cobertura de área menor do dispositivo integrado, o que pode permitir que um número maior de pixels seja incluído no dispositivo integrado. A distância entre a superfície inferior de um poço de amostras 1-106 e o(s) fotodetector(es) pode ficar na faixa de 1,5 μm a 15 μm , ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Em algumas modalidades, a distância entre um poço de amostra e o(s) fotodetector(es) pode ser menor do que 10 micra. Em algumas modalidades, a distância entre um poço de amostra e o(s) fotodetector(es) pode ser menor do que 5 micra. Em algumas modalidades, a distância entre um poço de amostra e o(s) fotodetector(es) pode ficar entre 1,5 μm e 5 micra.

[0086] A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) ser posicionada(s) entre o poço de amostras 1-108 e o(s) fotodetectores 1-110 e configurada(s) para reduzir ou impedir que a luz da excitação atinja os fotodetectores 1-110, o que pode de alguma outra maneira contribuir para o ruído de sinal na detecção da luz da emissão. Tal como mostrado na FIGURA 1-1A, uma ou mais estruturas fotônicas 1-230 podem ser posicionadas entre o guia de ondas 1-220 e os fotodetectores 1-110. A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m)

incluir uma ou mais estruturas fotônicas de rejeição óptica incluindo um filtro espectral, um filtro de polarização e um filtro espacial. A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) ser posicionada(s) para alinhar com o poço de amostras individuais 1-108 e seu(s) respectivo(s) fotodetector(es) 1-110 ao longo de um eixo comum. As camadas de metal 1-240, que pode agir como um circuito para o dispositivo integrado 1-102, também podem agir como um filtro espacial, de acordo com algumas modalidades. Em tais modalidades, uma ou mais camadas de metal 1-240 podem ser posicionadas para impedir que uma parte ou toda a luz da excitação atinja o(s) fotodetector(es) 1-110.

[0087] A FIGURA 1-1B ilustra uma vista em seção transversal de um pixel 1-112 do dispositivo integrado 1-102. A luz da excitação pode se propagar ao longo do guia de ondas 1-220, tal como mostrado pela linha tracejada à esquerda na FIGURA 1-1B. Enquanto a luz da excitação se propaga ao longo do guia de ondas 1-220, pode ocorrer a dispersão de alguma luz da excitação. A luz da excitação dispersa pode ter uma direcionalidade particular em relação à direção da propagação da luz ao longo do guia de ondas 1-220 e/ou em relação a uma direção normal à(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 (por exemplo, ao longo da direção y mostrada na FIGURA 1.1B). A luz dispersa do guia de ondas 1-220 pode estar a um ângulo ou faixa de ângulos particular em relação à normal para a(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230, tal como mostrado pelas linhas tracejadas mostradas na FIGURA 1-1B. O(s) ângulo(s) da luz dispersa pode(m) depender de uma ou mais características do dispositivo integrado 1-102 incluindo o índice de refração do guia de ondas 1-220, o índice de refração do material que circunda o guia de ondas 1-220, e uma dimensão do guia de ondas 1-220 perpendicular à propagação da luz (por exemplo, a largura do guia de ondas, a altura do guia de ondas, tal como ao longo da direção y). Por exemplo, nos desenhos de guias de ondas em que há um

contraste de índice de refração elevado entre o guia de ondas 1-220 e o material circunvizinho (por exemplo, dielétrico), a luz que se propaga ao longo do guia de ondas 1-220 pode dispersar a um ângulo maior do que para os desenhos de guias de ondas que têm um contraste de índice de refração mais baixo. Em algumas modalidades, a(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) ser configurada(s) para bloquear ou reduzir a transmissão da luz da excitação que é incidente na(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 ao(s) ângulo(s) da luz da excitação dispersa. Desta maneira, a(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) responder pela luz da excitação dispersa associada com um desenho particular do guia de ondas. Por exemplo, a luz da excitação dispersa fora do guia de ondas 1-220 pode ter uma direção na faixa de cerca de 50° a 60° da normal à(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230. A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) ser configurada(s) para bloquear ou reduzir substancialmente a transmissão da luz da excitação nessa faixa de ângulos. Em algumas modalidades, a(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) incluir um filtro espectral configurado para reduzir a transmissão da luz da excitação em uma faixa de 40° a 70° da normal ao filtro espectral, que pode agir de modo a bloquear pelo menos alguma da luz da excitação dispersa fora do guia de ondas 1-220.

[0088] A região de acoplamento 1-201 pode incluir um ou mais componentes ópticos configurados para acoplar a luz da excitação de uma fonte de excitação externa. A região de acoplamento 1-201 pode incluir o acoplador de grade 1-216 posicionado para receber uma parte ou todo o feixe da luz da excitação. Os exemplos de acopladores de grade apropriados são descritos no Pedido de Patente U.S. no. 62/435.693 intitulado "ACOPLADOR ÓPTICO E SISTEMA DE GUIA DE ONDAS", o qual é incorporado a título de referência em sua totalidade. O acoplador de grade 1-216 pode acoplar a luz da

excitação ao guia de ondas 1-220, que pode ser configurado para propagar a luz da excitação até as proximidades de um ou mais poço de amostras 1-108. Alternativamente, a região de acoplamento 1-201 pode compreender outras estruturas bem conhecidas para o acoplamento da luz em um guia de ondas.

[0089] Os componentes localizados fora do dispositivo integrado podem ser usados para posicionar e alinhar a fonte de excitação 1-106 ao dispositivo integrado. Tais componentes podem incluir componentes ópticos incluindo lentes, espelhos, prismas, janelas, aberturas, atenuadores e/ou fibras ópticas. Componentes mecânicos adicionais podem ser incluídos no instrumento para permitir o controle de um ou mais componentes de alinhamento. Tais componentes mecânicos podem incluir atuadores, motores escalonados e/ou botões. Os exemplos de fontes de excitação e de mecanismos de alinhamento apropriados são descritos no Pedido de Patente U.S. no. 15/161.088 intitulado "LASER PULSADO E SISTEMA", o qual é incorporado a título de referência em sua totalidade. Um outro exemplo de um módulo de direcionamento de feixe é descrito no Pedido de Patente U.S. no. 62/435.679 intitulado "CONJUNTO DE FORMAÇÃO E DIRECIONAMENTO DE FEIXE COMPACTO", o qual é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0090] Uma amostra a ser analisada pode ser introduzida no poço de amostras 1-108 do pixel 1-112. A amostra pode ser uma amostra biológica ou qualquer outra amostra apropriada, tal como uma amostra química. A amostra pode incluir múltiplas moléculas e o poço de amostras podem configurados para isolar uma única molécula. Em alguns exemplos, as dimensões dos poços de amostras podem agir de modo a confinar uma única molécula dentro do poço de amostras, permitindo que as medições sejam executadas na única molécula. A luz da excitação pode ser aplicada ao poço de amostras 1-108, para

excitar a amostra ou pelo menos um marcador fluorescente unido à amostra ou então associado com a amostra quando estiver dentro de uma área da iluminação dentro do poço de amostras 1-108.

[0091] Em operação, as análises paralelas das amostras dentro dos poços de amostras são realizadas mediante a excitação de algumas ou todas as amostras dentro dos poços ao usar a luz da excitação e ao detectar os sinais da emissão da amostra com os fotodetectores. A luz da emissão de uma amostra pode ser detectada por um fotodetector correspondente e ser convertida em pelo menos um sinal elétrico. Os sinais elétricos podem ser transmitidos ao longo de linhas condutoras (por exemplo, as camadas de metal 1-240) nos circuitos do dispositivo integrado, que pode ser conectado a um instrumento que forma uma interface com o dispositivo integrado. Os sinais elétricos podem ser subsequentemente processados e/ou analisados. O processamento ou a análise dos sinais elétricos podem ocorrer em um dispositivo de computação apropriado localizado dentro ou fora do instrumento.

B. Filtro Espectral

[0092] A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) incluir um ou mais filtros espectrais configurados para atenuar seletivamente a luz da excitação em relação à luz da emissão ao ter um nível de transmissão mais elevado para a luz da emissão do que a luz da excitação. Em algumas modalidades, um marcador fluorescente usado para etiquetar uma amostra pode ser configurado para emitir a luz que tem um comprimento de onda na faixa de 550 nm a 650 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A luz da excitação usada para excitar o marcador fluorescente pode ter um comprimento de onda menor (por exemplo, de 515 nm, 532 nm). Um filtro espectral incluído no dispositivo integrado pode ser configurado para ter um nível elevado de transmissão da luz da emissão ou então um nível

baixo de transmissão da luz da excitação. Nas modalidades em que o filtro espectral atenua comprimentos de onda mais curtos (por exemplo, a luz da excitação) e transmite comprimentos de onda mais longos (por exemplo, a luz da emissão), o filtro espectral pode ser considerado como um filtro de passagem longa. Um filtro espectral pode ser configurado para atenuar a luz da excitação em uma ampla gama incidente de ângulos ao filtro espectral, o que pode prover a rejeição óptica de uma parte ou toda a luz da excitação dispersa em muitas direções de um guia de ondas e/ou um poço de amostras. Em algumas modalidades, um filtro espectral pode ser configurado para ter um nível baixo de transmissão da luz da excitação em uma faixa de ângulos de incidência normal (ao longo da direção y mostrada na FIGURA 1-1A) para o filtro espectral (por exemplo, de 0° a 45°). Em algumas modalidades, um filtro espectral pode ser configurado para prover um nível baixo de transmissão de uma polarização particular da luz em uma faixa de ângulos. Tal filtro pode prover a rejeição substancialmente realçada da luz da excitação polarizada, incluindo a luz dispersa de um guia de ondas.

[0093] Um filtro espectral pode incluir uma pluralidade de camadas, as quais podem ser indicadas como uma pilha de camadas. A pilha de camadas que formam um filtro espectral pode incluir camadas alternadas de um material de elevado índice de refração e um material de baixo índice de refração. Um material de baixo índice de refração pode ter um índice de refração na faixa de 1,40 a 1,55, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Um material de elevado índice de refração pode ter um índice de refração de mais de 1,7. Um exemplo de um material de baixo índice de refração que pode ser usado em um filtro espectral é o dióxido de silício (SiO_2). Os exemplos de materiais de elevado índice de refração que podem ser usados em um filtro espectral incluem Ta_2O_5 , Nb_2O_5 , TiO_2 , Al_2O_3 , óxido

rico em silício (SRO), e Si amorfo (a-Si). Em algumas modalidades, os materiais de índices de refração baixo e elevado podem ser selecionados para obter propriedades ópticas desejadas do filtro espectral resultante enquanto é obtida uma espessura total particular da pilha de camadas. Por exemplo, a seleção de uma combinação de materiais de índice baixo e elevado de refração para prover um contraste maior (por exemplo, a diferença entre o material de baixo índice de refração e o material de elevado índice de refração), pode permitir uma pilha mais fina no lugar de uma combinação de materiais de índices de refração baixo e elevado com um contraste baixo. Uma pilha mais fina do filtro espectral pode prover a coleta melhorada da luz da emissão por um ou mais fotodetectores. Em alguns exemplos, uma pilha mais fina pode ser desejada para facilitar a fabricação do filtro espectral e do dispositivo integrado resultante. Um filtro espectral pode ser formado a partir de materiais para permitir a fabricação de outros componentes do dispositivo integrado sem diminuir de maneira significativa a integridade e o desempenho do filtro espectral. Em alguns exemplos, o filtro espectral pode ser substancialmente termicamente estável até cerca de 400°C. Quaisquer técnicas de fabricação apropriadas para dispositivos fotônicos à base de silício (por exemplo, fabricação de semicondutor de óxido de metal complementar (CMOS)) podem ser usadas para formar um filtro espectral. Em algumas modalidades, a deposição de vapor químico realçada com plasma (PECVD) pode ser usada para formar um filtro espectral, tais como os filtros que incluem SiO₂, SiN, SiON, a-Si, SiC, e as combinações destes. Em algumas modalidades, um filtro espectral pode ser formado pela deposição de vapor física (PVD) ou bombardeamento iônico, o que pode permitir a capacidade de depositar materiais de óxido de metal com um controle apropriado da espessura da película e/ou das propriedades ópticas. Em algumas

modalidades, o bombardeamento com feixes de íons (IBS) ou a deposição de feixes de íons (IBD) podem ser usados para formar um filtro espectral, e tais técnicas podem permitir a formação de películas ópticas muito densas. Muitos materiais de pilhas de filtros exibem uma tensão da película significativa quando depositados em uma pastilha, e essa tensão da película pode causar a distorção da pastilha, o que pode prejudicar o processamento subsequente (por exemplo, a fotolitografia). A distorção da pastilha devido à tensão da película pode ser minimizada ou reduzida mediante o recozimento da pastilha, ou ao revestir a parte de trás da pastilha com uma película que compense substancialmente a tensão da película.

[0094] Um filtro espectral pode incluir um número de camadas de materiais de índices elevado e baixo de refração alternadas na faixa de 2 a 45 camadas, ou qualquer número ou gama de números nessa faixa. A espessura de camadas individuais no filtro espectral pode variar de maneira tal que uma camada individual pode ter uma espessura na faixa de 20 nm a 300 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A espessura total das camadas em um filtro espectral pode ficar na faixa de 0,1 micrometro a 3 micrometros, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A FIGURA 2-1A é uma imagem em seção transversal de um dispositivo integrado fabricado exemplificador que tem o poço de amostras 2-108, o guia de ondas 2-220 e o filtro espectral formado de camadas alternadas de material de elevado índice de refração 2-110 e de material de baixo índice de refração 2-112. Tal como descrito no presente documento, algumas modalidades do dispositivo integrado podem incluir um filtro espacial com uma estrutura de íris que tem aberturas que se sobrepõem com o poço de amostras individuais. A FIGURA 2-1B é uma imagem em seção transversal de um dispositivo integrado fabricado exemplificador que tem o poço de amostras 2-108, o guia de ondas 2-220, o filtro

espectral formado de camadas alternadas de material de elevado índice de refração 2-110 e de material de baixo índice de refração 2-112, e o filtro espacial 2-114 que tem a abertura 2-116.

[0095] Em algumas modalidades, um filtro espectral pode incluir camadas alternadas de Ta_2O_5 e SiO_2 . A FIGURA 2-2A mostra uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral exemplificador que tem 23 camadas e uma espessura total de cerca de 1.466 nm. A FIGURA 2-2B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para o filtro espectral descrito na tabela da FIGURA 2-2A. O gráfico da transmissão versus o comprimento de onda mostrado na FIGURA 2-2B mostra que esse tipo de filtro espectral tem uma transmissão mais baixa para comprimentos de onda da luz na faixa de 500 nm a 540 nm em uma faixa de ângulos incidentes para o filtro espectral, incluindo ângulos na faixa de 0° a 45° da normal ao filtro espectral. Um outro exemplo de um filtro espectral tem 37 camadas alternadas de Ta_2O_5 e SiO_2 e uma espessura total de cerca de 2.498 nm, tal como mostrado com referência à FIGURA 2-3A e à FIGURA 2-3B. A espessura aumentada pode responder pela transmissão diminuída a comprimentos de onda mais baixos ao contrário do filtro espectral das FIGURAS 2-2A e 2-2B.

[0096] Em algumas modalidades, um filtro espectral pode incluir camadas alternadas de Ta_2O_5 e SiO_2 . A FIGURA 2-4A mostra uma tabela do material, da espessura e do índice de refração das camadas individuais incluídas em um filtro espectral exemplificador que tem 25 camadas e uma espessura total de cerca de 1.550 nm. Neste exemplo, as camadas de elevado índice de refração incluem TiO_2 e têm um índice de refração de cerca de 2,36 em um comprimento de onda de 532 nm. A FIGURA 2-4B é um gráfico da transmissão versus o comprimento de onda para o filtro espectral descrito na tabela da

FIGURA 2-4A. O gráfico da transmissão versus o comprimento de onda mostrado na FIGURA 2-4B mostra que este tipo de filtro espectral tem uma transmissão mais baixa para comprimentos de onda da luz na faixa de 500 nm a 540 nm em uma faixa de ângulos incidentes para o filtro espectral, incluindo ângulos na faixa de 0° a 45° da normal ao filtro espectral. Um outro exemplo de um filtro espectral tem 23 camadas alternadas de Ta_2O_5 e SiO_2 e uma espessura total de cerca de 1.252 nm, tal como mostrado com referência à FIGURA 2-5A e à FIGURA 2-5B. Neste exemplo, as camadas de elevado índice de refração incluem TiO_2 e têm um índice de refração de cerca de 2,75 a um comprimento de onda de 532 nm. O índice de refração mais elevado pode permitir uma espessura mais fina do filtro espectral ao contrário do filtro espectral das FIGURAS 2-4A e 2-4B.

[0097] A FIGURA 2-6 é um gráfico da transmissão à incidência normal versus o comprimento de onda ao comparar o filtro espectral descrito pelas FIGURAS 2-3A e 2-3B e o filtro espectral descrito pelas FIGURAS 2-4A e 2-4B. Tal como mostrado na FIGURA 2-6, ambos os filtros espectrais diminuíram a transmissão da luz a comprimentos de onda menores (por exemplo, a comprimentos de onda de 515 nm e 532 nm), que podem corresponder a um comprimento de onda característico ou faixa de comprimentos de onda da luz da excitação de acordo com algumas modalidades.

[0098] Em algumas modalidades, um filtro espectral pode incluir camadas alternadas de Nb_2O_5 e SiO_2 . A FIGURA 2-7A mostra uma tabela da espessura das camadas individuais incluídas em um filtro espectral exemplificador que tem 23 camadas. Neste exemplo, as camadas de elevado índice de refração incluem Nb_2O_5 e têm um índice de refração de cerca de 2,358 a um comprimento de onda de 532 nm. A FIGURA 2-7B é um gráfico da densidade óptica da transmitância da luz s-polarizada (luz TE) versus o ângulo em relação

à normal para o filtro espectral descrito na tabela da FIGURA 2-7A a comprimentos de onda de 532 nm, que podem corresponder à luz da excitação, e de 575 nm, que podem corresponder à luz da emissão. O gráfico da densidade óptica versus o ângulo mostrado na FIGURA 2-7B mostra que esse tipo de filtro espectral tem uma rejeição óptica maior, o que resulta em uma transmissão menor, para 532 nm da luz do que para 575 nm da luz em uma faixa de cerca de 50° a cerca de 60° da normal ao filtro espectral. Tal filtro espectral pode permitir a rejeição óptica da luz da excitação que é dispersa de um guia de ondas dentro dessa faixa de ângulos. A FIGURA 2-7C é um gráfico da densidade óptica da transmitância versus o comprimento de onda para o filtro espectral descrito na tabela da FIGURA 2-7A para os ângulos de 0° e 55° da normal ao filtro espectral. Tal como mostrado na FIGURA 2-7C, há uma baixa rejeição óptica, o que resulta em uma transmissão elevada, de comprimentos de onda da luz 0° e 55° na faixa de 560 nm a 600 nm em comparação aos comprimentos de onda a menos de 560 nm. Tal filtro espectral pode permitir um nível desejado de rejeição óptica da luz da excitação com um comprimento de onda de menos de 560 nm enquanto tem um nível desejado de transmissão da luz da emissão dentro da faixa de cerca de 560 nm a 600 nm.

C. Filtro de Polarização

[0099] A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) incluir um ou mais filtros de polarização configurados para atenuar seletivamente a luz que tem um tipo particular de polarização, a qual pode corresponder à polarização da luz da excitação de acordo com algumas modalidades. A luz não polarizada, ou a luz polarizada randômica, tais como os fótons emitidos por um marcador fluorescente aleatoriamente orientado, pode passar pelo menos parcialmente através do filtro de polarização. A luz da excitação em um guia de

ondas pode ser substancialmente polarizada, e essa luz da excitação pode excitar um marcador fluorescente. A excitação do marcador fluorescente pode depender da orientação do marcador com respeito à polarização da luz da excitação. A luz da emissão do marcador fluorescente pode ter uma polarização diferente do que a luz da excitação. Além disso, o marcador fluorescente pode ou não mudar a orientação entre os eventos de excitação e de emissão. Um filtro de polarização pode incluir uma disposição de fenda, pelo menos nas regiões do dispositivo integrado que se sobrepõem com o poço de amostras individuais. A FIGURA 3-1A mostra uma vista planar de um dispositivo integrado que tem o poço de amostras 3-108 posicionados próximos do guia de ondas a 3-220 e do filtro de polarização 3-230 que tem disposição de fenda posicionada debaixo do guia de ondas 3-220. A FIGURA 3-1B mostra uma vista em seção transversal do dispositivo integrado mostrado na FIGURA 3-1A e mostra o filtro de polarização 3-230 posicionado entre poço de amostras 3-108 e os fotodetectores 3-110. Em algumas modalidades, o filtro de polarização 3-230 pode incluir as regiões da disposição de fendas associadas com o poço de amostras individuais 3-108. Entre as regiões da disposição de fenda individuais, uma ou mais camadas que não tem nenhuma fenda podem agir de modo a bloquear a luz, o que pode reduzir ou impedir a diafonia entre os pixels. As fendas da disposição de fenda e as camadas entre as regiões de disposições de fendas podem ser formadas de qualquer material apropriado, incluindo o alumínio ou um outro metal (por exemplo, metal de CMOS). A espessura, T , da disposição de fendas pode ficar na faixa de 0,05 a 0,3 micrón, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Em algumas modalidades, a espessura da disposição de fendas pode ser de cerca de 0,1 micrón. As fendas individuais na disposição de fendas podem ter uma largura, w , na faixa de 0,05 a 0,15 micrón, ou qualquer valor

ou gama de valores nessa faixa. Em algumas modalidades, a largura de uma fenda na disposição de fendas pode ser de cerca de 0,09 mícron. As fendas podem ter um arranjo periódico tal que há um passo, p , ou uma distância particular entre as fendas individuais da disposição. Uma disposição de fendas pode ter um passo na faixa de 0,1 a 0,5 mícron, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Em algumas modalidades, uma disposição de fendas pode ter um passo de cerca de 0,26 mícron.

[00100] As FIGURAS 3-3A, B, C, D mostram vistas em seção transversal de um dispositivo integrado que não tem um filtro de polarização e traçam a propagação da luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm dispersa do poço de amostras 3-108 e do guia de ondas 3-220. Tal como mostrado, ambas as luzes TE e TM de 532 nm se propagam ao longo da distância entre o poço de amostras 3-108 e o(s) fotodetector(es) 3-110. Por outro lado, as FIGURAS 3-3A, B, C, D mostram vistas em seção transversal de um dispositivo integrado que tem um filtro de polarização, tal como um filtro de polarização descrito acima, e traçam a propagação da luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm do poço de amostras 3-108 ao(s) fotodetector(es) 3-110. Tal como mostrado nas FIGURAS 3-3A e 3-3B, a integração de um filtro de polarização em um dispositivo integrado atenua a luz TE de 532 nm em comparação a um dispositivo integrado que não tem o filtro de polarização (vide as FIGURAS 3-3A e 3-2B para fins de comparação). Tal como mostrado nas FIGURAS 3-3C e 3-3D, o filtro de polarização têm pouco a nenhum impacto na atenuação da luz TM de 532 nm (vide as FIGURAS 3-2C e 3-2D para fins de comparação).

D. Filtro Espacial

[00101] A(s) estrutura(s) fotônica(s) 1-230 pode(m) incluir um ou mais filtros espaciais que têm camada(s) configurada(s) para bloquear

a transmissão da luz, onde a(s) camada(s) tem(têm) aberturas, ou passagens, posicionadas para permitir que a luz passe através do filtro espacial. As aberturas individuais do filtro espacial podem ser posicionadas para uma sobreposição com o poço de amostras e o(s) fotodetector(es) que correspondem aos poço de amostras individuais, de maneira tal que as aberturas são posicionadas para permitir que a luz da emissão de um poço de amostras se propague até o(s) seu(s) respectivo(s) fotodetector(es). Em algumas modalidades, as aberturas individuais do filtro espacial podem ser posicionadas para alinhar com um poço de amostras e seu(s) respectivo(s) fotodetector(es) ao longo de um eixo comum. As aberturas do filtro espacial podem ser apropriadamente dimensionadas e formadas para permitir a detecção de um nível desejado da luz da emissão emitida de um poço de amostras pelo(s) fotodetector(es) que corresponde(m) ao poço de amostras. Uma vez que a(s) camada(s) do filtro espacial pode(m) não discriminar a luz da emissão da luz da excitação, as aberturas do filtro espacial podem ser dimensionadas e formadas para tirar vantagem das diferenças na direcionalidade entre a luz da emissão e a luz da excitação. A luz da emissão de um poço de amostras pode se propagar substancialmente ao longo de uma direção entre o poço de amostras e seu(s) respectivo(s) fotodetector(es), que é uma direção normal ao filtro espacial (ao longo da direção y mostrada na FIGURA 4-1A). Essa direcionalidade da luz da emissão pode ser obtida pela distância entre a superfície inferior do poço de amostras e a(s) camada(s) de metal, tal(tais) como a(s) camada(s) de metal 1-106, e o comprimento de onda da luz da emissão. Uma distância entre a superfície inferior do poço de amostras e a(s) camada(s) de metal, d , tal como mostrado na FIGURA 1-1B, pode ficar na faixa de 100 nm a 500 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. Para obter a direcionalidade da luz da emissão que é substancialmente normal ao

filtro espacial, a distância entre a superfície inferior do poço de amostras e a(s) camada(s) de metal pode aproximadamente de um número ímpar de quarto de comprimentos de onda para o comprimento de onda da luz da emissão no material circunvizinho. Por exemplo, a distância pode ser de cerca de $(3/4)*\lambda/n = 300$ nm para um comprimento de onda da emissão aproximado $\lambda = 580$ nm e um índice de refração $n = 1,45$. Por outro lado, a luz da excitação dispersa de um guia de ondas pode se propagar em uma faixa mais larga de ângulos da normal ao filtro espacial. O tamanho e o formato das aberturas do filtro espacial podem agir de modo a bloquear uma parte da luz da excitação que é incidente no filtro espacial, incluindo a luz da excitação incidente no filtro espacial a ângulos amplos. Uma abertura em um filtro espacial pode ser apropriadamente dimensionada e formada para aumentar a transmissão da luz da emissão em relação à luz da excitação através do filtro espacial onde a luz da excitação é atenuada em relação à luz da emissão. Com a implementação de tal filtro espacial, o(s) fotodetector(es) pode(m) gerar um sinal que é indicativo da luz da emissão onde o sinal não é substancialmente saturado pela luz da excitação.

[00102] Algumas modalidades referem-se a um dispositivo integrado que tem múltiplos filtros espaciais. As aberturas em uma camada(s) de um filtro espacial podem se sobrepor com as aberturas de um outro filtro espacial, e as aberturas sobrepostas dos filtros espaciais podem ser dimensionadas e formadas de maneiras diferentes de maneira tal que as aberturas de filtros espaciais diferentes têm áreas diferentes. Em algumas modalidades, as aberturas de um filtro espacial e as aberturas de um outro filtro espacial podem se alinhar ao longo de um eixo comum, o qual é compartilhado por um poço de amostras e seus respectivos fotodetectores dentro de um pixel. A variação no tamanho das

aberturas dos filtros espacial diferentes pode atenuar a luz que passa através da série de filtros espacial de maneira tal que a luz que passa através de uma abertura de um primeiro filtro espacial é bloqueada por uma camada de um segundo filtro espacial. Isto pode permitir que a série de filtros espacial impeça mais eficientemente que uma faixa angular mais ampla da luz, incluindo a luz da excitação, atinja o(s) fotodetector(es) do que no caso em que um único filtro espacial é usado. Em algumas modalidades, um dispositivo integrado pode incluir um primeiro filtro espacial posicionado próximo do poço de amostras e um segundo filtro espacial posicionado próximo do(s) fotodetector(es). Para um pixel do dispositivo integrado, o primeiro filtro espacial pode ter uma abertura com um primeiro tamanho (por exemplo, diâmetro da abertura) e o segundo filtro pode ter uma abertura com um segundo tamanho, onde o primeiro tamanho e o segundo tamanho são diferentes. Em algumas modalidades, o segundo tamanho pode ser menor do que o primeiro tamanho. Em outras modalidades, o primeiro tamanho pode ser menor do que o segundo tamanho.

[00103] A FIGURA 4-1A mostra uma vista em seção transversal do dispositivo integrado 4-102 que tem o primeiro filtro espacial 4-234 e o segundo filtro espacial 4-232. O primeiro filtro espacial 4-234 e o segundo filtro espacial 4-242 incluem aberturas que se sobrepõem com o poço de amostras individuais 1-108. O primeiro filtro espacial 4-234 tem a abertura 4-240 que se sobrepõe com o poço de amostras 1-108 e o(s) fotodetector(es) 1-110 do pixel 4-112. O segundo filtro espacial 4-232 tem a abertura 4-242 que se sobrepõe com o poço de amostras 1-108 e o(s) fotodetector(es) 1-110 do pixel 4-112. Em algumas modalidades, a abertura 4-240 do filtro espacial 4-234 e a abertura 4-242 do filtro espacial 4-232 podem se alinhar ao longo de um eixo comum com o poço de amostras 1-108 e o(s) fotodetector(es) 1-110. Tal como mostrado na FIGURA 4-1A, a abertura 4-242 do

segundo filtro espacial 4-232 tem um tamanho menor (dimensão ao longo da direção z) do que a abertura 4-240 do primeiro filtro espacial 4-234.

[00104] As aberturas individuais em um filtro espacial podem ser apropriadamente dimensionadas, formadas e posicionadas com respeito aos poços de amostras e fotodetectores correspondentes no dispositivo integrado de uma maneira que melhora a coleta da luz da emissão pelos fotodetectores e/ou reduz a quantidade de luz da excitação incidente nos fotodetectores. AS FIGURAS 4-1B, 4-1C, 4-1D, 4-1E e 4-1F são vistas planares superiores dos pixels em um dispositivo integrado que ilustra as aberturas de filtros espaciais exemplificadoras 4-240b, 4-240c, 4-240d, 4-240e e 4-240f, respectivamente. As aberturas em um filtro espacial podem ser simétricas ao longo de uma ou mais direções no plano da abertura, tais como as aberturas de filtro espacial 4-240b e 4-240c tal como mostrado nas FIGURAS 4-1B e 4-1C, respectivamente, ou não simétricas ao longo de uma ou mais direções no plano da abertura, tais como os filtros espaciais 4-240e e 4-240f tal como mostrado nas FIGURAS 4-1E e 4-1F, respectivamente. Uma abertura em um filtro espacial pode ser coaxial com o poço de amostras e/ou o(s) fotodetector(es) no pixel, tais como as aberturas de filtro espacial 4-240b, 4-240d e 4-240e correspondentes tal como mostrado nas FIGURAS 4-1B, 4-1D, 4-1E, respectivamente, ou não coaxial, tais como os filtros espaciais 4-240c e 4-240f tal como mostrado nas FIGURAS 4-1B e 4-1F, respectivamente.

[00105] Em alguns exemplos, o tamanho e o formato das aberturas no filtro espacial podem acomodar outros elementos do dispositivo integrado, incluindo elementos que causam impactos na dispersão da luz da excitação e na coleta da luz da emissão. Como um exemplo, o tamanho e/ou o formato de um poço de amostras podem causar

impactos na direcionalidade da luz da excitação dispersa pelo poço de amostras. Em particular, quando uma dimensão ou área em seção transversal do poço de amostras aumenta, o poço de amostras pode exibir mais dispersão para diante porque o poço de amostras pode agir mais como um objeto de dispersão de Mie e não como um objeto de dispersão de Raleigh. Por exemplo, um poço de amostras que tem uma dimensão em seção transversal de cerca de 160 nm ou menos pode agir como um objeto de dispersão de Raleigh, e quando um poço de amostras tem uma dimensão em seção transversal de cerca de 170 nm ou mais pode agir como um objeto de dispersão de Mie e pode exibir uma dispersão para diante. Uma abertura no filtro espacial que corresponde ao poço de amostras pode ter um tamanho, um formato e uma posição em relação ao poço de amostras para reduzir a quantidade da luz dispersa para diante que atinge os fotodetectores. Em alguns exemplos, a abertura do filtro espacial pode ter um tamanho ou dimensão reduzidos na direção da propagação da luz ao longo de um guia de ondas. Em algumas modalidades, uma abertura do filtro espacial pode ter uma dimensão ao longo da direção da propagação da luz através de um guia de ondas que é menor do que uma outra dimensão a algum ângulo do guia de ondas.

[00106] Retornando às FIGURAS 4-1B, 4-1C, 4-1D, 4-1E e 4-1F, a luz se propaga ao longo do guia de ondas 1-220 da esquerda para a direita, tal como mostrado pela seta. A abertura de filtro espacial 4-240d tem um formato elíptico com uma dimensão paralela ao guia de ondas 1-220 que é menor do que uma dimensão da abertura perpendicular ao guia de ondas 1-220. Em algumas modalidades, uma distância entre um poço de amostras e uma borda de sua abertura de filtro espacial correspondente em uma direção para a qual a luz da excitação se propaga ao longo do guia de ondas (por exemplo, para a direção +z tal como mostrado nas FIGURAS 4-1B, 4-1C, 4-1D, 4-1E, e

4-1F) é menor em comparação a uma distância entre o poço de amostras e uma borda da abertura do filtro espacial em uma direção para a qual a luz se propaga ao longo do guia de ondas (por exemplo, para a direção -z tal como mostrado nos FIGURAS 4-1B, 4-1C, 4-1D, 4-1E, e 4-1F). Tais aberturas de filtro espacial podem permitir o bloqueio reduzido da luz dispersa para diante, incluindo a luz dispersa para diante que se eleva do poço de amostras agindo como um objeto de dispersão de Mie. Por exemplo, a abertura de filtro espacial 4-240e tem um formato no qual o lado direito da abertura pode agir de modo a bloquear a luz da excitação dispersa para diante porque a abertura é parcialmente fechada no lado direito em comparação ao lado esquerdo da abertura 4-240e. Como um outro exemplo, a abertura de filtro espacial 4-240f tem um formato e uma posição em relação ao poço de amostras 1-108 tais que uma distância entre o poço de amostra e uma borda da abertura 4-240f na direção +z é menor do que na direção -z.

[00107] Algumas aberturas de filtro espacial podem agir de modo a bloquear a luz dispersa para diante ao deslocar a abertura do poço de amostras correspondente para a direção da luz incidente no guia de ondas de maneira tal que a abertura e o poço de amostras são não coaxiais. Por exemplo, a abertura de filtro espacial 4-240c é não coaxial com o poço de amostras correspondente 1-108 ao ser deslocada em uma direção para onde a luz se propaga ao longo do guia de ondas, que fica na direção -z tal como mostrado em FIGURA 4-1C.

[00108] A(s) camada(s) de um filtro espacial pode(m) ser formada(s) a partir de um ou mais materiais configurados para bloquear ou atenuar a transmissão da luz, incluindo a luz da excitação. Um filtro espacial pode incluir camada(s) de metal e camada(s) antirrefletiva(s). Os exemplos dos materiais que podem ser usados

para formar a(s) camada(s) de um filtro espacial incluem o titânio, o nitreto de titânio, o alumínio, o nitreto de tântalo, o tântalo, o óxido de silício, o oxinitreto de silício e o nitreto de silício. As camadas individuais de um filtro espacial podem ter uma espessura entre 5 nm a 200 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa.

[00109] A FIGURA 4-2 é uma vista em seção transversal de um filtro espacial exemplificador que tem a primeira camada 4-202, a segunda camada 4-204, a terceira camada 4-206 e a quarta camada 4-208 formadas dentro do material opticamente transparente 4-210. Esse filtro espacial exemplificador pode ter uma reflexão reduzida ou mínima em um comprimento de onda de excitação em uma ampla gama de ângulos. O filtro espacial pode ser integrado em um dispositivo no qual a primeira camada 4-202 é próxima dos poços de amostras do dispositivo (por exemplo, o poço de amostras 1-108) e a quarta camada 4-208 é próxima aos fotodetectores do dispositivo (por exemplo, os fotodetectores 1-110) de maneira tal que a luz é substancialmente incidente na primeira camada 4-202. A primeira camada 4-202 e a terceira camada 4-206 podem incluir o nitreto de titânio (TiN). A segunda camada 4-204 pode incluir o nitreto de silício (SiN) e/ou o dióxido de silício (SiO₂). A quarta camada 4-208 pode incluir o titânio. O material opticamente transparente pode incluir o dióxido de silício. A espessura da primeira camada 4-202 pode ficar na faixa de 3 nm a 15 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A espessura da segunda camada 4-204 pode ficar na faixa de 30 nm a 60 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A espessura da terceira camada 4-206 pode ficar na faixa de 20 nm a 90 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. A espessura da quarta camada 4-208 pode ficar na faixa de 40 nm a 60 nm, ou qualquer valor ou gama de valores nessa faixa. As FIGURAS 4-3A e 4-3B são gráficos da absorção (ambas a luz e s-polarizada e a luz p-

polarizada) versus o ângulo e o comprimento de onda, respectivamente, e as FIGURAS 4-3C e 4-3D são gráficos da reflexão (ambas a luz s-polarizada e a luz p-polarizada) versus o ângulo e o comprimento de onda, respectivamente, para um filtro espacial exemplificador que tem uma primeira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 7 nm, uma segunda camada de nitreto de silício que tem uma espessura de cerca de 47 nm, uma terceira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm, e uma quarta camada de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm.

[00110] A FIGURA 4-3E é um gráfico da reflexão versus o ângulo para dois filtros espaciais exemplificadores para a luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm. Um dos filtros espaciais tem uma primeira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 6 nm, uma segunda camada de nitreto de silício que tem uma espessura de cerca de 36 nm, uma terceira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 77 nm, e uma quarta camada de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm. O outro filtro espacial tem uma primeira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 6 nm, uma segunda camada de nitreto de silício que tem uma espessura de cerca de 39 nm, uma terceira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 27 nm, e uma quarta camada de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm. A FIGURA 4-3F é um gráfico da reflexão versus o ângulo para dois filtros espaciais exemplificadores para a luz que tem um comprimento de onda característico de 532 nm. Um dos filtros espaciais tem uma primeira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 6 nm, uma segunda camada de nitreto de silício que tem uma espessura de cerca de 36 nm, uma terceira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca

de 77 nm, e uma quarta camada de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm. O outro filtro espacial tem uma primeira camada do nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 10 nm, uma segunda camada de dióxido de silício que tem uma espessura de cerca de 49 nm, uma terceira camada de nitreto de titânio que tem uma espessura de cerca de 73 nm, e uma quarta camada de titânio que tem uma espessura de cerca de 50 nm.

[00111] Em algumas modalidades, um filtro espacial pode ser formado de camada(s) de metal (por exemplo, as camadas de metal 1-240) do dispositivo integrado que agem como circuitos do dispositivo integrado. A(s) camada(s) de metal pode(m) ser eletricamente acoplada(s) ao(s) fotodetector(es) do dispositivo integrado e pode(m) ser configurada(s) para transmitir sinais de controle ao(s) fotodetector(es) dos circuitos externos ao dispositivo integrado (por exemplo, um instrumento que forma uma interface com o dispositivo integrado) e/ou para transmitir os sinais de detecção gerados pelo(s) fotodetector(es) aos circuitos externos. A(s) camada(s) de metal configurada(s) para agir como um filtro espacial pode(m) ser formada(s) dentro de uma região complementar de semicondutor de óxido de metal (CMOS) do dispositivo integrado. A(s) camada(s) de metal pode(m) ser formada(s) ao usar uma técnica(s) apropriada(s) de fabricação de CMOS. Os exemplos dos materiais que podem ser usados para formar a(s) camada(s) de um filtro espacial incluem o titânio, o nitreto de titânio, o alumínio, o cobre, oxinitreto de silício (por exemplo, SiON). Em algumas modalidades, um filtro espacial pode incluir uma primeira camada de oxinitreto de silício (SiON), uma segunda camada de nitreto de titânio, uma terceira camada de titânio, e uma quarta camada de cobre e alumínio (AlCu). A FIGURA 4-3G é um gráfico da reflexão versus o ângulo para este filtro espacial em comparação a uma camada de metal de CMOS padrão para a luz que

tem um comprimento de onda característico de 532 nm. Tal como mostrado na FIGURA 4-3G, as propriedades ópticas desse filtro espacial reduzem a refletância da luz em comparação ao metal de CMOS. Em particular, este filtro espacial exibe uma refletância reduzida para a luz incidentes em uma faixa de 0 a 45 graus.

[00112] Em algumas modalidades, um dispositivo integrado pode incluir um primeiro filtro espacial posicionado próximo dos poços de amostras e um segundo filtro espacial posicionado próximo do(s) fotodetector(es) que é formado de camada(s) de metal do dispositivo integrado que agem como um circuito do dispositivo integrado. O primeiro filtro espacial pode ser formado de uma camada de metal (por exemplo, Ti) e duas ou mais camadas antirrefletiva (por exemplo, TiN), onde uma camada antirrefletiva é posicionada em um ou outro lado da camada de metal. A(s) camada(s) de metal que age(m) como um circuito e forma(m) o segundo filtro espacial pode(m) refletir a luz incidente. A camada antirrefletiva do primeiro filtro espacial próxima do segundo filtro espacial pode agir de modo a reduzir a luz refletida pela(s) camada(s) de metal do segundo filtro espacial, o que pode melhorar a eficiência do primeiro e do segundo filtros espaciais para bloquear a luz da excitação do que no caso em que a camada antirrefletiva não é incluída.

[00113] Algumas modalidades referem-se a dispositivos integrados que têm múltiplos tipos de estruturas fotônicas discutidas no presente documento. Os tipos diferentes de estruturas fotônicas podem tirar vantagem dos benefícios de tipos diferentes de estruturas fotônicas, e a rejeição óptica melhorada da luz da excitação pode ser obtida em relação ao uso de apenas um tipo de estrutura fotônica. Por exemplo, o desempenho de um filtro espectral de rejeitar opticamente a luz da excitação pode depender do ângulo de incidência da luz da excitação em relação ao filtro espectral. O filtro espectral pode ter um

desempenho melhorado na rejeição óptica da luz da excitação a ângulos próximos da normal ao filtro espectral do que a ângulos mais amplos. Um filtro espacial pode ser usado em combinação com o filtro espectral para responder pelo desempenho diminuído a esses ângulos mais amplos. Em algumas modalidades, um filtro espacial pode ser posicionado em um lado do filtro espectral próximo do poço de amostras. Em algumas modalidades, um filtro espacial pode ser posicionado em um lado do filtro espectral próximo dos fotodetectores.

[00114] A FIGURA 4-4 é uma vista em seção transversal do dispositivo integrado 4-402 que tem o filtro espectral 4-230 posicionado entre o primeiro filtro espacial 4-234 e o segundo filtro espacial 4-232. Tal como mostrado na FIGURA 4-4, o filtro espectral 4-230 pode se estender ao longo do comprimento (ao longo da direção z) do dispositivo integrado e pode se sobrepor com as aberturas do primeiro filtro espacial 4-232 e do segundo filtro espacial 4-234, e o poço de amostras 1-108. A FIGURA 4-5A é uma vista em seção transversal de um pixel no dispositivo integrado mostrado na FIGURA 4-4 e traça uma propagação da luz de 532 nm que pode ser usada como a luz da excitação em algumas modalidades, dispersa do guia de ondas 1-220 e do poço de amostras 1-108. Tal como mostrado pela FIGURA 4-5A, a combinação do primeiro filtro espacial 4-232, do filtro espectral 4-230, e do segundo filtro espacial 4-234 impede substancialmente que a luz de 532 nm atinja o fotodetector 1-110. A FIGURA 4-5B é uma vista em seção transversal de um pixel no dispositivo integrado mostrado na FIGURA 4-4 e traça a propagação da luz de 572 nm, que pode ser a luz da emissão emitida por um marcador fluorescente em algumas modalidades. Tal como mostrado pela FIGURA 4-5B, o filtro espectral 4-230 permite uma transmissão da luz de 572 nm, ao contrário da luz de 532 nm, de maneira tal que, embora uma parte da luz de 572 nm possa ser bloqueada pelo

primeiro filtro espacial 4-232 e pelo segundo filtro espacial 4-234, uma parte da luz de 572 nm atinge o fotodetector 1-110. Além disso, a quantidade da luz de 572 nm que pode ser incidente no fotodetector 1-110 pode ser significativamente maior do que a quantidade da luz de 532 nm de maneira tal que um sinal gerado pelo fotodetector 1-110 pode ser indicativo da luz de 572 nm.

[00115] Tal como discutido acima, uma camada de metal de um dispositivo integrado que age como um circuito também pode ser configurada para agir como um filtro espacial. Em algumas modalidades, um dispositivo integrado pode incluir um filtro espectral e uma ou mais camadas de metal configuradas como um filtro espacial. A FIGURA 4-6 é uma vista em seção transversal de um pixel de um dispositivo integrado e traça a propagação de uma luz de 532 nm, que pode ser usada como a luz da excitação em algumas modalidades, dispersa do guia de ondas de e 1-220 e do poço de amostras 1-108. Tal como mostrado pela FIGURA 4-6, a combinação do filtro espectral 4-230 e da camada de metal 4-240 impede substancialmente que a luz de 532 nm atinja o fotodetector 1-110.

[00116] Algumas modalidades referem-se a um dispositivo integrado que tem estruturas de absorção de luz que são orientadas substancialmente verticalmente, tal como substancialmente perpendicular aos guias de ondas ou à superfície superior do dispositivo integrado, e as quais podem ser indicadas como paredes laterais absorventes verticais. As paredes laterais absorventes verticais podem ser posicionadas entre pixels individuais do dispositivo integrado e podem melhorar o isolamento óptico entre os pixels e podem reduzir a diafonia da luz da excitação e da luz da emissão entre os pixels vizinhos. As paredes laterais absorventes verticais podem ser posicionados em qualquer localização apropriada ao longo do trajeto óptico entre o poço de amostras e o(s) fotodetector(es) de um pixel.

Nas modalidades que incluem múltiplas camadas de filtros espaciais, as paredes laterais absorventes verticais podem se estender entre duas camadas de filtro espacial. Em algumas modalidades, as paredes laterais absorventes verticais podem ser posicionadas entre uma camada de filtro espacial e o(s) fotodetector(es) do dispositivo integrado.

[00117] A FIGURA 4-7 é uma vista em seção transversal do dispositivo integrado 4-702 que tem o primeiro filtro espacial 4-232, o segundo filtro espacial 4-234 e as paredes laterais absorventes verticais 4-704 posicionadas entre o primeiro filtro espacial 4-232 e o segundo filtro espacial 4-234. Tal como mostrado na FIGURA 4-4, as paredes laterais absorventes verticais 4-704 são posicionadas entre pixels individuais de maneira tal que um conjunto de paredes laterais absorventes verticais é associado com o poço de amostras individuais e o(s) fotodetector(es) correspondente(s) 1-110. As paredes laterais absorventes verticais 4-704 podem impedir ou então reduzir a luz da emissão (mostrada pelas setas sólidas) de um poço de amostras para que não atinja o(s) fotodetector(es) em um pixel vizinho, o que pode reduzir a quantidade de diafonia entre os pixels no dispositivo integrado. Além disso, as paredes laterais absorventes verticais 4-704 podem impedir que a luz da excitação (mostrada pelas setas tracejadas) atinja os fotodetectores do dispositivo integrado.

[00118] As paredes laterais absorventes verticais podem incluir uma ou mais camadas de materiais configuradas para absorver ou bloquear substancialmente a luz. Os exemplos dos materiais apropriados que podem ser usados para formar as paredes laterais absorventes verticais podem incluir o silício, o nitreto de silício, o oxinitreto de do silício, o óxido de silício, o tungstênio, o titânio, o nitreto de titânio, o tântalo e o nitreto de tântalo.

[00119] De acordo com algumas modalidades, as paredes laterais

absorventes verticais podem ser formadas ao escavar sulcos e ao depositar o material absorvedor de luz dentro dos sulcos durante a fabricação do dispositivo integrado. Em algumas modalidades, a formação das paredes laterais absorventes verticais pode envolver a causticação de sulcos dentro das regiões de pixels do dispositivo integrado. Em algumas modalidades, a formação das paredes laterais absorventes verticais pode envolver a causticação de sulcos entre regiões de pixels do dispositivo integrado.

[00120] As FIGURAS 4-8A a 4-8F ilustram as etapas exemplificadoras da fabricação usadas para a formação das paredes laterais absorventes verticais. Na FIGURA 4-8A, o material opticamente transparente 4-210 é formado sobre o filtro espacial 4-232 que, em algumas modalidades, é uma camada de metal CMOS de metal. Tal como mostrado na FIGURA 4-8A, o filtro espacial 4-232 é formado sobre a(s) camada(s) 1-240 e o substrato de metal 4-802, que pode incluir o(s) fotodetector(es). O material opticamente transparente pode incluir o dióxido de silício (SiO_2). Tal como discutido no presente documento, em algumas modalidades, o filtro espacial 4-232 pode incluir uma ou mais camadas que agem de modo a reduzir a luz da reflexão, tal como o filtro espacial exemplificador mostrado na FIGURA 4-2. O material opticamente transparente pode ser planarizado ao usar técnicas de planarização químico-mecânicas (CMP). Tal como mostrado na FIGURA 4-8B, os sulcos 4-804 podem ser formadas no material opticamente transparente ao usar quaisquer técnicas de litografia apropriadas. Os sulcos 4-804 podem ser formadas de modo a estender as regiões do filtro espacial 4-232, tal como mostrado na FIGURA 4-8B. Em tais exemplos, o filtro espacial 4-232 pode agir como um limitador de causticação. Em algumas modalidades, os sulcos 4-804 podem não se estender completamente na direção do filtro espacial subjacente.

[00121] Após a formação dos sulcos 4-804, o material usado para formar as paredes laterais absorventes verticais 4-704 pode ser depositado sobre os sulcos, tal como mostrado na FIGURA 4-8C. As paredes laterais absorventes verticais podem ser formadas ao usar uma ou mais camadas de silício, tungstênio, titânio, nitreto de titânio, tântalo e nitreto de tântalo. A porção restante dos sulcos pode ser preenchida com qualquer material dielétrico apropriado 4-806. Os exemplos do material dielétrico 4-806 podem incluir o dióxido de silício (SiO_2), o oxinitreto de silício (SiON), o nitreto de silício (SiN) e o silício, incluindo o silício amorfo. Os sulcos podem ser preenchidos ao usar quaisquer técnicas de deposição apropriadas, incluindo a deposição de vapor químico realçado com plasma (PECVD). Uma vez que os sulcos estejam preenchidos com o material dielétrico, a(s) camada(s) que forma(m) o filtro espacial 4-234 pode(m) ser formada(s) sobre os sulcos preenchidos, tal como mostrado na FIGURA 4-8E. O filtro espacial 4-234 pode ser formado pela causticação dessas camadas entre os sulcos preenchidos com o material dielétrico 4-806, tal como mostrado na FIGURA 4-8F. O material opticamente transparente adicional pode ser formado sobre o filtro espacial causticado 4-234. O processamento subsequente do dispositivo integrado pode envolver a formação do guia de ondas 1-220 e do poço de amostras 1-108, tal como mostrado na FIGURA 4-9A. O dispositivo integrado resultante mostrado na FIGURA 4-9A tem as paredes laterais absorventes verticais 4-704 e o material dielétrico 4-806 formado entre pixels individuais que têm um poço de amostras 1-108 e o(s) fotodetector(es) 1-110 associados.

[00122] Em algumas modalidades, a formação das paredes laterais absorventes verticais pode envolver a causticação de regiões dentro de pixels individuais do dispositivo integrado. Por exemplo, em vez das regiões de causticação que se sobrepõem com o filtro espacial 4-232,

tal como mostrado na FIGURA 4-8B, a formação das paredes laterais absorventes verticais pode incluir a causticação das regiões que se sobrepõem com as aberturas do filtro espacial 4-232 e a formação de material dielétrico nesses sulcos causticados. A FIGURA 4-9B mostra uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais formadas por tal processo. Em particular, as regiões do material dielétrico 4-808 são formadas para que se sobreponham com os pixels individuais 1-108 e o(s) fotodetector(es) dentro dos pixels.

[00123] Deve ser apreciado que qualquer número apropriado de paredes laterais absorventes verticais pode ser posicionado entre os pixels para obter as propriedades desejadas do dispositivo integrado. Além disso, a facilidade de fabricação do dispositivo integrado pode ser considerada na seleção do número de paredes laterais absorventes verticais a serem usadas entre os pixels adjacentes no dispositivo integrado resultante. Em alguns casos, menos paredes laterais entre os pixels podem permitir a escalabilidade da estrutura de pixels através da disposição de pixels no dispositivo integrado e/ou maiores tolerâncias de fabricação. Por exemplo, a presença de uma única parede lateral vertical entre os pixels adjacentes pode reduzir a necessidade de formar elementos menores ao usar técnicas litográficas, incluindo a modelagem, a causticação e a deposição de material, que têm restrições de fabricação particulares na formação de elementos pequenos. A FIGURA 4-9C mostra uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem uma única parede lateral absorvente vertical 4-704 posicionada entre pixels adjacentes.

[00124] Em algumas modalidades, um dispositivo integrado pode incluir as paredes laterais absorventes verticais posicionadas entre o(s) filtro(s) espacial(is) e os fotodetectores do dispositivo integrado. A FIGURA 4-10A mostra uma vista em seção transversal de um

dispositivo integrado que tem paredes laterais absorventes verticais 4-904 posicionadas entre o filtro espacial 4-232 e o(s) fotodetector(es) 1-110. Em algumas modalidades, as paredes laterais absorventes verticais 4-904 podem se estender continuamente entre o filtro espacial 4-232 e o(s) fotodetector(es) 1-110 tal como mostrado na FIGURA 4-10A. Em algumas modalidades, as paredes laterais absorventes verticais 4-904 podem se estender parcialmente entre o filtro espacial 4-232 e o(s) fotodetector(es) 1-110. As paredes laterais absorventes verticais 4-904 podem ser formadas por meio da causticação de sulcos entre a(s) camada(s) de metal 1-240 dentro dos pixels do dispositivo integrado e da deposição de material absorvente dentro dos sulcos para formar as paredes laterais absorventes verticais 4-904.

[00125] Algumas modalidades referem-se a um dispositivo integrado que tem regiões de material dielétrico posicionadas dentro dos pixels individuais onde as regiões têm um índice de refração apropriado para melhorar a coleta pelos fotodetectores do dispositivo integrado. Em algumas modalidades, as regiões podem ter um índice de refração mais elevado do que o material circunvizinho, tal como o material opticamente transparente (por exemplo, dióxido de silício), que pode agir de modo a dirigir a luz para os fotodetectores. Essas regiões do material dielétrico de elevado índice de refração podem ser posicionadas entre um filtro espacial e os fotodetectores. A FIGURA 4-10B mostra uma vista em seção transversal de um dispositivo integrado que tem regiões de material de elevado índice de refração 4-906 posicionado entre o filtro espacial 4-232 e os fotodetectores 1-110 dentro dos pixels individuais. As regiões 4-906 podem ser formadas por meio da causticação de sulcos entre a(s) camada(s) de metal 1-240 dentro dos pixels do dispositivo integrado e da deposição do material de elevado índice de refração dentro dos sulcos para formar

as paredes laterais absorventes verticais 4-904. Os exemplos dos materiais apropriados que podem ser usados para formar as regiões 4-906 incluem o nitreto de silício, o oxinitreto de silício, e/ou outros materiais dielétricos que têm um índice de refração na faixa de 1,5 a 2,0 a um comprimento de onda característico particular. Deve ser apreciado que algumas modalidades do dispositivo integrado podem incluir ambas as paredes laterais absorventes verticais e as regiões de material dielétrico de elevado índice de refração.

III. Aspectos Adicionais do Sistema

[00126] O sistema pode incluir um dispositivo integrado e um instrumento configurado para formar uma interface com o dispositivo integrado. O dispositivo integrado pode incluir uma disposição de pixels, onde um pixel inclui um poço de amostras e pelo menos um fotodetector. Uma superfície do dispositivo integrado pode ter uma pluralidade de poço de amostras, onde um poço de amostras é configurado para receber uma amostra de um espécime colocado na superfície do dispositivo integrado. Um espécime pode conter múltiplas amostras e, em algumas modalidades, tipos diferentes de amostras. A pluralidade de poços de amostras pode ter um tamanho e um formato apropriados de maneira tal que pelo menos uma porção do poço de amostras recebe uma amostra de um espécime. Em algumas modalidades, o número de amostras dentro de um poço de amostras pode ser distribuído entre o poço de amostras de maneira tal que alguns poços de amostras contêm uma amostra e outros ainda contêm zero, duas ou mais amostras.

[00127] Em algumas modalidades, um espécime pode conter modelos de DNA de um só-múltiplos cordões, e o poço de amostras individuais em uma superfície de um dispositivo integrado podem ser dimensionados e formados de modo a receber um modelo de DNA de um só cordão. Os modelos de DNA de um só cordão podem ser

distribuídos entre o poço de amostras do dispositivo integrado de maneira tal que pelo menos uma porção do poço de amostras do dispositivo integrado contenha um modelo de DNA de um só cordão. O espécime também pode conter deoxinucleotídeos de trifostato etiquetados (dNTPs) que entram então no poço de amostras e podem permitir a identificação de um nucleotídeo enquanto são incorporados em um cordão de DNA complementar ao modelo de DNA de um só cordão no poço de amostras. Em tal exemplo, a "amostra" pode se referir a ambos o DNA de um só cordão e o dNTP etiquetado que está sendo atualmente incorporados por uma polimerase. Em algumas modalidades, o espécime pode conter modelos de DNA de um só cordão e os dNTPs etiquetados podem ser subsequentemente ser introduzidos em um poço de amostras enquanto os nucleotídeos são incorporados em um cordão complementar de DNA dentro do poço de amostras. Desta maneira, o tempo de incorporação dos nucleotídeos pode ser controlado quando os dNTPs etiquetados são introduzidos no poço de amostras de um dispositivo integrado.

[00128] A luz da excitação é provida de uma fonte de excitação localizada separada da disposição de pixels do dispositivo integrado. A luz da excitação é dirigida pelo menos em parte por elementos do dispositivo integrado para um ou mais pixels para iluminar uma região de iluminação dentro do poço de amostras. Um marcador pode então emitir a luz da emissão quando localizado dentro da região de iluminação e em resposta ao fato de ser iluminado pela luz da excitação. Em algumas modalidades, uma ou mais fontes de excitação fazem parte do instrumento do sistema onde os componentes do instrumento e do dispositivo integrado são configurados para dirigir a luz da excitação para um ou mais pixels.

[00129] A luz da emissão emitida por uma amostra pode então ser detectada por um ou mais fotodetectores dentro de um pixel do

dispositivo integrado. As características da luz da emissão detectada podem fornecer uma indicação para a identificação do marcador associado com a luz da emissão. Tais características podem incluir qualquer tipo apropriado de característica, incluindo um tempo de chegada dos fótons detectados por um fotodetector, uma quantidade de fótons acumulados com o passar do tempo por um fotodetector, e/ou uma distribuição dos fótons através de dois ou mais fotodetectores. Em algumas modalidades, um fotodetector pode ter uma configuração que permita a detecção de uma ou mais das características de sincronismo associadas com a luz da emissão de uma amostra (por exemplo, o tempo de vida da fluorescência). O fotodetector pode detectar uma distribuição de tempos de chegada de fótons depois que um pulso da luz da excitação se propaga através do dispositivo integrado, e a distribuição de tempos de chegada pode fornecer uma indicação de um tempo característico da luz da emissão da amostra (por exemplo, um substituto para o tempo de vida da fluorescência). Em algumas modalidades, um ou mais fotodetectores fornecem uma indicação da probabilidade da luz da emissão emitida pelo marcador (por exemplo, a intensidade da fluorescência). Em algumas modalidades, uma pluralidade de fotodetectores pode ser dimensionada e arranjada para capturar uma distribuição espacial da luz da emissão. Os sinais de saída de um ou mais fotodetectores podem então ser usados para distinguir um marcador dentre uma pluralidade de marcadores, onde a pluralidade de marcadores pode ser usada para identificar uma amostra dentro do espécime. Em algumas modalidades, uma amostra pode ser excitada por múltiplas energias de excitação, e as características da luz da emissão e/ou do sincronismo da luz da emissão emitida pela amostra em resposta às múltiplas energias de excitação podem distinguir um marcador de uma pluralidade de marcadores.

[00130] Uma visão geral esquemática do sistema 5-100 é ilustrada na FIGURA 5-1. O sistema compreende um dispositivo integrado 5-102 que forma uma interface com um instrumento 5-104. Em algumas modalidades, o instrumento 5-104 pode incluir uma ou mais fontes de excitação 5-106 integradas como parte do instrumento 5-104. Em algumas modalidades, uma fonte de excitação pode ser externa ao instrumento 5-104 e ao dispositivo integrado 5-102, e o instrumento 5-104 pode ser configurado para receber a luz da excitação da fonte de excitação e dirigir a luz da excitação ao dispositivo integrado. O dispositivo integrado pode formar uma interface com o instrumento ao usar qualquer soquete apropriado para receber o dispositivo integrado e prender o mesmo em um alinhamento óptico preciso com a fonte de excitação. A fonte de excitação 5-106 pode ser configurada para fornecer a luz da excitação ao dispositivo integrado 5-102. Tal como ilustrado esquematicamente na FIGURA 5-1, o dispositivo integrado 5-102 tem uma pluralidade de pixels 5-112, onde pelo menos uma porção dos pixels pode executar a análise independente de uma amostra. Tais pixels 5-112 podem ser indicados como "pixels de fonte passiva", uma vez que um pixel recebe a luz da excitação de uma fonte 5-106 separado do pixel, onde a luz da excitação da fonte excita alguns ou todos os pixels 5-112. A fonte de excitação 5-106 pode ser qualquer fonte de luz apropriada. Os exemplos de fontes de excitação apropriadas são descritos no Pedido de Patente U.S. no. 14/821688 intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO PARA A SONDAÇÃO, DETECÇÃO E ANÁLISE DE MOLÉCULAS", o qual é incorporado a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, a fonte de excitação 5-106 inclui múltiplas fontes de excitação que são combinadas para aplicar a luz da excitação ao dispositivo integrado 5-102. As múltiplas fontes de excitação podem ser configuradas para produzir múltiplas energias de excitação ou comprimentos de onda.

[00131] Um pixel 5-112 tem um poço de amostras 5-108 configurado para receber uma luz da amostra e um fotodetector 5-110 para detectar a luz da emissão emitida pela amostra em resposta à iluminação da amostra com a luz da excitação fornecida pela fonte de excitação 5-106. Em algumas modalidades, o poço de amostras 5-108 pode reter a amostra bastante próxima de uma superfície do dispositivo integrado 5-102, o que pode facilitar a aplicação da luz da excitação à amostra e a detecção da luz da emissão da amostra.

[00132] Os elementos ópticos para acoplar a luz da excitação da fonte de luz de excitação 5-106 ao dispositivo integrado 5-102 e guiar a luz da excitação ao poço de amostras 5-108 são posicionados no dispositivo integrado 5-102 e no instrumento 5-104. Os elementos ópticos da fonte ao poço podem compreender um ou mais acopladores de grade localizados no dispositivo integrado 5-102 para acoplar a luz da excitação ao dispositivo integrado e os guias de ondas para aplicar a luz da excitação do instrumento 5-104 aos poços de amostras nos pixels 5-112. Um ou mais elementos divisores ópticos podem ser posicionados entre um acoplador de grade e os guias de ondas. O divisor óptico pode acoplar a luz da excitação do acoplador de grade e aplicar a luz da excitação a pelo menos um dos guias de ondas. Em algumas modalidades, o divisor óptico pode ter uma configuração que permita que a aplicação da luz da excitação seja substancialmente uniforme através de todos os guias de ondas de maneira tal que cada um dos guias de ondas receba uma quantidade substancialmente similar de luz da excitação. Tais modalidades podem melhorar o desempenho do dispositivo integrado com a melhora da uniformidade da luz da excitação recebida pelos poços de amostras do dispositivo integrado.

[00133] O poço de amostras 5-108, uma porção do sistema óptico da fonte de excitação ao poço e o sistema óptico do poço de amostras

ao fotodetector são posicionados no dispositivo integrado 5-102. A fonte de excitação 5-106 e uma porção dos componentes da fonte ao poço são posicionadas no instrumento 5-104. Em algumas modalidades, um único componente pode desempenhar um papel em ambos o acoplamento da luz da excitação ao poço de amostras 5-108 e a aplicação da luz da emissão do poço de amostras 5-108 ao fotodetector 5-110. Os exemplos de componentes apropriados, para o acoplamento da luz da excitação a um poço de amostras e/ou o direcionamento da luz da emissão a um fotodetector, para a inclusão em um dispositivo integrado, são descritos no Pedido de Patente U.S. no. 14/821.688 intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO PARA A SONDAÇÃO, DETECÇÃO E ANÁLISE DE MOLÉCULAS", e no Pedido de Patente U.S. no. 14/543.865 intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO COM FONTE DE LUZ EXTERNA PARA A SONDAÇÃO, DETECÇÃO E ANÁLISE DE MOLÉCULAS", ambos os quais são incorporados a título de referência em sua totalidade.

[00134] O pixel 5-112 é associado com seu próprio poço de amostras individual 5-108 e pelo menos um fotodetector 5-110. A pluralidade de pixels do dispositivo integrado 5-102 pode ser arranjada para ter qualquer formato, tamanho e/ou dimensões apropriados. O dispositivo integrado 5-102 pode ter qualquer número apropriado de pixels. O número de pixels no dispositivo integrado 2-102 pode ficar na faixa de cerca de 10.000 pixels a 1.000.000 pixels ou qualquer valor ou gama de valores dentro dessa faixa. Em algumas modalidades, os pixels podem ser arranjados em uma disposição de 512 pixels por 512 pixels. O dispositivo integrado 5-102 pode formar uma interface com o instrumento 5-104 de qualquer maneira apropriada. Em algumas modalidades, o instrumento 5-104 pode ter uma interface que acopla de maneira destacável com o dispositivo integrado 5-102 de maneira tal que um usuário pode unir o dispositivo integrado 5-102 ao

instrumento 5-104 para usar o dispositivo integrado 5-102 para analisar uma amostra e remover o dispositivo integrado 5-102 do instrumento 5-104 para permitir para que um outro dispositivo integrado seja unido. A interface do instrumento 5-104 pode posicionar o dispositivo integrado 5-102 a acoplar o circuito do instrumento 5-104 para permitir que os sinais de leitura de um ou mais fotodetectores sejam transmitidos ao instrumento 5-104. O dispositivo integrado 5-102 e instrumento 5-104 pode incluir links de comunicação de alta velocidade de múltiplos canais para manipular os dados associados com grandes disposições de pixels (por exemplo, mais de 10.000 pixels).

[00135] O instrumento 5-104 pode incluir uma interface do usuário para controlar a operação do instrumento 5-104 e/ou do dispositivo integrado 5-102. A interface do usuário pode ser configurada para permitir que um usuário insira informações no instrumento, tais como comandos e/ou ajustes usados para controlar o funcionamento do instrumento. Em algumas modalidades, a interface do usuário pode incluir botões, interruptores, seletores e um microfone para comandos de voz. A interface do usuário pode permitir que um usuário receba o feedback sobre o desempenho do instrumento e/ou do dispositivo integrado, tal como o alinhamento apropriado e/ou a informação obtida pelos sinais de leitura dos fotodetectores no dispositivo integrado. Em algumas modalidades, a interface do usuário pode prover o feedback ao usar um alto-falante para fornecer um feedback audível. Em algumas modalidades, a interface do usuário pode incluir luzes indicadoras e/ou uma tela de exibição para fornecer o feedback visual a um usuário.

[00136] Em algumas modalidades, o instrumento 5-104 pode incluir uma interface do computador configurada para conectar com um dispositivo de computação. A interface do computador pode ser uma

interface USB, uma interface FireWire, ou qualquer outra interface apropriada de computador. O dispositivo de computação pode ser qualquer computador de finalidade geral, tal como um computador do tipo laptop ou desktop. Em algumas modalidades, o dispositivo de computação pode ser um servidor (por exemplo, um servidor baseado em nuvem) acessível em uma rede sem fio através de uma interface de computador apropriada. A interface de computador pode facilitar uma comunicação de informação entre o instrumento 5-104 e o dispositivo de computação. A informação de entrada para controlar e/ou configurar o instrumento 5-104 pode ser fornecida ao dispositivo de computação e ser transmitida ao instrumento 5-104 através da interface do computador. A informação de saída gerada pelo instrumento 5-104 pode ser recebida pelo dispositivo de computação através da interface do computador. A informação de saída pode incluir o feedback sobre o desempenho do instrumento 5-104, o desempenho do dispositivo integrado 5-112 e/ou os dados gerados dos sinais de leitura do fotodetector 5-110.

[00137] Em algumas modalidades, o instrumento 5-104 pode incluir um dispositivo de processamento configurado para analisar os dados recebidos de um ou mais fotodetectores do dispositivo integrado 5-102 e/ou para transmitir os sinais de controle à(s) fonte(s) de excitação 2-106. Em algumas modalidades, o dispositivo de processamento pode compreender um processador de finalidade geral, um processador especialmente adaptado (por exemplo, uma unidade central de processamento (CPU), tal como um ou mais núcleos de microprocessadores ou microcontroladores, uma disposição de portas programáveis no campo (FPGA), um circuito integrado específico de aplicativo (ASIC), um circuito integrado customizado, um processador de sinal digital (DSP), ou uma combinação destes). Em algumas modalidades, o processamento de dados de um ou mais

fotodetectores pode ser executado por ambos um dispositivo de processamento do instrumento 5-104 e um dispositivo de computação externo. Em outras modalidades, um dispositivo de computação externo pode ser omitido e o processamento de dados de um ou mais fotodetectores pode ser executado unicamente por um dispositivo de processamento do dispositivo integrado 5-102.

[00138] Um instrumento exemplificador 5-104 pode compreender um ou mais módulos laser de modo travado 5-258 montados como um módulo substituível dentro de, ou então acoplado, ao instrumento, tal como mostrado na FIGURA 5-2A. O instrumento 5-104 pode incluir um sistema óptico 5-255 e um sistema analítico 5-260. O sistema óptico 5-255 pode incluir qualquer combinação de componentes ópticos (que podem incluir, por exemplo, nenhum, um, ou então mais de cada um de: uma lente, um espelho, um filtro óptico, um atenuador, um componente de direcionamento de feixe, um componente de formação de feixe) e configurado para operar em e/ou aplicar pulsos ópticos da saída 5-252 de um módulo laser de modo travado 5-258 ao sistema analítico 5-260. O sistema analítico pode incluir uma pluralidade de componentes que são arranjados para dirigir os pulsos ópticos o menos uma amostra que deve ser analisada, receber um ou mais sinais ópticos (por exemplo, fluorescência, retro dispersão, radiação) de pelo menos uma amostra, e produzir um ou mais sinais elétricos representativos dos sinais ópticos recebidos. Em algumas modalidades, o sistema analítico 5-260 pode incluir um ou mais fotodetectores e componentes eletrônicos de processamento de sinal (por exemplo, um ou mais microcontroladores, um ou mais disposições de portas programáveis no campo, um ou mais microprocessadores, um ou mais processadores de sinais digitais, portas lógicas, etc.) configurados para processar os sinais elétricos dos fotodetectores. O sistema analítico 5-260 também pode incluir hardware de transmissão

de dados configurado para transmitir e receber dados de e para dispositivos externos através de um ou mais links de comunicações. Em algumas modalidades, o sistema analítico 5-260 pode ser configurado para receber o dispositivo integrado 5-102, que pode receber uma ou mais amostras a serem analisadas.

[00139] A FIGURA 5-2B ilustra perfis da intensidade temporal dos pulsos da saída 5-252. Em algumas modalidades, os valores da intensidade de pico dos pulsos emitidos podem ser mais ou menos iguais, e os perfis podem ter um perfil temporal de Gauss, embora outros perfis, tal como um perfil sech^2 , possam ser possíveis. Em alguns casos, os pulsos podem não ter perfis temporais simétricos e podem ter outros formatos temporais. A duração de cada pulso pode ser caracterizada por um valor meio máximo de largura total (FWHM), tal como indicado na FIGURA 5-2B. De acordo com algumas modalidades de um laser de modo travado, os pulsos ópticos ultracurtos podem ter valores de FWHM de menos de 100 picosegundos (ps). Em alguns casos, os valores de FWHM podem ficar entre cerca de 5 ps e cerca de 30 ps.

[00140] Os pulsos de saída 5-252 podem ser separados por intervalos regulares T . Por exemplo, T pode ser determinado por um tempo de viagem de ida e volta entre um acoplador de saída e um espelho da extremidade da cavidade do módulo laser 5-258. De acordo com algumas modalidades, o intervalo de separação de pulsos T pode ficar na faixa de cerca de 1 ns a cerca de 30 ns, ou qualquer valor ou gama de valores dentro dessa faixa. Em alguns casos, o intervalo de separação de pulsos T pode ficar na faixa de cerca de 5 ns a cerca de 20 ns, que corresponde a um comprimento da cavidade do laser (um comprimento aproximado de um eixo óptico dentro de uma cavidade do laser do módulo laser 5-258) entre cerca de 0,7 metro e cerca de 3 metros.

[00141] De acordo com algumas modalidades, um intervalo de separação de pulsos T desejado e o comprimento da cavidade do laser podem ser determinado por uma combinação do número de poço de amostras no dispositivo integrado 5-102, das características da emissão fluorescente, e da velocidade de circuitos de manipulação de dados para os dados de leitura do dispositivo integrado 5-102. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que fluoróforos diferentes podem ser distinguidos pelas suas taxas de deterioração fluorescente ou tempos de vida característicos diferentes. Por conseguinte, precisa haver um intervalo de separação de pulsos T suficiente para coletar uma estatística adequada para que os fluoróforos selecionados distingam entre as suas diferentes taxas de deterioração. Além disso, se o intervalo de separação de pulsos T for demasiadamente curto, os circuitos de manipulação de dados não podem lidar com a grande quantidade de dados que é coletada pelo grande número de poço de amostras. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que um intervalo de separação de pulsos T entre cerca de 5 ns e cerca de 20 ns é apropriado para os fluoróforos que têm taxas de deterioração de até cerca de 2 ns e para manipular dados de entre cerca de 60.000 e 600.000 poços de amostras.

[00142] De acordo com algumas implementações, um módulo de direcionamento de feixe pode receber pulsos de saída do módulo laser de modo travado 5-125 e configurado para ajustar pelo menos a posição e os ângulos incidentes dos pulsos ópticos em um acoplador óptico do dispositivo integrado 5-102. Em alguns casos, os pulsos de saída do módulo laser de modo travado podem ser operados por um módulo de direcionamento de feixe para mudar adicional ou alternativamente um formato do feixe e/ou rotação do feixe em um acoplador óptico no dispositivo integrado 5-102. Em algumas

implementações, o módulo de direcionamento de feixe também pode prover ajustes de focalização e/ou de polarização do feixe de pulsos de saída no acoplador óptico. Um exemplo de um módulo de direcionamento de feixe é descrito no Pedido de Patente U.S. no. 15/161.088 intitulado "SISTEMA DE LASER PULSADO E BIOANALÍTICO", depositado em 20 de maio de 2016, o qual é incorporado no presente documento a título de referência. Um outro exemplo de um módulo de direcionamento de feixe é descrito no Pedido de Patente U.S. no. 62/435.679 intitulado "CONJUNTO DE MOLDAGEM E DIRECIONAMENTO DE FEIXE COMPACTO", o qual é incorporado no presente documento a título de referência, em que o dito pedido de patente tem o número de documento R0708.70024US00 e foi depositado em 16 de dezembro de 2016.

[00143] Com relação à FIGURA 5-3, os pulsos da saída 5-522 de um módulo do laser de modo travado podem ser acoplados a um ou mais guia de ondas óptico 5-312 no dispositivo integrado. Em algumas modalidades, os pulsos ópticos podem ser acoplados a um ou mais guias de ondas através de um acoplador de grade 5-310, e o acoplamento através de uma extremidade de um ou mais guias de ondas óptico no dispositivo integrado pode ser usado em algumas modalidades. De acordo com algumas modalidades, um detector de quad 5-320 pode ser posicionado em um substrato 5-305 de semicondutor (por exemplo, um substrato de silício) para ajudar no alinhamento do feixe de pulsos ópticos 5-122 a um acoplador de grade 5-310. Um ou mais guias de ondas 5-312 e poços de amostras 5-330 podem ser integrados no mesmo substrato de semicondutor com camadas dielétricas intermediárias (por exemplo, camadas de dióxido de silício) entre o substrato, o guia de ondas, o poço de amostras e os fotodetectores 5-322.

[00144] Cada guia de ondas 5-312 pode incluir uma porção

afunilada 5-315 abaixo do poço de amostras 5-330 para equalizar a potência óptica acoplada ao poço de amostras ao longo do guia de ondas. O afunilamento de redução pode forçar mais energia óptica para fora do núcleo do guia de ondas, aumentando o acoplamento ao poço de amostras e compensando as perdas ópticas ao longo do guia de ondas, incluindo as perdas para o acoplamento de luz no poço de amostras. Um segundo acoplador de grade 5-317 pode ser posicionado em uma extremidade de cada guia de ondas para dirigir a energia óptica a um fotodiodo integrado 5-324. O fotodiodo integrado pode detectar uma quantidade de potência acoplada a um guia de ondas e fornecer um sinal detectado ao circuito de feedback que controla um módulo de direcionamento de feixe.

[00145] Os poços de amostras 5-330 podem ser alinhados com a porção afunilada 5-315 do guia de ondas e rebaixados em um tanque 5-340. Pode haver fotodetectores de intercalação de tempo 5-322 localizados no substrato de semicondutor 5-305 para cada poço de amostras 5-330. Um revestimento de metal e/ou um revestimento de múltiplas camadas 5-350 podem ser formados em torno dos poços de amostras e acima do guia de ondas para impedir ou reduzir a excitação óptica dos fluoróforos que não estão no poço de amostras (por exemplo, dispersos em uma solução acima dos poços de amostras). O revestimento de metal e/ou o revestimento de múltiplas camadas 5-350 podem ser levantados além das bordas do tanque 5-340 para reduzir as perdas absorptivas de energia óptica no guia de ondas 5-312 nas extremidades de entrada e saída de cada guia de ondas.

[00146] Pode haver uma pluralidade de fileiras de guia de ondas, poço de amostras e fotodetectores de intercalação de tempo no dispositivo integrado. Por exemplo, pode haver 128 fileiras, cada uma das quais tem 512 poços de amostras, para um total de 65.536 poço

de amostras em algumas implementações. Outras implementações podem incluir menos ou mais poço de amostras, e podem incluir outras configurações de layout. A potência óptica de um laser de modo travado pode ser distribuída a múltiplos guias de ondas através de um ou mais acopladores de estrela e/ou acopladores de interferência de múltiplos modos, ou por quaisquer outros meios, localizados entre um acoplador óptico do dispositivo integrado e a pluralidade de guia de ondas.

[00147] A FIGURA 5-4 ilustra o acoplamento da energia óptica de um pulso óptico 5-122 dentro de um guia de ondas 5-315 a um poço de amostras 5-330. O guia de ondas 5-315 pode ser considerado como um guia de ondas de canal. O desenho foi produzido a partir de uma simulação do campo eletromagnético da onda óptica responde pelas dimensões do guia de ondas, pelas dimensões do poço de amostras, pelas propriedades ópticas de materiais diferentes, e pela distância do guia de ondas 5-315 do poço de amostras 5-330. O guia de ondas pode ser formado a partir de nitreto de silício em um meio circunvizinho 5-410 de dióxido do silício, por exemplo. O guia de ondas, o meio circunvizinho e o poço de amostras podem ser formados pelos processos de microfabricação descritos no Pedido de Patente U.S. no. 14/821.688, depositado em 07 de agosto de 2015, intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO PARA A SONDAGEM, DETECÇÃO E ANÁLISE DE MOLÉCULAS". De acordo com algumas modalidades, um campo óptico evanescente 5-420 acopla a energia óptica transportada pelo guia de ondas ao poço de amostras 5-330.

[00148] Um exemplo não limitador de uma reação biológica que ocorre em um poço de amostras 5-330 é mostrado na FIGURA 5-5. Neste exemplo, a incorporação sequencial de nucleotídeos e/ou análogos de nucleotídeos em um cordão em crescimento é complementar a um ácido nucleico alvo está ocorrendo no poço de

amostras. A incorporação sequencial pode ser detectada para arranjar em sequência uma série de ácidos nucleicos (por exemplo, DNA, RNA). O poço de amostras pode ter uma profundidade na faixa de cerca de 100 a cerca de 500 nm, ou qualquer valor ou gama de valores dentro dessa faixa, e um diâmetro na faixa de cerca de 80 nm a cerca de 200 nm. Uma camada de metalização 5-540 (por exemplo, uma metalização para um potencial elétrico de referência) pode ser padronizada acima do fotodetector para prover uma abertura que bloqueie a luz dispersa dos poços de amostras adjacentes e outras fontes de luz indesejadas. De acordo com algumas modalidades, a polimerase 5-520 pode ser posicionada dentro do poço de amostras 5-330 (por exemplo, unida a uma base do poço de amostras). A polimerase pode absorver um ácido nucleico alvo 5-510 (por exemplo, uma porção de ácido nucleico derivada do DNA), e arranjar em sequência um cordão em crescimento de ácido nucleico complementar para produzir um cordão em crescimento de DNA 5-512. Os nucleotídeos e/ou os análogos de nucleotídeo etiquetados com fluoróforos diferentes podem ser dispersos em uma solução acima e dentro do poço de amostras.

[00149] Quando um nucleotídeo e/ou um análogo de nucleotídeo etiquetado 5-610 são incorporados em um cordão em crescimento de ácido nucleico complementar, tal como mostrado na FIGURA 5-6, um ou mais fluoróforos unidos 5-630 podem ser repetidamente excitados pelos pulsos da energia óptica acoplados no poço de amostras 5-330 do guia de ondas 5-315. Em algumas modalidades, o fluoróforo ou fluoróforos 5-630 podem ser unidos a um ou mais nucleotídeos e/ou análogos de nucleotídeos 5-610 com qualquer ligante apropriado 5-620. Um evento de incorporação pode durar por um período de tempo de até cerca de 100 ms. Durante este tempo, os pulsos da emissão fluorescente que resultam da excitação do(s) fluoróforo(s) por pulsos

laser de modo travado podem ser detectados com um fotodetector de intercalação de tempo 5-322. Mediante a união de fluoróforos com características de emissão diferentes (por exemplo, taxas de deterioração fluorescente, intensidade, comprimento de onda fluorescente) a nucleotídeos diferentes (A, C, G, T), a detecção e a distinção de características de emissão diferentes enquanto o cordão de DNA 5-512 incorpora um ácido nucleico e permite a determinação da sequência de nucleotídeo do cordão em crescimento de DNA.

[00150] De acordo com algumas modalidades, um instrumento 5-104 que é configurado para analisar amostras com base nas características de emissão fluorescente pode detectar as diferenças nos tempos de vida fluorescentes e/ou nas intensidades entre moléculas fluorescentes diferentes, e/ou as diferenças entre os tempos de vida e/ou nas intensidades das mesmas moléculas fluorescentes em ambientes diferentes. Para fins de explanação, a FIGURA 5-7 traça duas curvas de probabilidade de emissão fluorescente diferentes (A e B), que podem ser representativas da emissão fluorescente de duas moléculas fluorescentes diferentes, por exemplo. Com referência à curva A (linha tracejada), depois de ser excitada por um pulso óptico curto ou ultracurto, uma probabilidade $p_A(t)$ de uma emissão fluorescente de uma primeira molécula pode deteriorar com o passar do tempo, tal como descrito. Em alguns casos, a diminuição na probabilidade de um fóton se emitido com o passar do tempo pode ser representada por uma função de deterioração exponencial $p_A(t) = P_{A0}e^{-t/\tau_A}$, onde P_{A0} é uma probabilidade de emissão inicial e τ_A é um parâmetro temporal associado com a primeira molécula fluorescente que caracteriza a probabilidade de deterioração da emissão. τ_A pode ser indicado como "tempo de vida da fluorescência", "tempo de vida da emissão" ou "tempo de vida" da primeira molécula fluorescente. Em alguns casos, o valor de τ_A pode ser alterado por um

ambiente local da molécula fluorescente. Outras moléculas fluorescentes podem ter características de emissão diferentes do que aquela mostrada na curva A. Por exemplo, uma outra molécula fluorescente pode ter um perfil de deterioração que difira de uma única deterioração exponencial, e o seu tempo de vida pode ser caracterizado um valor de meia vida ou alguma outra métrica.

[00151] Uma segunda molécula fluorescente pode ter um perfil de deterioração que seja exponencial, mas tem um tempo de vida mensuravelmente diferente τ_B , tal como mostrado para a curva B na FIGURA 5-7. No exemplo mostrado, o tempo de vida para a segunda molécula fluorescente da curva B é mais curto do que o tempo de vida para a curva A, e a probabilidade da emissão é maior logo após a excitação da segunda molécula do que para a curva A. As moléculas fluorescentes diferentes podem ter tempos de vida ou valores de meia vida que variam de cerca de 0,1 ns a cerca de 20 ns, em algumas modalidades.

[00152] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que as diferenças nos tempos de vidas de emissão fluorescente podem ser usadas para discernir entre a presença ou ausência de moléculas fluorescentes diferentes e/ou discernir entre ambientes diferentes ou condições às quais uma molécula fluorescente é sujeitada. Em alguns casos, discernir as moléculas fluorescentes com base no tempo de vida (e não no comprimento de onda da emissão, por exemplo) pode simplificar os aspectos de um instrumento 5-104. Como um exemplo, o sistema óptico de discriminação de comprimentos de onda (tais como filtros de comprimentos de onda, detectores dedicados para cada comprimento de onda, fontes ópticas pulsadas dedicadas a comprimentos de onda diferentes, e/ou o sistemas ópticos de difração) pode ser reduzido no número ou ser eliminado quando as moléculas fluorescentes são

discernidas com base no tempo de vida. Em alguns casos, uma única fonte óptica pulsada que opera a um único comprimento de onda característico pode ser usada para excitar as moléculas fluorescentes diferentes que são emitidas dentro de uma região de mesmo comprimento de onda do espectro óptico mas têm vidas mensuráveis diferentes. Um sistema analítico que usa uma única fonte óptica pulsada, ao invés de múltiplas fontes que operam a comprimentos de onda diferentes, para excitar e discernir as moléculas fluorescentes diferentes que são emitidas em uma região de mesmo comprimento de onda pode ser menos complexo de operar e manter, mais compacto, e pode ser manufaturado a um custo mais baixo.

[00153] Embora os sistemas analíticos baseados na análise do tempo de vida fluorescente possam ter determinados benefícios, a quantidade de informação obtida por um sistema analítico e/ou a precisão da detecção pode ser aumentada ao permitir técnicas de detecção adicionais. Por exemplo, alguns sistemas analíticos 5-160 também podem ser configurados para discernir uma ou mais propriedades de uma amostra com base no comprimento de onda fluorescente e/ou na intensidade fluorescente.

[00154] Com relação outra vez à FIGURA 5-7, de acordo com algumas modalidades, tempos de vida fluorescente diferentes podem ser distinguidos com um fotodetector que é configurado para efetuar a intercalação de tempo de eventos de emissão fluorescente depois da excitação de uma molécula fluorescente. A intercalação de tempo pode ocorrer durante um único ciclo de acumulação de carga para o fotodetector. Um ciclo de acumulação de carga é um intervalo entre os eventos de leitura durante os quais os portadores fotogerados são acumulados nos intervalos do fotodetector de intercalação de tempo. O conceito de determinar o tempo de vida fluorescente pela intercalação de tempo de eventos de emissão é introduzido

graficamente na FIGURA 5-8. No tempo t_e imediatamente antes de t_1 , uma molécula fluorescente ou um aglomerado de moléculas fluorescentes de um mesmo tipo (por exemplo, o tipo que corresponde à curva B da FIGURA 5-7) é (são) excitados por um pulso óptico curto ou ultracurto. Para um grande aglomerado de moléculas, a intensidade da emissão pode ter um perfil de tempo similar àquele da curva B, tal como mostrado na FIGURA 5-8.

[00155] Para uma única molécula ou um número pequeno de moléculas, no entanto, a emissão de fótons fluorescentes ocorre de acordo com a estatística da curva B na FIGURA 5-7, para este exemplo. Um fotodetector de intercalação de tempo 5-322 pode acumular os portadores gerados dos eventos de emissão em intervalos de tempo distintos (três indicados na FIGURA 5-8) que são resolvidos temporalmente com respeito ao tempo de excitação da(s) molécula(s) fluorescente(s). Quando um grande número de eventos de emissão é somado, os portadores acumulados nos intervalos do tempo podem se aproximar da curva de intensidade de deterioração mostrada na FIGURA 5-8, e os sinais interpolados podem ser usados para distinguir entre moléculas fluorescentes diferentes ou ambientes diferentes em que uma molécula fluorescente está localizada.

[00156] Os exemplos de um fotodetector de intercalação de tempo são descritos no Pedido de Patente nº US 14/821.656, depositado em 07 de agosto de 2015, intitulado "DISPOSITIVO INTEGRADO PARA A INTERPOLAÇÃO TEMPORAL DE FÓTONS RECEBIDOS", o qual é aqui incorporado a título de referência. Para fins de explicação, uma modalidade não limitadora de um fotodetector de intercalação de tempo é mostrada na FIGURA 5-9A. Um único fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode compreender uma região de absorção de fótons/geração de portador 5-902, uma região de percurso/captura de portador 5-906 e uma região de armazenamento

de portador que tem uma ou mais regiões de armazenamento de portador de carga 5-908a, 5-908b, 5-908c, que pode corresponder aos intervalos de tempo. A região de percurso/captura de portador pode ser conectada às regiões de armazenamento de portador de carga pelos canais de transporte de portador 5-907. Somente três portadores-intervalos de armazenamento são mostrados, mas pode haver mais ou menos deles. Em algumas modalidades, um único fotodetector de intercalação de tempo 5-900 inclui pelo menos duas regiões de armazenamento de portador de carga. Pode haver um canal de leitura 5-910 conectado às regiões de armazenamento de portador de carga. A região de absorção de fótons/geração de portador 5-902, a região de percurso/captura de portador 5-906, as regiões de armazenamento de portador de carga 5-908a, 5-908b, 5-908c e o canal de leitura 5-910 podem ser formados pela dopagem do semicondutor localmente e/ou pela formação de regiões de isolamento adjacentes para prover a capacidade de fotodeteccção e para restringir os portadores. Um fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode incluir um dreno 5-904 formado para se conectar com a região de percurso/captura de portador 5-906. O dreno 5-904 pode ser configurado para rejeitar os portadores de carga em certos momentos. Com a remoção dos portadores de carga fotogerados dessa maneira, os portadores de carga indesejados produzidos em resposta à luz de excitação podem ser rejeitados. Um fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode incluir uma pluralidade de eletrodos 5-920, 5-922, 5-932, 5-934, 5-936, 5-940 formados no substrato que são configurados para gerar campos elétricos no dispositivo a fim de transportar os portadores de carga através do fotodetector. A pluralidade de eletrodos pode estabelecer um gradiente potencial de tal modo que os portadores de carga sigam na direção do dreno 5-904.

[00157] Em operação, os fótons fluorescentes podem ser recebidos

na região de absorção de fótons/geração de portador 5-902 em momentos diferentes e gerar portadores. Por exemplo, aproximadamente no tempo t_1 três fótons fluorescentes podem gerar três elétrons de portador em uma região de depleção da região de absorção de fótons/geração de portador 5-902. Um campo elétrico no dispositivo (devido à dopagem e/ou a uma polarização aplicada externamente aos eletrodos 5-920 e 5-922, e opcional ou alternativamente a 5-932, 5-934, 5-936) pode mover os portadores para a região de percurso/captura de portador 5-906. Na região de percurso/captura de portador, a distância do curso se traduz em um momento após a excitação das moléculas fluorescentes. Em um tempo posterior t_5 , outro fóton fluorescente pode ser recebido na região de absorção de fótons/geração de portador 5-902 e gerar um portador adicional. Neste momento, os primeiros três portadores seguem para uma posição na região de percurso/captura de portador 5-906 adjacente ao segundo intervalo de armazenamento 5-908b. Em um tempo posterior t_7 , uma polarização elétrica pode ser aplicada entre os eletrodos 5-932, 5-934, 5-936 e ao eletrodo 5-940 para transportar lateralmente os portadores da região de percurso/captura de portador 5-906 para os intervalos de armazenamento. Os primeiros três portadores podem então ser transportados e retidos no primeiro intervalo 5-908a e o portador gerado mais tarde pode ser transportado e retido no terceiro intervalo 5-908c. Em algumas implementações, os intervalos de tempo que correspondem a cada intervalo de armazenamento estão na faixa de tempo abaixo de nanossegundos, embora faixas de tempo mais longas possam ser usadas em algumas modalidades (por exemplo, nas modalidades em que os fluoróforos apresentam tempos de deterioração mais longos).

[00158] O processo de geração e de interpolação de tempo dos portadores de carga após um evento de excitação (por exemplo, pulso

de excitação de uma fonte óptica pulsada) pode ocorrer uma vez depois de um único pulso de excitação ou então repetido várias vezes depois de múltiplos pulsos de excitação durante um único ciclo de acumulação de carga para o fotodetector 5-900. Depois que a acumulação de carga está completa, os portadores podem ser lidos dos intervalos de armazenamento através do canal de leitura 5-910. Por exemplo, uma sequência de polarização apropriada pode ser aplicada a pelo menos um eletrodo 5-940 e a um eletrodo a jusante (não mostrado) para remover os portadores dos intervalos de armazenamento 5-908a, 5-908b, 5-908c.

[00159] O fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode ser configurado para rejeitar os portadores de carga produzidos com os fótons da luz de excitação ou com outra luz indesejada. O sincronismo do surgimento de uma ou mais barreiras em potencial dentro da região de percurso/captura de portador 5-906 pode ser cronometrado de modo que os portadores fotogerados produzidos com a luz indesejada, incluindo a luz de excitação, sigam na direção do dreno 5-904 e não para as regiões de armazenamento dos portadores de carga 5-908a, 5-908b, 5-908c. O sincronismo de aplicar uma voltagem a um eletrodo, tal como o eletrodo 5-922, para a criação de uma barreira potencial, pode ocorrer após um período de tempo, de modo que alguns ou todos os portadores de carga gerados durante o período de tempo sigam na direção do dreno 5-904 e não sejam direcionados para as regiões de armazenamento dos portadores de carga 5-908a, 5-908b, 5-908c. Os portadores de carga subsequentes gerados após o período de tempo podem ser direcionados seletivamente para carregar as regiões de armazenamento dos portadores de carga 5-908a, 5-908b, 5-908c. Em algumas modalidades, a luz de excitação é um pulso de luz de excitação, e o fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode ser configurado para rejeitar pelo menos alguns dos portadores de

carga produzidos com os fótons de um pulso de luz de excitação em um primeiro período de tempo. Após o primeiro período de tempo, o fotodetector de intercalação de tempo 5-900 pode direcionar seletivamente, em um segundo período de tempo, um ou mais portadores de carga produzidos com os fótons incidentes nas respectivas regiões de armazenamento de portadores de carga com base nos momentos em que os portadores de carga são produzidos.

[00160] Depois de vários eventos de excitação, o sinal acumulado em cada intervalo de armazenamento de elétrons pode ser lido a fim de prover, por exemplo, um histograma com os intervalos correspondentes que representam a taxa de deterioração da emissão fluorescente. Tal processo é ilustrado na FIGURA 5-10A e na FIGURA 5-10B. Os intervalos do histograma podem indicar o número de fótons detectados durante cada intervalo de tempo após a excitação do(s) fluoróforo(s) em um poço de amostras. Em algumas modalidades, os sinais para os intervalos serão acumulados depois de um grande número de pulsos de excitação, tal como mostrado na FIGURA 5-10A. Os pulsos de excitação podem ocorrer nos tempos t_{e1} , t_{e2} , t_{e3} ... t_{eN} que são separados pelo tempo de intervalo do pulso T . Pode haver entre 105 e 107 pulsos de excitação aplicados ao poço de amostras durante uma acumulação de sinais nos intervalos de armazenamento de elétrons. Em algumas modalidades, um intervalo (intervalo 0) pode ser configurado para detectar uma amplitude da luz de excitação aplicada com cada pulso óptico e ser usado como um sinal de referência (por exemplo, para normalizar dados).

[00161] Em algumas modalidades, um fotodetector de intercalação de tempo pode gerar portadores de carga na região de absorção de fótons/geração de portador e transferir diretamente os portadores de carga para um intervalo de armazenamento de portador de carga em uma região de armazenamento de portador de carga. Em tais

modalidades, o fotodetector de intercalação de tempo pode não incluir uma região de percurso/captura de portador. Tal fotodetector de intercalação de tempo pode ser indicado como "pixel de interpolação direta". Os exemplos de fotodetectores de intercalação de tempo que incluem os pixels de interpolação direta são descritos no Pedido de Patente nº US 62/438.051, depositado em 2 de dezembro de 2016, intitulado "FOTODETECTOR INTEGRADO COM PIXEL DE INTERPOLAÇÃO DIRETA", que é aqui incorporado a título de referência. Para fins de explicação, uma modalidade não limitadora de um fotodetector de intercalação de tempo é mostrada na FIGURA 5-9B. Tal como mostrado na FIGURA 5-9B, o fotodetector de intercalação de tempo 5-950 inclui a região de absorção de fótons/geração de portador 5-952, os intervalos da região de armazenamento de portador de carga 5-958 e os circuitos de leitura 5-960 que leem os sinais dos intervalos da região de armazenamento de portador de carga 5-958. O intervalo ao qual um portador de carga é transferido é baseado no tempo de chegada de um fóton na região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 que produz o portador de carga. A FIGURA 5-9B mostra um exemplo de fotodetector de intercalação de tempo que apresenta dois intervalos na região de armazenamento de portador de carga 5-958: intervalo 0 e intervalo 1. Em alguns casos, o intervalo 0 pode agregar os portadores de carga recebidos em um período seguinte ao evento de ativação (por exemplo, um pulso da luz de excitação), e o intervalo 1 pode agregar os portadores de carga recebidos em um período de tempo posterior com respeito ao evento de ativação. No entanto, a região de armazenamento de carga 5-958 pode ter qualquer número de intervalos, tais como um intervalo, três intervalos, quatro intervalos ou mais. O fotodetector de intercalação de tempo 5-950 pode incluir os eletrodos 5-953, 5-955 e 5-956, que podem ser configurados para

aplicar voltagens a fim de estabelecer gradientes potenciais para direcionar os portadores de carga. O fotodetector de intercalação de tempo 5-950 pode incluir a região de rejeição 5-965, que pode agir como um dreno, ou então ser configurada para rejeitar os portadores de carga produzidos na região de absorção de fótons/geração de portador 5-952. O período de tempo em que os portadores de carga são rejeitados pela região de rejeição 5-965 pode ser sincronizado para ocorrer durante um evento de ativação, tal como um pulso da luz de excitação.

[00162] Uma vez que o pulso da luz de excitação pode produzir vários portadores de carga indesejados na região de absorção de fótons/geração de portador 5-952, um gradiente potencial pode ser estabelecido no pixel 5-950 para drenar tais portadores de carga para a região de rejeição 5-965 durante um período de rejeição. Como exemplo, a região de rejeição 5-965 pode incluir uma área de difusão de alto potencial onde os elétrons são drenados para a voltagem de alimentação. A região de rejeição 5-965 pode incluir um eletrodo 5-956 que acopla a região de carga 5-952 diretamente à região de rejeição 5-965. A voltagem do eletrodo 5-956 pode ser variada a fim de estabelecer um gradiente potencial desejado na região de absorção de fótons/geração de portador 5-952. Durante o período de rejeição, a voltagem do eletrodo 5-956 pode ser ajustada a um nível que extraia os portadores da região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 no eletrodo 5-956 para a voltagem de alimentação. Por exemplo, a voltagem do eletrodo 5-956 pode ser ajustada em uma voltagem positiva para atrair elétrons, de tal modo que eles são extraídos da região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 para a região de rejeição 5-965. A região de rejeição 5-965 pode ser considerada uma "região de rejeição lateral" porque permite transferir lateralmente os portadores da região 5-952 para um dreno.

[00163] Depois do período de rejeição, o portador de carga fotogerado produzido na região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 pode ser submetido a interpolação de tempo. Os portadores de carga individuais podem ser direcionados a um intervalo com base em seu tempo de chegada. Para isso, o potencial elétrico entre a região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 e a região de armazenamento de portador de carga 5-958 pode ser modificado em períodos de tempo respectivos a fim de estabelecer um gradiente potencial que faz com que os portadores de carga fotogerado sejam direcionados aos respectivos intervalos de tempo. Por exemplo, durante um primeiro período de tempo, uma barreira 5-962 formada pelo eletrodo 5-953 pode ser diminuída, e um gradiente potencial pode ser estabelecido da região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 para o intervalo 0, de tal modo que um portador gerado durante esse período é transferido para o intervalo 0. Então, durante um segundo período de tempo, uma barreira 5-964 formada pelo eletrodo 5-955 pode ser diminuída, e um gradiente potencial pode ser estabelecido da região de absorção de fótons/geração de portador 5-952 para o intervalo 1, de modo que um portador gerado durante este último período seja transferido para o intervalo 1.

[00164] Em algumas implementações, somente um único fóton em média pode ser emitido de um fluoróforo em seguida a um evento de excitação, tal como mostrado na FIGURA 5-10A. Após um primeiro evento de excitação no tempo t_{e1} , o fóton emitido no tempo t_{f1} pode ocorrer dentro de um primeiro intervalo de tempo, de modo que o sinal de elétron resultante seja acumulado no primeiro intervalo de armazenamento de elétrons (contribui para o intervalo 1). Em um evento de excitação subsequente no tempo t_{e2} , o fóton emitido no tempo t_{f2} pode ocorrer dentro de um segundo intervalo de tempo, de

modo que o sinal de elétron resultante contribui para o intervalo 2.

[00165] Depois de um grande número de eventos de excitação e acumulações de sinal, os intervalos de armazenamento de elétrons do fotodetector de intercalação de tempo 5-322 podem ser lidos a fim de prover um sinal de múltiplos valores (por exemplo, um histograma de dois ou mais valores, um vetor dimensional N, etc.) para o poço de amostras. Os valores de sinal para cada intervalo podem depender da taxa de deterioração do fluoróforo. Por exemplo, e novamente em referência à FIGURA 5-8, um fluoróforo que tem uma curva de deterioração B terá uma razão de sinal mais alta no intervalo 1 até o intervalo 2 do que um fluoróforo que tem uma curva de deterioração A. Os valores dos intervalos podem ser analisados e comparados em relação aos valores de calibração e/ou em uns em relação aos outros para determinar o fluoróforo particular que, por sua vez, identifica o nucleotídeo ou o análogo de nucleotídeo (ou qualquer outra molécula ou espécime de interesse) ligado ao fluoróforo quando no poço de amostras.

[00166] Para ajudar ainda mais a compreender a análise de sinal, os valores acumulados, de múltiplos intervalos, podem ser traçados como um histograma, tal como mostrado na FIGURA 5-10B, por exemplo, ou podem ser gravados como um vetor ou posição no espaço dimensional N. As corridas de calibração podem ser executadas separadamente a fim de adquirir valores de calibração para os sinais de múltiplos valores (por exemplo, histogramas de calibração) para quatro fluoróforos diferentes ligados aos quatro nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos. Como um exemplo, os histogramas de calibração podem aparecer tal como mostrado na FIGURA 5-11A (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo T), na FIGURA 5-11B (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo A), na FIGURA 5-11C (etiqueta fluorescente associada com o

nucleotídeo C) e na FIGURA 5-11D (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo G). Uma comparação entre o sinal de múltiplos valores medido (que corresponde ao histograma da FIGURA 5-10B) e os sinais de múltiplos valores de calibração pode determinar a identidade "T" (FIGURA 5-11A) do nucleotídeo ou do análogo de nucleotídeo que está sendo incorporado no cordão em crescimento de DNA.

[00167] Em algumas implementações, a intensidade fluorescente pode ser usada adicional ou alternativamente para distinguir entre fluoróforos diferentes. Por exemplo, alguns fluoróforos podem emitir em intensidades significativamente diferentes ou ter uma diferença significativa em suas probabilidades de excitação (por exemplo, pelo menos uma diferença de cerca de 35%), mesmo que suas taxas de deterioração possam ser similares. Ao fazer referência aos sinais interpolados (intervalos 1-3) ao intervalo da luz de excitação medido 0, pode ser possível distinguir os fluoróforos diferentes com base nos níveis de intensidade.

[00168] Em algumas modalidades, números diferentes de fluoróforos do mesmo tipo podem ser ligados a nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos diferentes, de modo que os nucleotídeos podem ser identificados com base na intensidade do fluoróforo. Por exemplo, dois fluoróforos podem ser ligados a um primeiro nucleotídeo (por exemplo, "C") ou ao análogo de nucleotídeo e quatro ou mais fluoróforos podem ser ligados a um segundo nucleotídeo (por exemplo, "T") ou análogo de nucleotídeo. Por causa dos números diferentes de fluoróforos, pode haver probabilidades diferentes de excitação e de emissão de fluoróforo associadas a nucleotídeos diferentes. Por exemplo, pode haver mais eventos de emissão para o nucleotídeo "T" ou análogo de nucleotídeo durante um intervalo de acumulação de sinal, de modo que a intensidade aparente dos

intervalos seja significativamente mais alta do que para o nucleotídeo ou análogo de nucleotídeo "C".

[00169] Os autores da presente invenção reconheceram e observaram que as taxas de deterioração dos nucleotídeos característicos ou de quaisquer outros espécimes biológicos ou químicos baseados em fluoróforo e/ou nas intensidades do fluoróforo permitem uma simplificação dos sistemas de excitação óptica e de detecção em um instrumento 5-104. Por exemplo, a excitação óptica pode ser executada com uma fonte de um só comprimento de onda (por exemplo, uma fonte que produz um comprimento de onda característico em vez de múltiplas fontes ou de uma fonte que opera em múltiplos comprimentos de onda característicos diferentes). Além disso, o sistema óptico discriminador do comprimento de onda e os filtros podem não ser necessários no sistema de detecção. Além disso, um único fotodetector pode ser usado para cada poço de amostras a fim de detectar a emissão de fluoróforos diferentes. Os sistemas de excitação óptica e de detecção simplificados facilitam os trajetos ópticos mais curtos do poço de amostras ao fotodetector, o que melhora a coleta de sinal e/ou permite que os pixels ocupem um rastro de área menor no dispositivo integrado.

[00170] A expressão "comprimento de onda característico" ou "comprimento de onda" é usada para indicar um comprimento de onda central ou predominante dentro de uma largura de faixa limitada de radiação (por exemplo, um comprimento de onda central ou de pico dentro de uma largura de faixa de 20 nm emitida por uma fonte óptica pulsada). Em alguns casos, os termos "comprimento de onda característico" ou "comprimento de onda" podem ser usados para se referir a um comprimento de onda de pico dentro de uma largura de faixa total de radiação emitida por uma fonte.

[00171] Os autores da presente invenção reconheceram e

observaram que os fluoróforos que apresentam emissão de comprimentos de onda em uma faixa entre cerca de 560 nm e cerca de 900 nm podem prover quantidades adequadas de fluorescência para que sejam detectados por um fotodetector de intercalação de tempo (que pode ser fabricado em uma pastilha de silício ao usar processos de CMOS). Esses fluoróforos podem ser ligados às moléculas biológicas de interesse, tais como nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos. A emissão fluorescente nessa faixa de comprimento de onda pode ser detectada com uma maior responsividade em um fotodetector à base de silício do que a fluorescência em comprimentos de onda mais longos. Além disso, os fluoróforos e os ligantes associados nesta faixa de comprimento de onda não podem interferir na incorporação dos nucleotídeos ou dos análogos de nucleotídeos nos cordões em crescimento de DNA. Os autores da presente invenção também reconheceram e observaram que os fluoróforos com emissão de comprimentos de onda em uma faixa entre cerca de 560 nm e cerca de 660 nm podem ser excitados de modo óptico com uma fonte de comprimento de onda único. Um fluoróforo de exemplo nesta faixa é o Flúor Alexa 647, disponível junto à Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts. Os autores da presente invenção também reconheceram e observaram que a luz de excitação a comprimentos de onda mais curtos (por exemplo, entre cerca de 500 nm e cerca de 650 nm) pode ser necessária para excitar os fluoróforos que emitem a comprimentos de onda entre cerca de 560 nm e cerca de 900 nm. Em algumas modalidades, os fotodetectores de intercalação de tempo podem detectar com eficiência a emissão de comprimentos de onda mais longos das amostras, por exemplo, pela incorporação de outros materiais, tais como Ge, na região ativa dos fotodetectores.

[00172] Embora a perspectiva de arranjo em sequência de DNA ao

usar uma fonte de excitação que emite um único comprimento de onda característico possa simplificar alguns sistemas ópticos, ela pode apresentar demandas tecnicamente desafiadoras para a fonte de excitação, tal como notado acima. Por exemplo, os autores da presente invenção reconheceram e observaram que os pulsos ópticos da fonte da excitação devem se extinguir rapidamente nos esquemas de detecção descritos acima, de modo que a luz de excitação não sobrepuja nem interfere no sinal fluorescente detectado subsequentemente. Em algumas modalidades e novamente em referência à FIGURA 5-5, pode não haver nenhum filtro de comprimento de onda entre o guia de ondas 5-315 e o fotodetector de intercalação de tempo 5-322. Para evitar a interferência da luz de excitação na coleta de sinal subsequente, o pulso de excitação pode ser necessário para uma redução na intensidade em pelo menos 50 dB dentro de cerca de 100 ps do pico do pulso de excitação. Em algumas implementações, o pulso de excitação pode ser necessário para uma redução na intensidade em pelo menos 80 dB dentro de cerca de 100 ps do pico do pulso de excitação. Os autores da presente invenção reconheceram e observaram que os lasers de modo bloqueado podem prover tais características de desativação rápida. No entanto, os lasers de modo bloqueado podem ser difíceis de operar em um estado de modo de bloqueio estável por períodos de tempo prolongados. Além disso, tendo em vista que a taxa de repetição de pulso talvez precise ser mais baixa do que 100 MHz para fins de aquisição de dados, o comprimento de uma cavidade de laser de modo bloqueado pode se tornar muito longo. Tais comprimentos longos são contrários a uma fonte óptica compacta que pode ser incorporada em um instrumento do tipo desktop portátil. Além disso, um laser de modo bloqueado deve prover a energia adequada por pulso (ou potências médias altas) para a excitação dos fluoróforos a

comprimentos de onda abaixo de 660 nm, de modo que a fluorescência seja detectável com os fotodiodos integrados de milhares ou até mesmo milhões de poço de amostras em paralelo. Os autores da presente invenção também reconheceram e observaram que a qualidade de feixe do laser de modo bloqueado deve ser alta (por exemplo, um valor de M^2 menor do que 1,5), de modo que um acoplamento eficiente possa ser obtido por um acoplador óptico e pelos guias de ondas do dispositivo integrado 5-102, por exemplo. Atualmente, não há nenhum sistema de geração de laser de modo bloqueado comercial disponível que forneça pulsos em taxas de repetição entre 50 MHz e 200 MHz, em comprimentos de onda entre 500 nm e 650 nm, a potências médias entre 250 mW e 1 W, em um módulo compacto (por exemplo, que ocupa um volume de menos de 0,1 ft³) que poderia ser incorporado em um instrumento do tipo desktop portátil, e permanecer estável por períodos de tempo prolongados.

[00173] Em algumas modalidades, uma amostra pode ser etiquetada com um ou mais marcadores, e a emissão associada com os marcadores é discernível pelo instrumento. Por exemplo, o fotodetector pode ser configurado para converter os fótons da luz de emissão em elétrons para formar um sinal elétrico que pode ser usado para discernir um tempo de vida que seja dependente da luz de emissão de um marcador específico. Com o uso de marcadores com tempos de vida diferentes para etiquetar as amostras, amostras específicas podem ser identificadas com base no sinal elétrico resultante detectado pelo fotodetector.

[00174] Uma amostra pode conter múltiplos tipos de moléculas e diferentes marcadores luminescentes podem se associar exclusivamente com um tipo de molécula. Durante ou após a excitação, o marcador luminescente pode emitir a luz de emissão. Uma ou mais propriedades da luz de emissão podem ser usadas para

identificar um ou mais tipos de moléculas na amostra. As propriedades da luz de emissão usadas para distinguir entre os tipos de moléculas podem incluir um valor de tempo de vida da fluorescência, a intensidade e/ou o comprimento de onda da emissão. Um fotodetector pode detectar fótons, incluindo os fótons da luz de emissão, e prover sinais elétricos indicativos de uma ou mais dessas propriedades. Em algumas modalidades, os sinais elétricos de um fotodetector podem prover informações sobre uma distribuição dos tempos de chegada do fóton através de um ou mais intervalos de tempo. A distribuição dos tempos de chegada do fóton pode corresponder ao momento em que um fóton é detectado depois que um pulso da luz de excitação é emitido por uma fonte de excitação. O valor de um intervalo de tempo pode corresponder ao número de fótons detectados durante o intervalo de tempo. Valores relativos através de múltiplos intervalos de tempo podem fornecer a indicação de uma característica temporal da luz de emissão (por exemplo, tempo de vida). A análise de uma amostra pode incluir a distinção entre os marcadores pela comparação dos valores para dois ou mais intervalos de tempo diferentes dentro de uma distribuição. Em algumas modalidades, a indicação da intensidade pode ser provida pela determinação de um número de fótons em todos os intervalos de tempo em uma distribuição.

IV. Conclusão

[00175] Desse modo, tendo sido descritos os vários aspectos e as modalidades da tecnologia do presente Pedido de Patente, deve ser apreciado que várias alterações, modificações e aprimoramentos prontamente ocorrerão aos elementos versados no estado da técnica. Tais alterações, modificações e aprimoramentos devem estar dentro do caráter e do âmbito da tecnologia descrita no presente Pedido de Patente. Portanto, deve ser compreendido que as modalidades anteriores são apresentadas somente a título de exemplo e que,

dentro do âmbito das reivindicações anexas e equivalentes às mesmas, as modalidades da invenção podem ser praticadas de maneira diferente do que foi descrito especificamente. Além disso, qualquer combinação de duas ou mais características, sistemas, artigos, materiais, conjuntos e/ou métodos descritos no presente documento, se tais características, sistemas, artigos, materiais, conjuntos e/ou métodos não forem mutuamente inconsistentes, devem ser incluídos dentro do âmbito da presente descrição.

[00176] Além disso, tal como descrito, alguns aspectos podem ser incorporados como um ou mais métodos. Os atos executados como parte do método podem ser ordenados de qualquer maneira apropriada. Por conseguinte, podem ser construídas modalidades em que os atos são executados em uma ordem diferente do que foi ilustrado, o que pode incluir a execução de alguns atos simultaneamente, mesmo que mostrado como atos sequenciais nas modalidades ilustrativas.

[00177] Todas as definições, tal como definidas e usadas no presente documento, devem ser compreendidas como prevalecentes em relação às definições de dicionário, às definições em documentos incorporados pela a título de referência e/ou aos significados comuns dos termos definidos.

[00178] Os artigos indefinidos "um" e "uma", tal como usado no presente Pedido de Patente e nas reivindicações, a menos que esteja indicado claramente de algum outro modo, devem ser compreendidos como significando "pelo menos um".

[00179] A expressão "e/ou", tal como utilizada no presente Pedido de Patente e nas reivindicações, deve ser compreendida como significando "qualquer um ou ambos" dos elementos assim unidos, isto é, os elementos que estão presentes de modo unido em alguns casos e presentes de modo disjuntivo em outros casos.

[00180] Tal como usado no presente Pedido de Patente e nas reivindicações, a expressão "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser compreendida como significando pelo menos um elemento selecionado de qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não necessariamente incluindo pelo menos um de cada elemento listado especificamente dentro da lista de elementos e não excluindo quaisquer combinações de elementos da lista de elementos. Esta definição também permite que os elementos possam opcionalmente estar presentes, com exceção dos elementos identificados especificamente dentro da lista de elementos aos quais a frase "pelo menos um" se refere, estando ou não relacionado àqueles elementos identificados especificamente.

[00181] Nas reivindicações, assim como no Pedido de Patente acima, todas as expressões de transição tais como "que compreende", "que inclui", "que carrega", "que apresenta", "que contém", "que envolve", "que mantém", "que é composto de", e similares, devem ser compreendidas como sendo de sentido aberto, isto é, significando que incluem, mas sem nenhuma limitação. As expressões de transição "que consiste em" e "que consiste essencialmente em" são frases de transição de sentido fechado ou semifechado, respectivamente.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo integrado, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma pluralidade de poços de amostras arranjados em uma primeira camada do dispositivo integrado, em que os poços de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação;

uma pluralidade de fotodetectores arranjados em uma segunda camada do dispositivo integrado e posicionados para receber os fótons da luz da emissão emitidos da pluralidade de poço de amostras, em que o poço de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras alinham com pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores; e

pelo menos uma estrutura fotônica posicionada entre um poço de amostra individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector, em que pelo menos uma estrutura fotônica é configurada para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão, em que um sinal gerado por pelo menos um fotodetector indica a detecção dos fótons da luz da emissão.

2. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica é posicionada para alinhar em um eixo comum com um poço de amostra individual em pelo menos um seu respectivo fotodetector.

3. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que uma amostra da pluralidade de poço de amostras é posicionada para se sobrepor com pelo menos um seu respectivo fotodetector.

4. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1

ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o poço de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras alinha com os fotodetectores individuais da pluralidade de fotodetectores.

5. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica tem pelo menos uma abertura que alinha em um eixo comum com um poço de amostra individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector.

6. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que também compreende pelo menos um guia de ondas configurado para acoplar a luz da excitação a uma porção da pluralidade de poço de amostras.

7. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 6 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que um primeiro guia de ondas de pelo menos um guia de ondas é posicionado para se sobrepor com um primeiro poço de amostra da porção de poço de amostras e um primeiro fotodetector da pluralidade dos fotodetectores ao longo de um eixo comum.

8. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 7 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica é posicionada entre o primeiro guia de ondas e o primeiro fotodetector ao longo do eixo comum.

9. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espacial que tem pelo menos uma abertura que se sobrepõe com pelo menos uma porção da pluralidade de poço de amostras e é configurado para bloquear a transmissão de pelo menos uma porção

da luz da excitação.

10. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 9 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro espacial inclui pelo menos uma camada de metal configurada para bloquear a transmissão de pelo menos uma porção da luz da excitação.

11. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 10 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o dispositivo integrado também compreende um circuito que inclui pelo menos uma camada de metal, em que o circuito é acoplado eletricamente a pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores.

12. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 9 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro espacial inclui um primeiro filtro espacial posicionado próximo da pluralidade de poço de amostras e um segundo filtro espacial posicionado próximo da pluralidade de fotodetectores

13. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 12 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o primeiro filtro espacial tem uma abertura que tem um primeiro tamanho e o segundo filtro espacial tem uma abertura que tem um segundo tamanho, em que o primeiro tamanho é maior do que o segundo tamanho.

14. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espectral configurado para transmitir uma primeira faixa de comprimentos de onda a um nível mais elevado do que uma segunda faixa de comprimentos de onda, em que a primeira faixa de

comprimentos de onda inclui pelo menos um comprimento de onda característico da luz da emissão e a segunda faixa de comprimentos de onda inclui pelo menos um comprimento de onda característico da luz da excitação.

15. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 14 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro espectral é posicionado entre um primeiro filtro espacial e um segundo filtro espacial.

16. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 14 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro espectral inclui uma pluralidade de camadas de baixo índice de refração que têm um material de baixo índice de refração e uma pluralidade de camadas de elevado índice de refração que têm um material de elevado índice de refração.

17. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 16 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro espectral inclui camadas alternadas da pluralidade de camadas de elevado índice de refração e da pluralidade de camadas de baixo índice de refração.

18. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 14 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o dispositivo integrado também inclui uma região de acoplamento da fonte da excitação configurada para receber um feixe da luz da excitação e para acoplar opticamente a luz da excitação a um guia de ondas do dispositivo integrado, em que pelo menos um filtro espectral se sobrepõe com a região de acoplamento da fonte da excitação.

19. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro de

polarização configurado para atenuar a transmissão da luz que tem um tipo de polarização.

20. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 19 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que a luz da excitação é luz polarizada elétrica transversa (TE), e pelo menos um filtro de polarização é configurado para atenuar a luz polarizada TE.

21. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 19 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um filtro de polarização inclui uma disposição periódica de fendas.

22. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que a luz da excitação é um pulso da luz da excitação e a luz da emissão é um fóton emitido por pelo menos um marcador fluorescente emitido em resposta ao pulso da luz da excitação, em que os fotodetectores individuais da pluralidade de fotodetectores também são configurados para gerar um sinal indicativo de um tempo de vida da luz da emissão.

23. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que os fotodetectores individuais da pluralidade de fotodetectores são configurados para rejeitar os portadores de carga produzidos dos fótons da luz da excitação.

24. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 23 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que a luz da excitação é um pulso da luz da excitação, e os fotodetectores individuais também são configurados para descarregar os portadores de carga produzidos a partir dos fótons do pulso da luz da excitação por um primeiro período de tempo.

25. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 24 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que os fotodetectores individuais também são configurados para dirigir seletivamente, por um segundo período de tempo, os portadores de carga produzidos por fótons incidentes nas respectivas regiões de armazenamento de portadores de carga com base nos tempos em que os portadores de carga são produzidos.

26. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica é configurada para atenuar a luz da excitação em uma gama de ângulos da normal a pelo menos uma estrutura fotônica.

27. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que um comprimento de onda característico da luz da emissão fica entre 550 nm e 650 nm.

28. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que um comprimento de onda característico da luz da excitação é de 532 nm.

29. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que um comprimento de onda característico da luz da excitação é de 515 nm.

30. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui pelo menos um filtro espacial e paredes laterais verticais posicionadas entre pelo menos um filtro espacial e pelo menos uma porção da pluralidade de fotodetectores.

31. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui um primeiro filtro espacial, um segundo filtro espacial, e paredes laterais verticais posicionadas entre o primeiro filtro espacial e o segundo filtro espacial.

32. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma estrutura fotônica inclui um filtro espacial, e em que o dispositivo integrado também compreende uma região que tem um primeiro material dielétrico posicionado entre o filtro espacial e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores e uma região que tem um segundo material dielétrico posicionado entre o filtro espacial e um poço de amostras que se sobrepõe com pelo menos um fotodetector, em que o primeiro material dielétrico tem um índice de refração mais elevado do que o segundo material dielétrico.

33. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que uma distância entre um poço de amostra da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores é menor do que 10 micra.

34. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer outra reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que uma distância entre um poço de amostra da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores é menor do que 5 micra.

35. Dispositivo integrado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma distância entre um poço de amostra da pluralidade de poço de amostras e pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores fica entre de 1,5 micron e 5 micra.

36. Sistema, caracterizado pelo fato de que compreende:
um dispositivo integrado de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes; e
um instrumento que compreende:
uma fonte de excitação configurada para emitir pulsos da luz da excitação; e
pelo menos um componente de alinhamento configurado para alinhar um feixe da luz da excitação ao dispositivo integrado de maneira tal que a luz da excitação é acoplada a pelo menos um guia de ondas do dispositivo integrado.

37. Método de formação de um dispositivo integrado, caracterizado pelo fato de que compreende:

a formação de uma pluralidade de poço de amostras arranjados em uma primeira camada do dispositivo integrado, em que os poços de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação;

a formação de uma pluralidade de fotodetectores arranjados em uma segunda camada do dispositivo integrado e posicionados para receber os fótons da luz da emissão emitidos da pluralidade de poço de amostras, em que o poço de amostras individuais da pluralidade de poço de amostras alinham com pelo menos um fotodetector da pluralidade de fotodetectores; e

a formação de pelo menos uma estrutura fotônica posicionada para alinhar em um eixo comum com um poço de amostra individual e pelo menos um seu respectivo fotodetector, pelo menos uma estrutura fotônica configurada para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão, em que um sinal gerado por pelo menos um fotodetector indica a detecção dos fótons da luz da emissão.

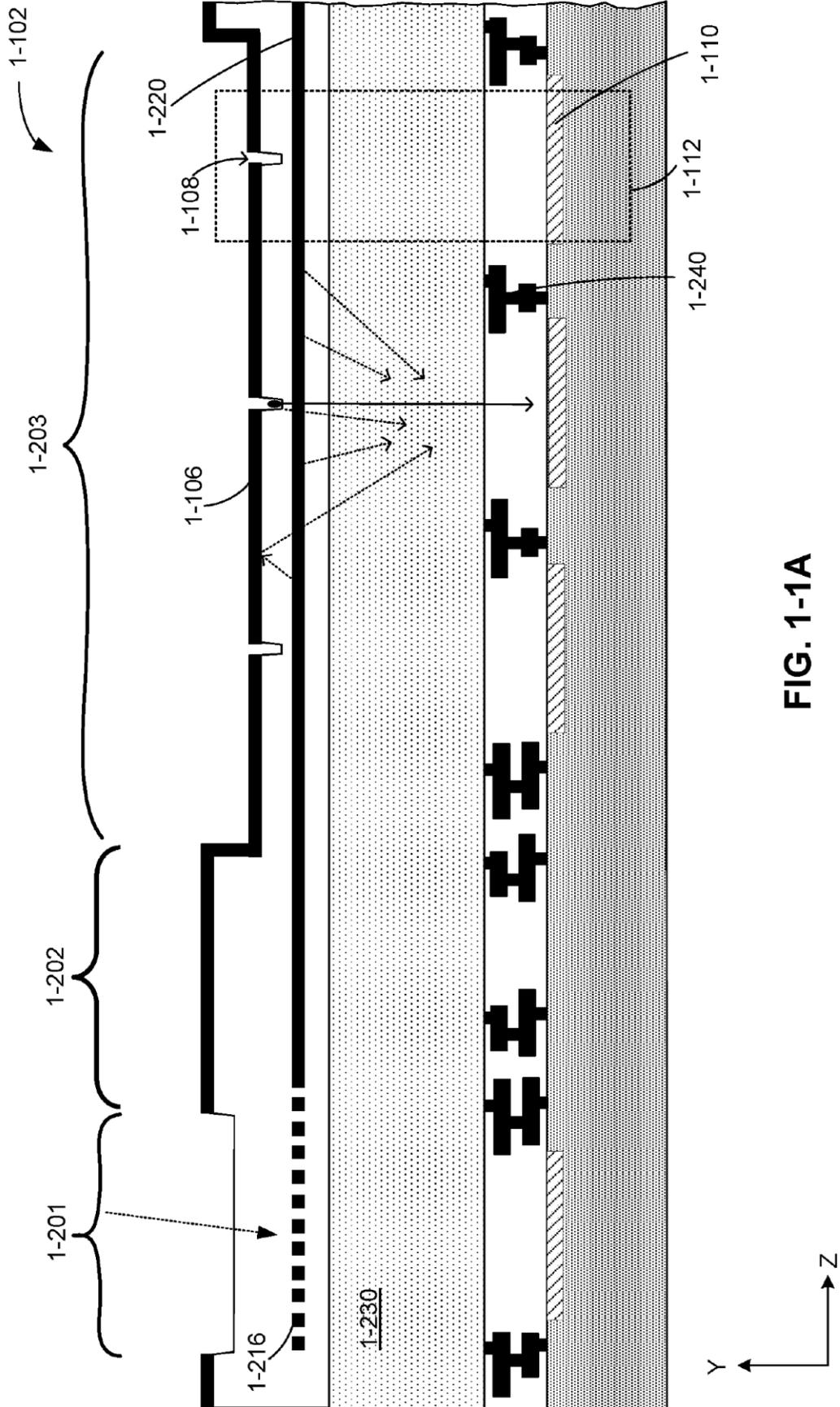


FIG. 1-1A

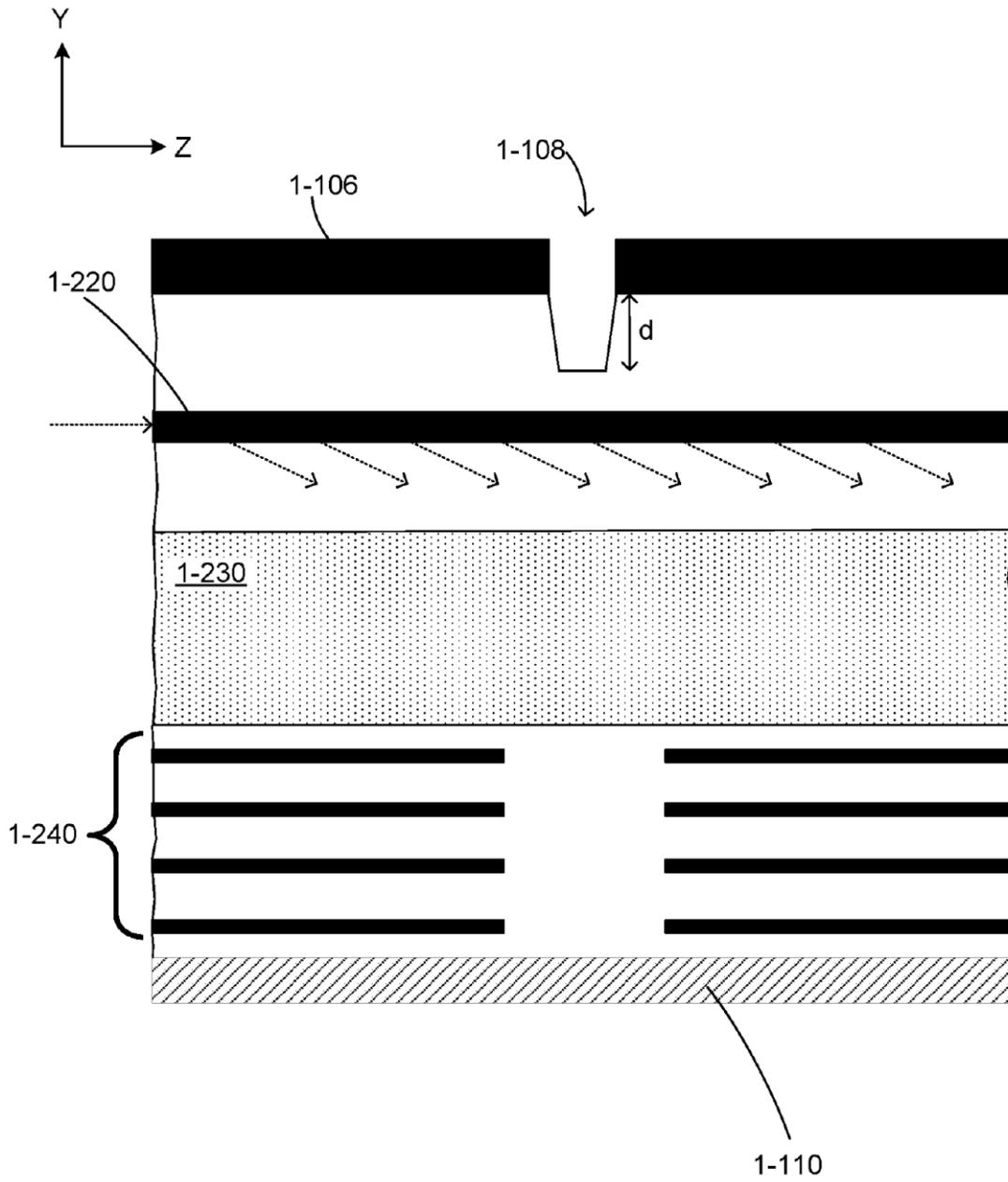


FIG. 1-1B

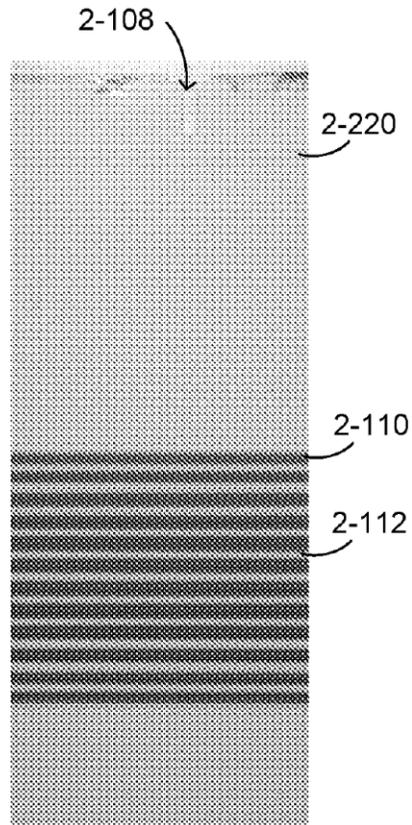


FIG. 2-1A

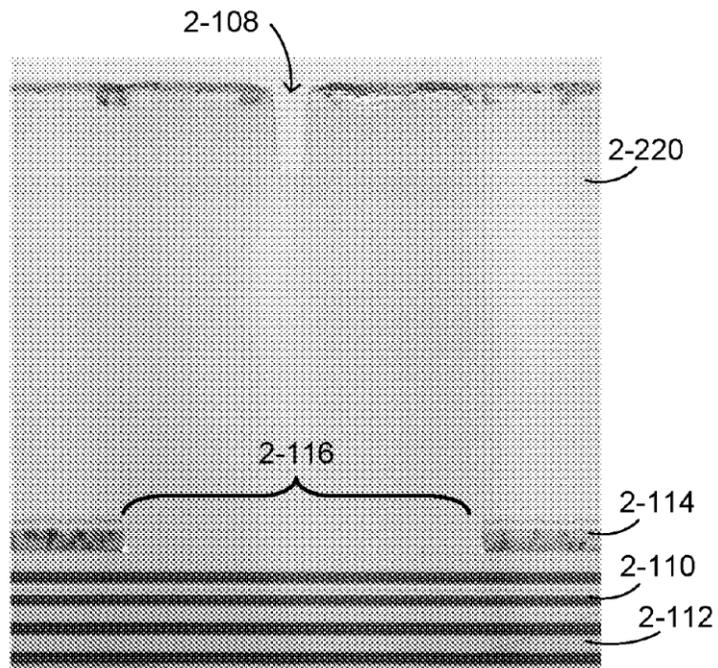


FIG. 2-1B

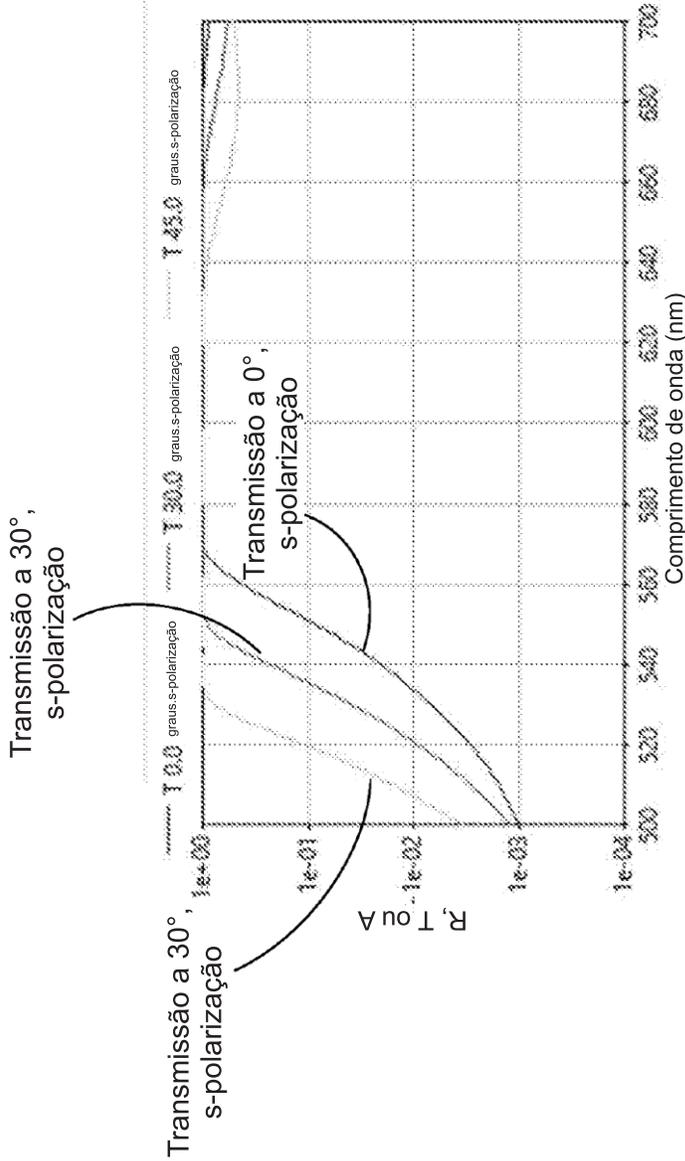


FIG. 2-2B

Material	Espessura (nm)	Índice
1	14205	2,1470
2	502	1,4664
3	14205	2,1470
4	502	1,4664
5	14205	2,1470
6	502	1,4664
7	14205	2,1470
8	502	1,4664
9	14205	2,1470
10	502	1,4664
11	14205	2,1470
12	502	1,4664
13	14205	2,1470
14	502	1,4664
15	14205	2,1470
16	502	1,4664
17	14205	2,1470
18	502	1,4664
19	14205	2,1470
20	502	1,4664
21	14205	2,1470
22	502	1,4664
23	14205	2,1470

FIG. 2-2A

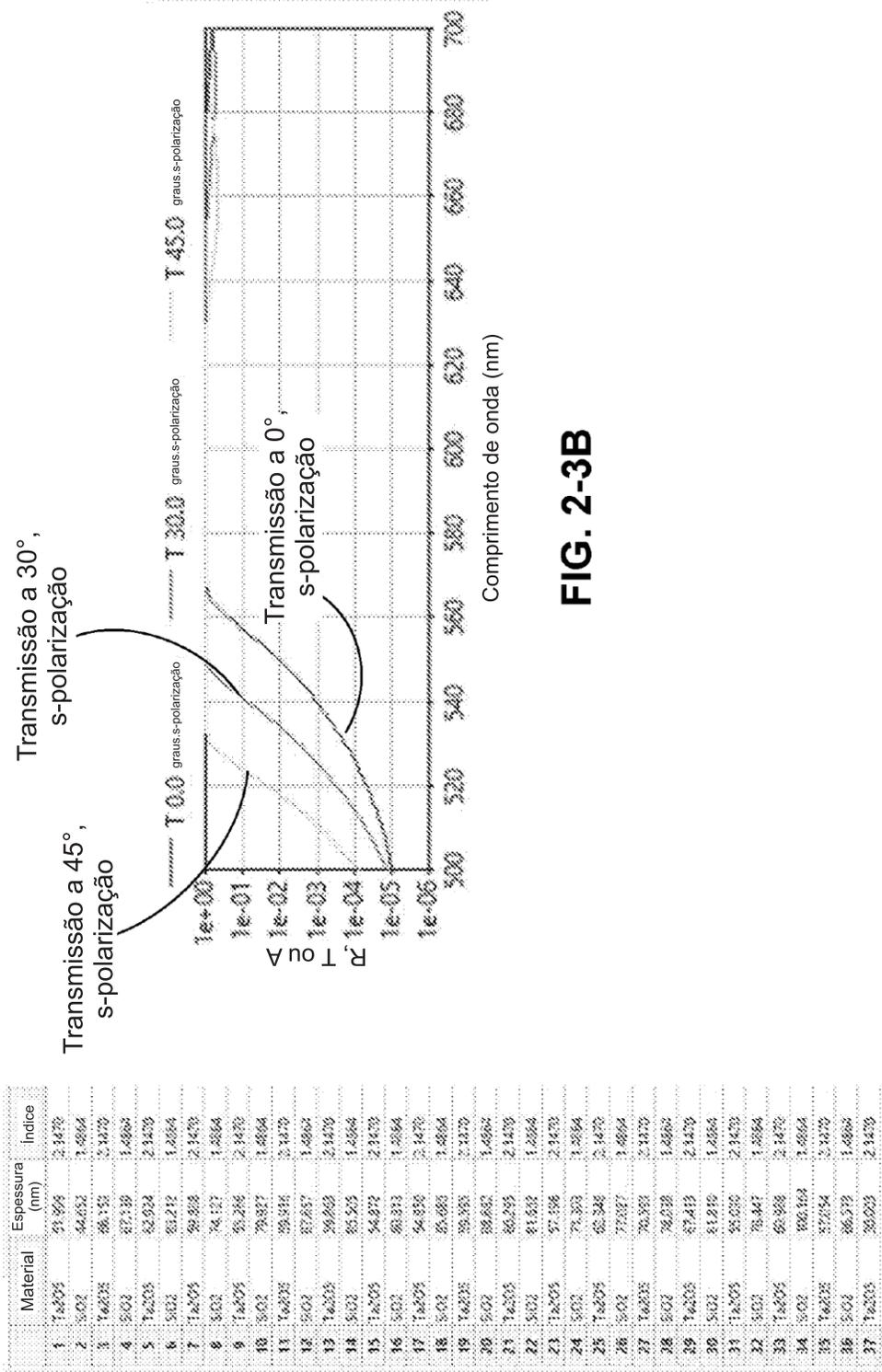


FIG. 2-3B

	Material	Espessura (nm)	Índice
1	1a-01	51.598	2.1470
2	5-02	44.653	1.4864
3	1a-03	68.153	2.1470
4	5-03	87.139	1.4864
5	1a-05	62.624	2.1470
6	5-02	83.212	1.4864
7	1a-05	59.808	2.1470
8	5-02	74.127	1.4864
9	1a-05	55.286	2.1470
10	5-02	79.827	1.4864
11	1a-03	59.916	2.1470
12	5-02	87.857	1.4864
13	1a-05	59.803	2.1470
14	5-02	85.505	1.4864
15	1a-05	54.872	2.1470
16	5-02	80.313	1.4864
17	1a-05	54.850	2.1470
18	5-02	85.683	1.4864
19	1a-03	59.933	2.1470
20	5-02	89.682	1.4864
21	1a-05	86.255	2.1470
22	5-02	81.632	1.4864
23	1a-05	57.596	2.1470
24	5-02	71.303	1.4864
25	1a-05	63.348	2.1470
26	5-02	73.027	1.4864
27	1a-03	76.393	2.1470
28	5-02	78.028	1.4864
29	1a-05	67.413	2.1470
30	5-02	81.810	1.4864
31	1a-05	55.630	2.1470
32	5-02	78.447	1.4864
33	1a-05	60.988	2.1470
34	5-02	80.163	1.4864
35	1a-03	57.054	2.1470
36	5-02	86.579	1.4864
37	1a-05	56.023	2.1470

FIG. 2-3A

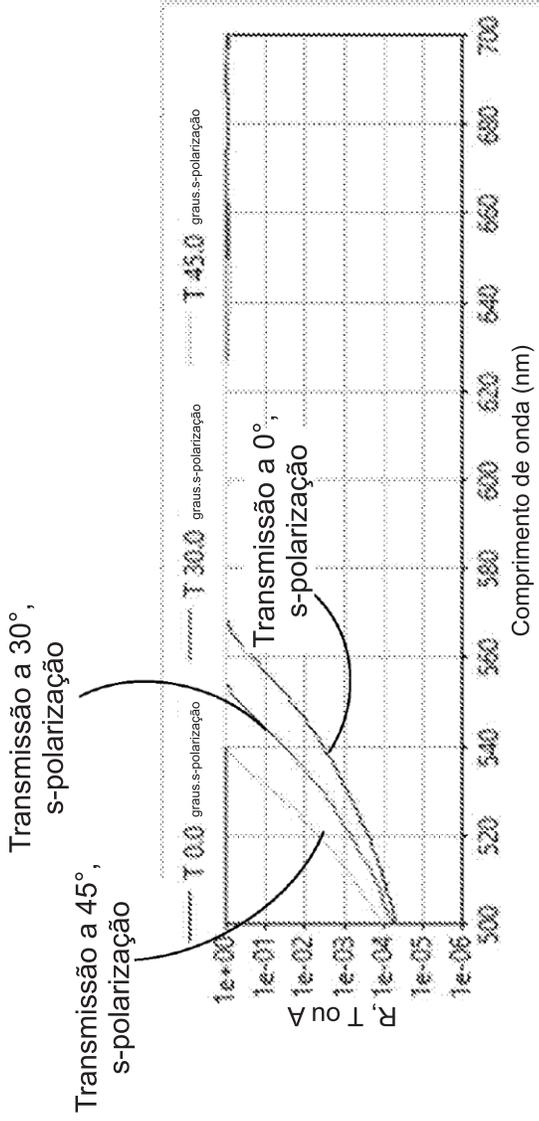


FIG. 2-4B

	Material	Espessura (nm)	Índice
1	TiO2	48.887	2.3811
2	SiO2	52.535	1.4864
3	TiO2	63.259	2.3811
4	SiO2	78.014	1.4864
5	TiO2	96.154	2.3811
6	SiO2	76.326	1.4864
7	TiO2	52.028	2.3811
8	SiO2	71.583	1.4864
9	TiO2	56.182	2.3811
10	SiO2	73.475	1.4864
11	TiO2	58.841	2.3811
12	SiO2	72.262	1.4864
13	TiO2	55.617	2.3811
14	SiO2	74.210	1.4864
15	TiO2	56.543	2.3811
16	SiO2	75.596	1.4864
17	TiO2	57.061	2.3811
18	SiO2	68.486	1.4864
19	TiO2	53.818	2.3811
20	SiO2	75.232	1.4864
21	TiO2	52.665	2.3811
22	SiO2	84.259	1.4864
23	TiO2	58.093	2.3811
24	SiO2	68.851	1.4864
25	TiO2	63.926	2.3811

FIG. 2-4A

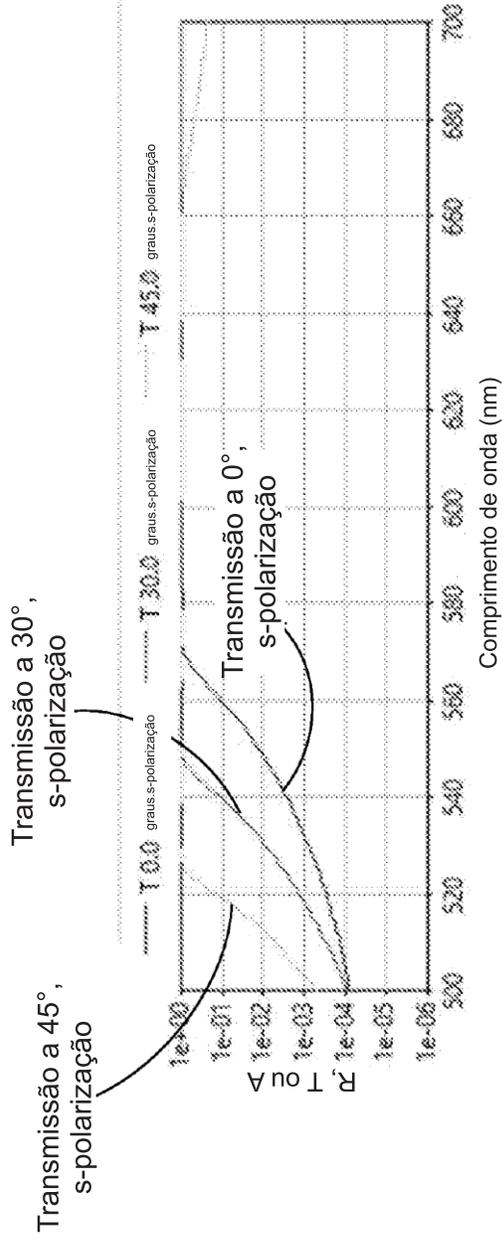


FIG. 2-5B

	Material	Espessura (nm)	Índice
1	TiO2x	54.278	2.7555
2	SiO2	31.138	1.4931
3	TiO2x	52.805	2.7555
4	SiO2	72.099	1.4931
5	TiO2x	61.105	2.7555
6	SiO2	42.571	1.4931
7	TiO2x	62.915	2.7555
8	SiO2	38.405	1.4931
9	TiO2x	62.338	2.7555
10	SiO2	72.549	1.4931
11	TiO2x	63.824	2.7555
12	SiO2	23.617	1.4931
13	TiO2x	63.934	2.7555
14	SiO2	72.649	1.4931
15	TiO2x	62.388	2.7555
16	SiO2	38.405	1.4931
17	TiO2x	62.915	2.7555
18	SiO2	42.579	1.4931
19	TiO2x	61.185	2.7555
20	SiO2	72.898	1.4931
21	TiO2x	52.005	2.7555
22	SiO2	31.138	1.4931
23	TiO2x	54.278	2.7555

FIG. 2-5A

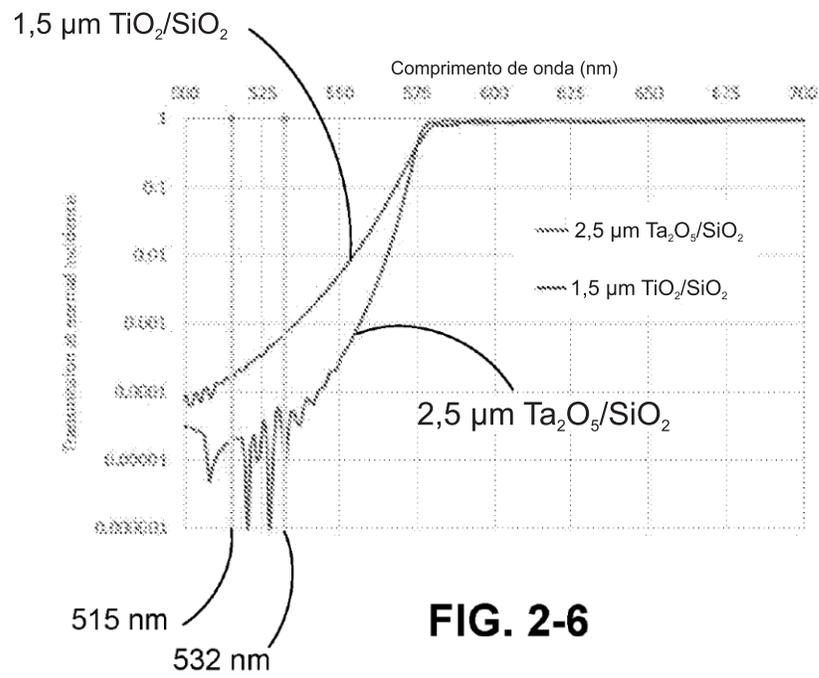


FIG. 2-6

#	Th fisico
1	58.756
2	257.806
3	49.265
4	63.359
5	54.079
6	83.69
7	57.456
8	242.438
9	56.22
10	93.409
11	54.05
12	95.754
13	29.485
14	91.392
15	48.503
16	84.762
17	48.991
18	82.036
19	53.215
20	252.033
21	51.358
22	78.926
23	51.435

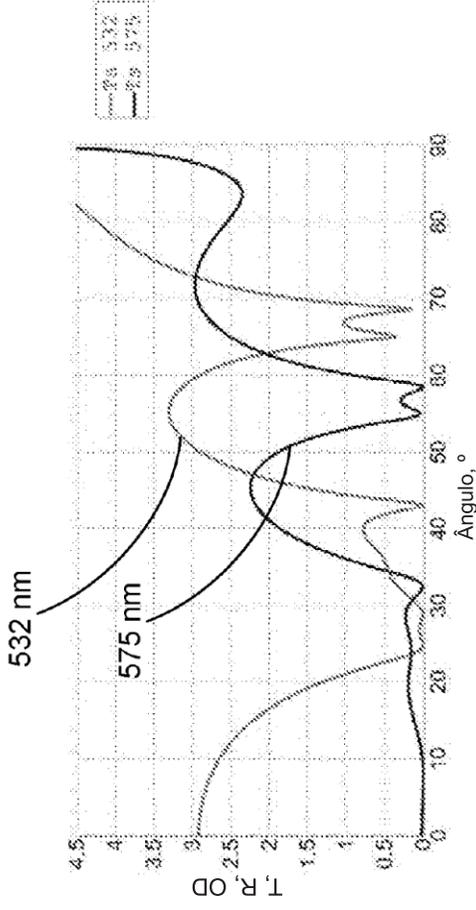
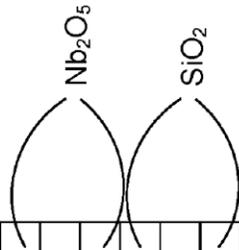


FIG. 2-7B

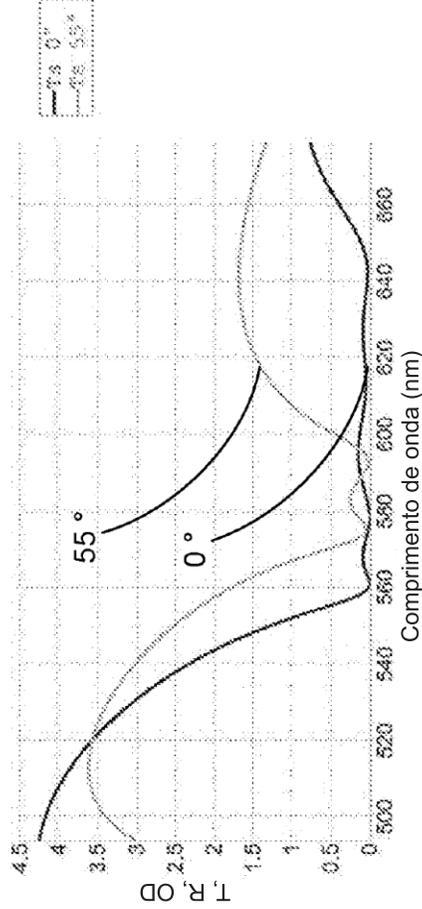


FIG. 2-7C

FIG. 2-7A

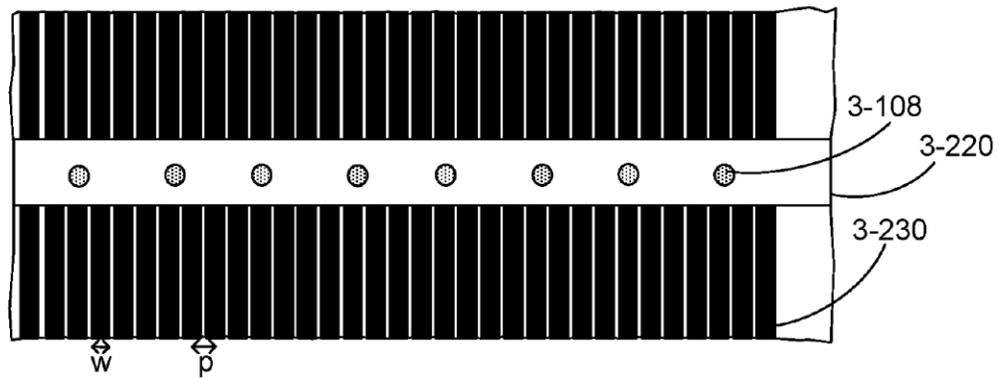


FIG. 3-1A

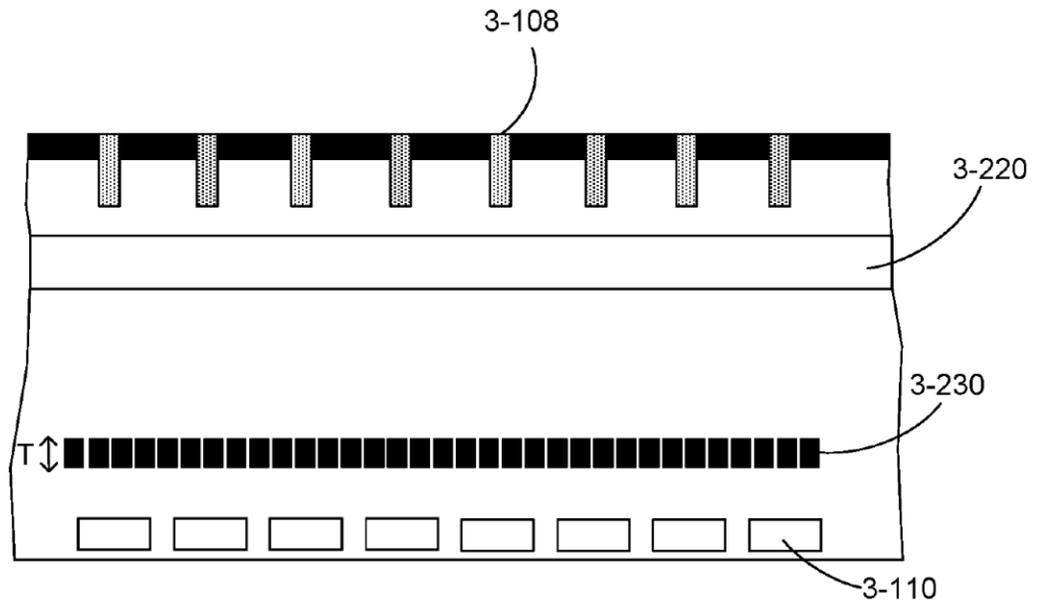


FIG. 3-1B

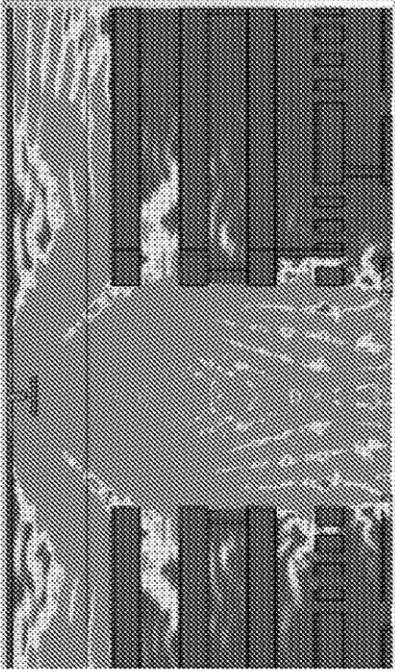


FIG. 3-2C

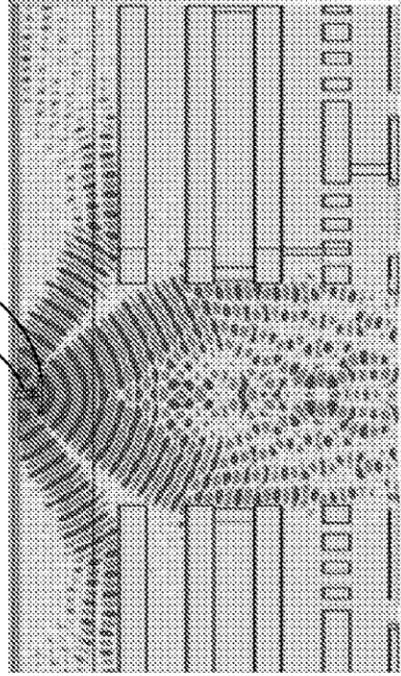


FIG. 3-2D

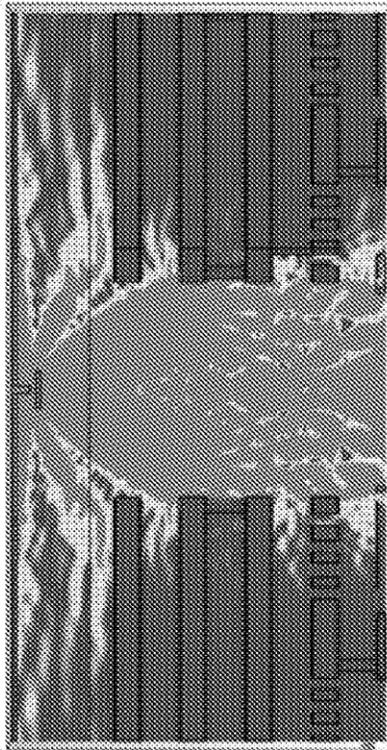


FIG. 3-2A

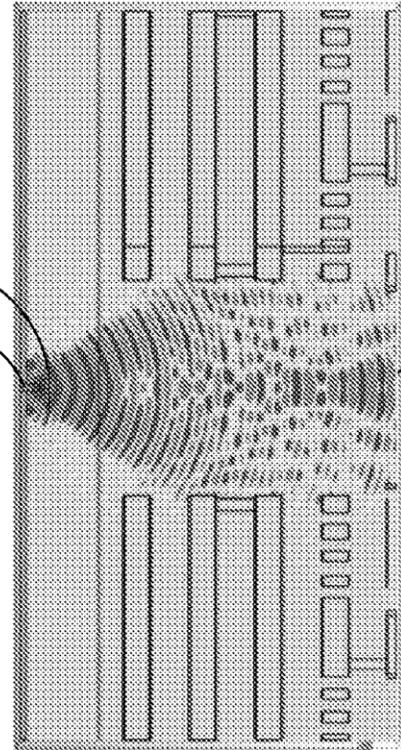


FIG. 3-2B

X

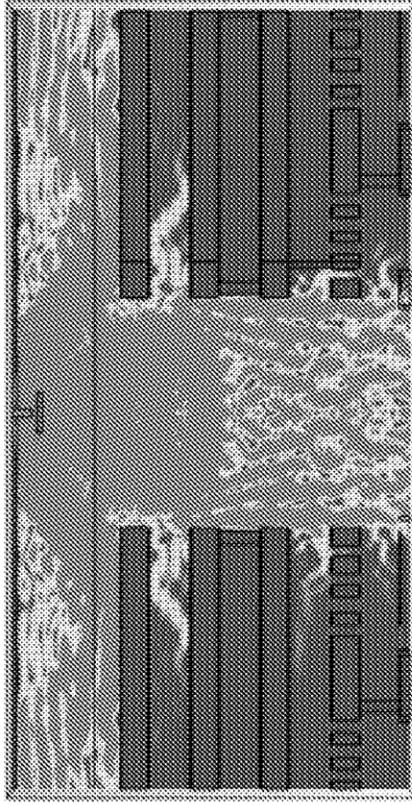


FIG. 3-3C

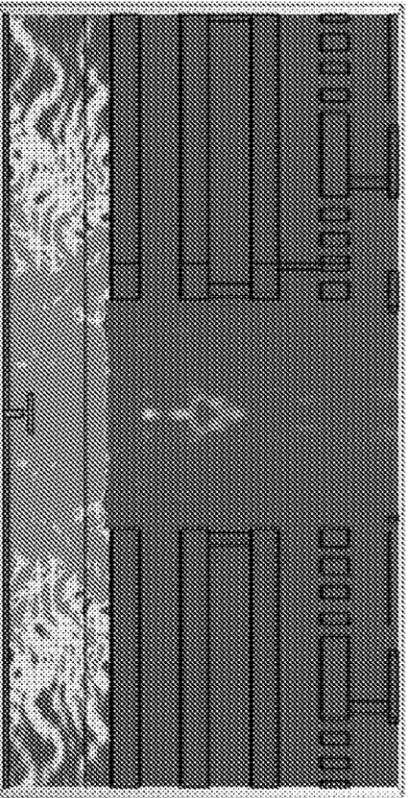


FIG. 3-3A

X

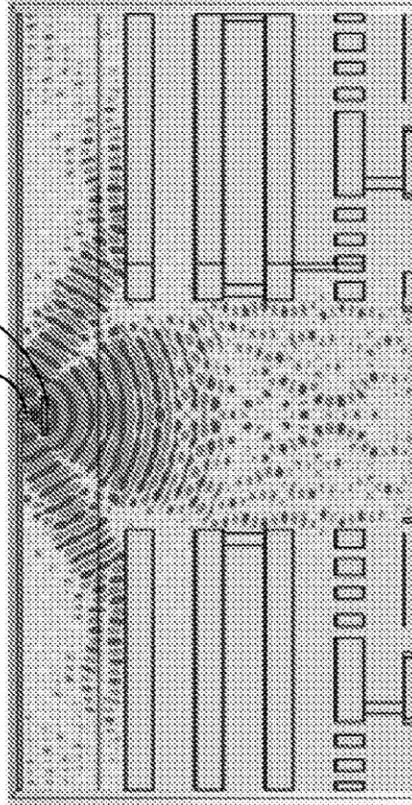


FIG. 3-3D

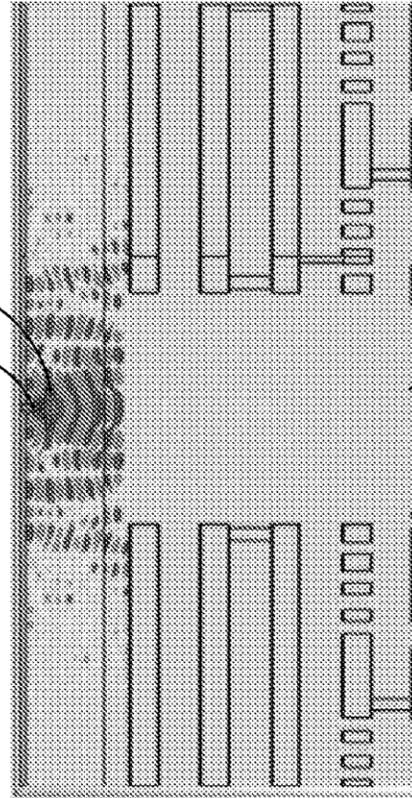


FIG. 3-3B

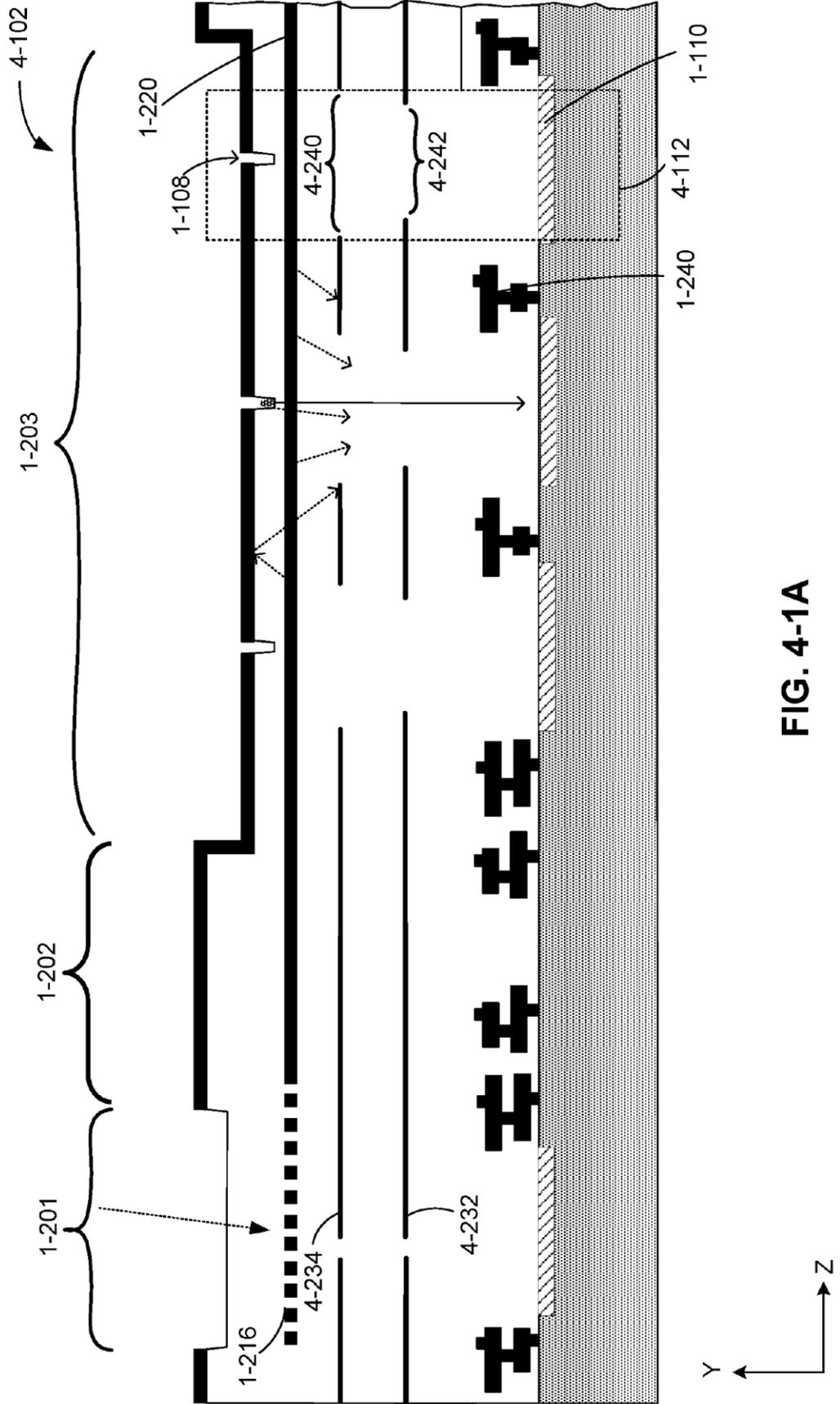


FIG. 4-1A

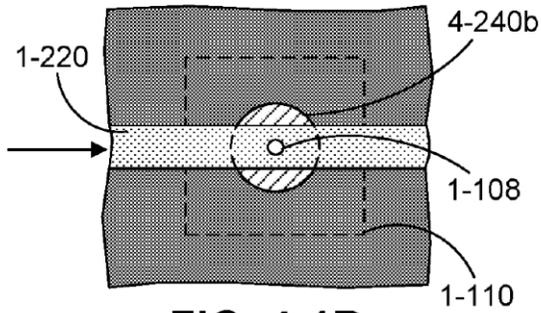


FIG. 4-1B

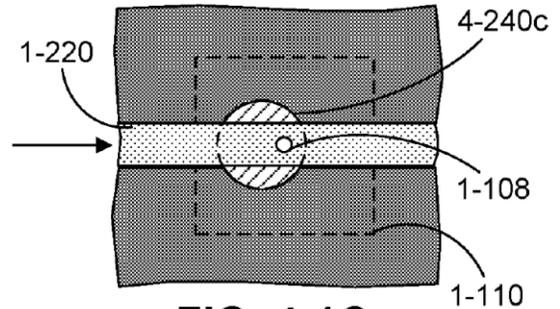


FIG. 4-1C

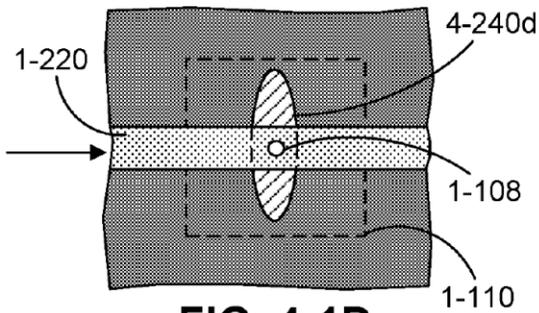


FIG. 4-1D

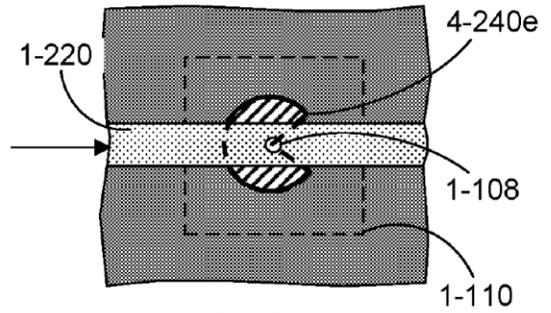


FIG. 4-1E

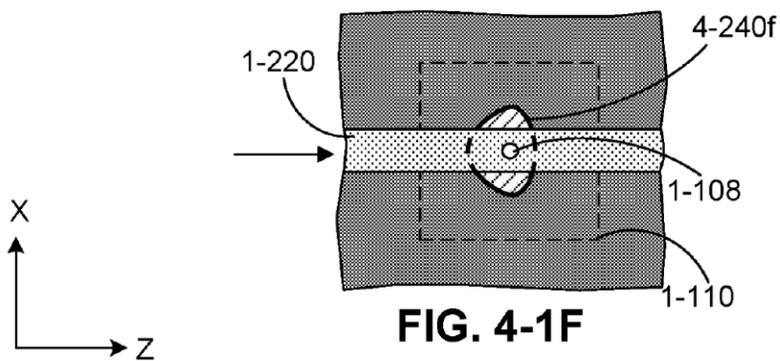


FIG. 4-1F

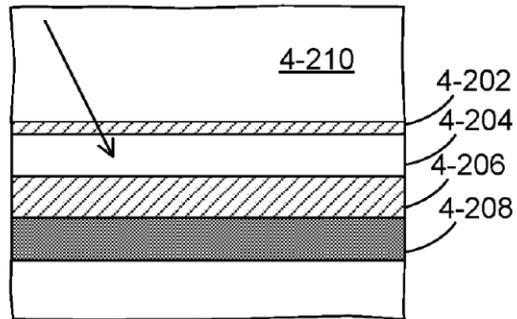


FIG. 4-2

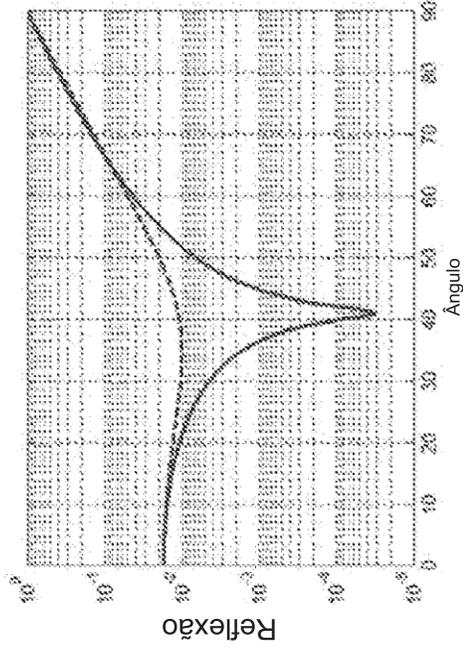


FIG. 4-3C

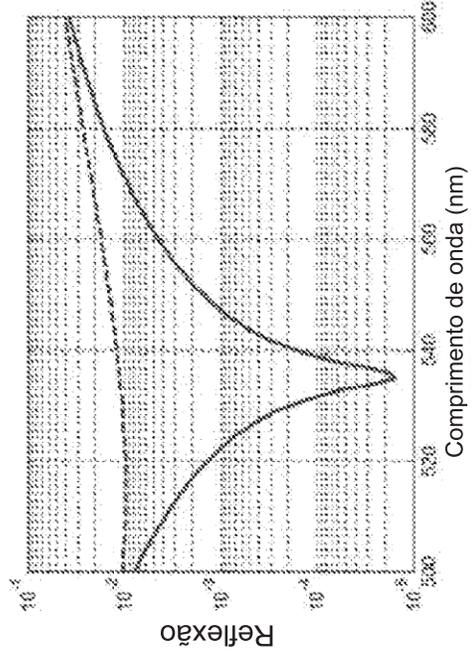


FIG. 4-3D

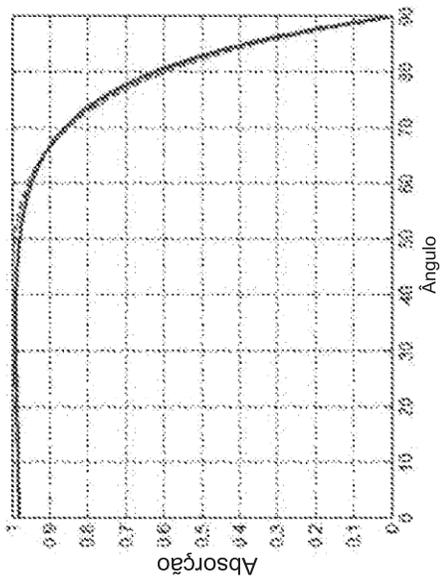


FIG. 4-3A

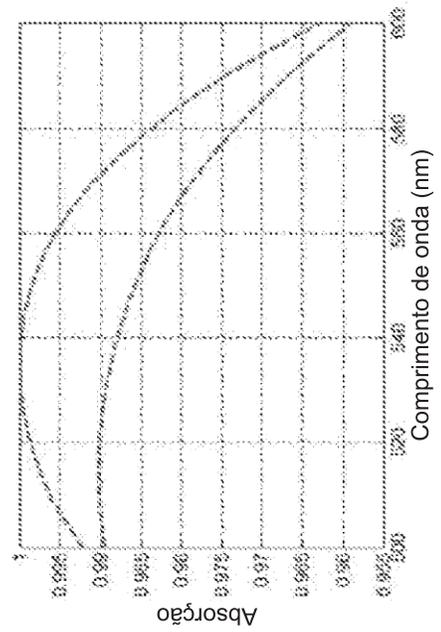


FIG. 4-3B

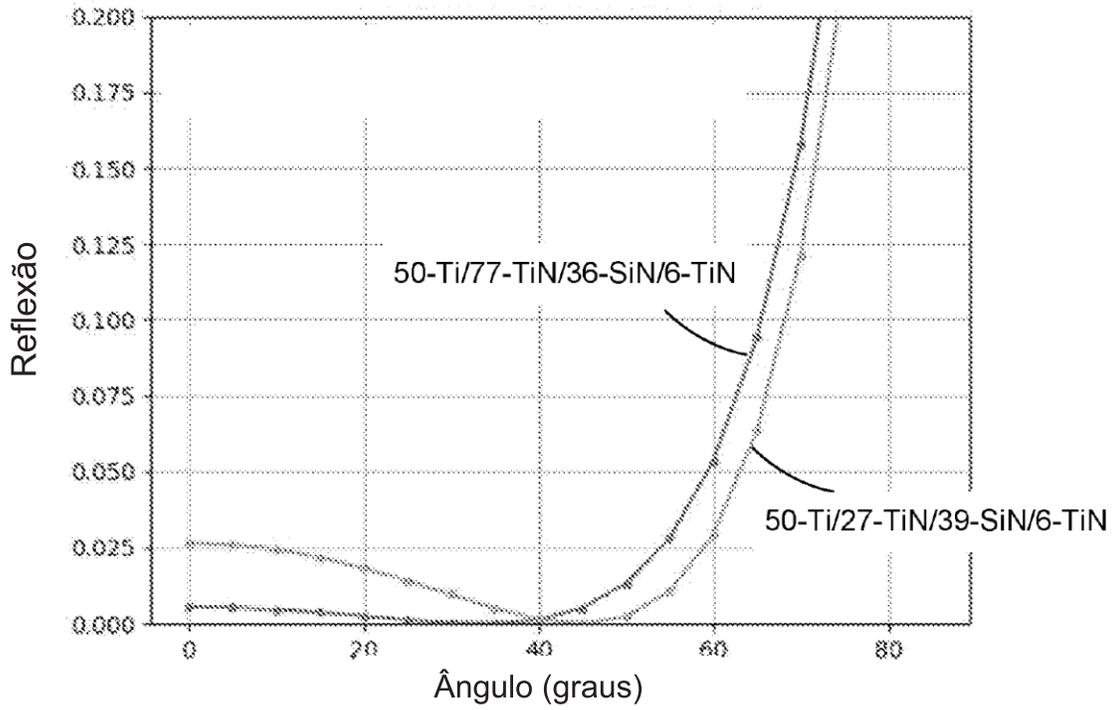


FIG. 4-3E

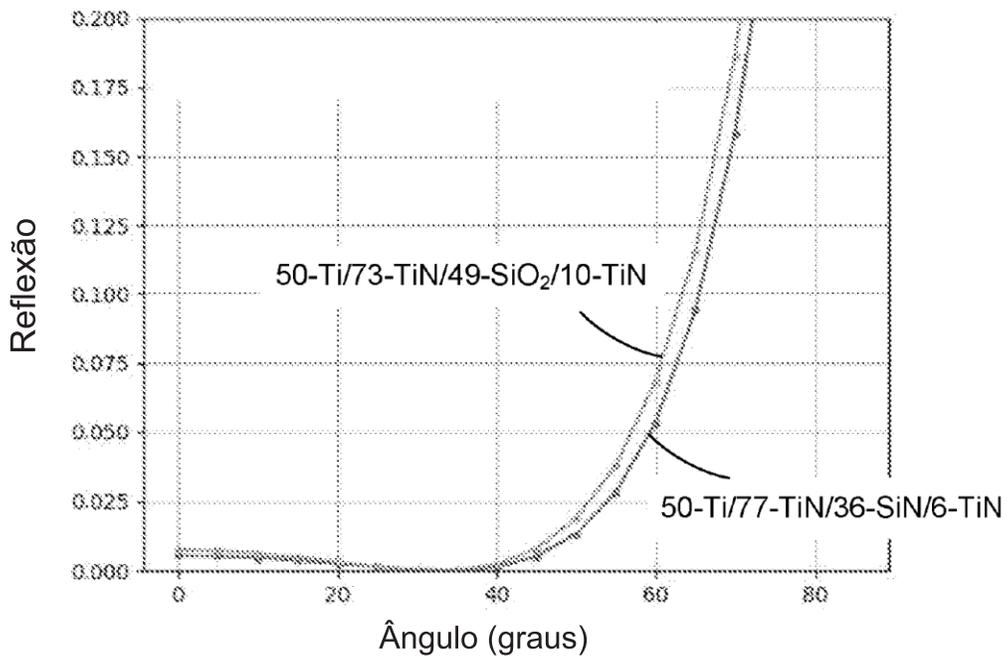


FIG. 4-3F

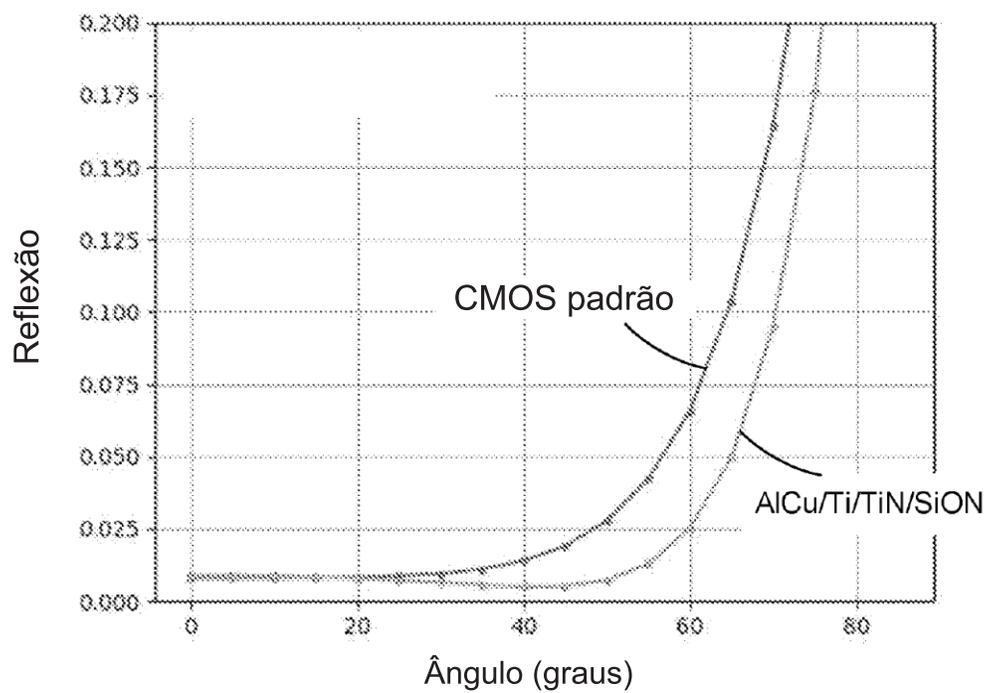


FIG. 4-3G

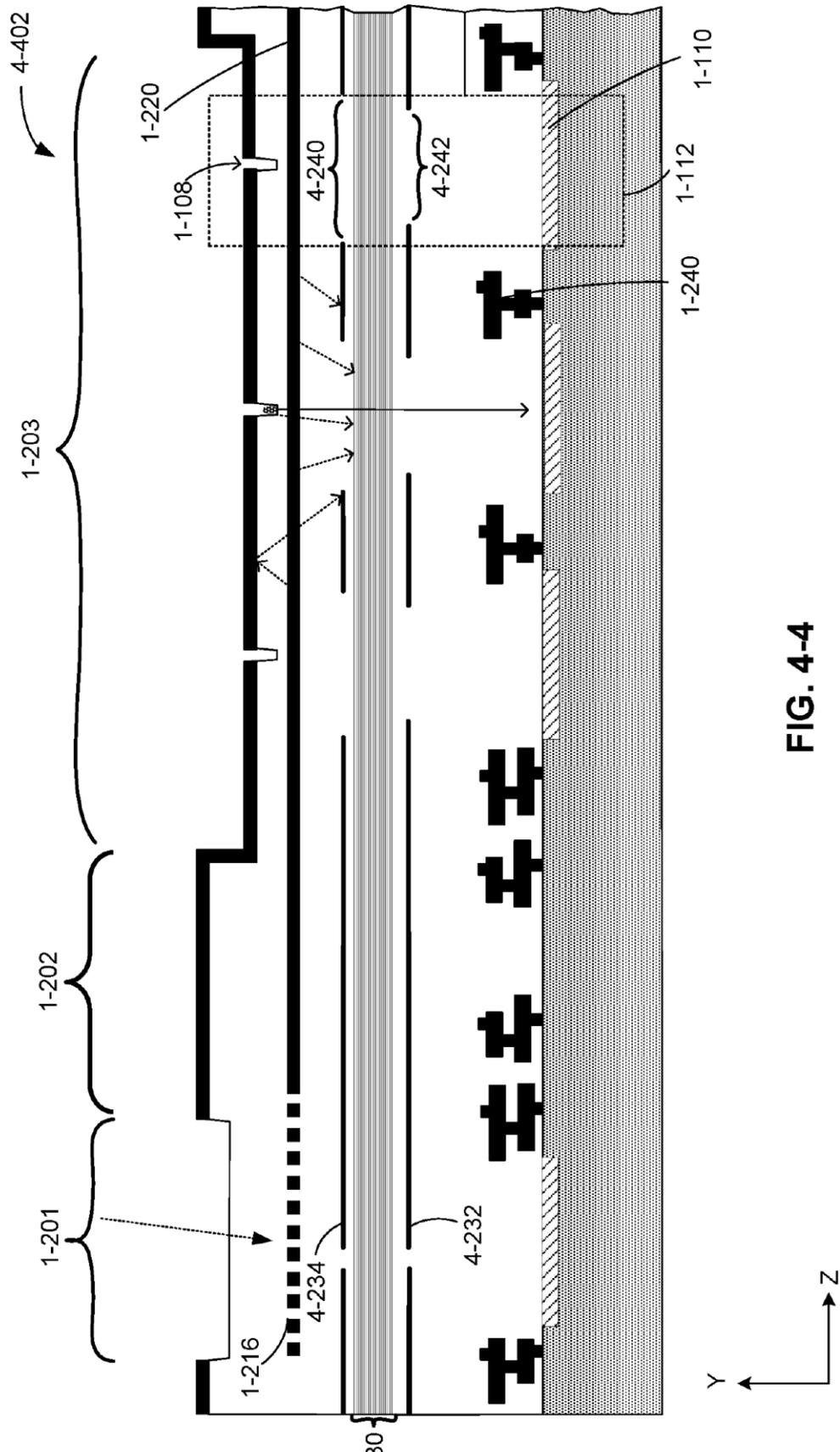


FIG. 4-4

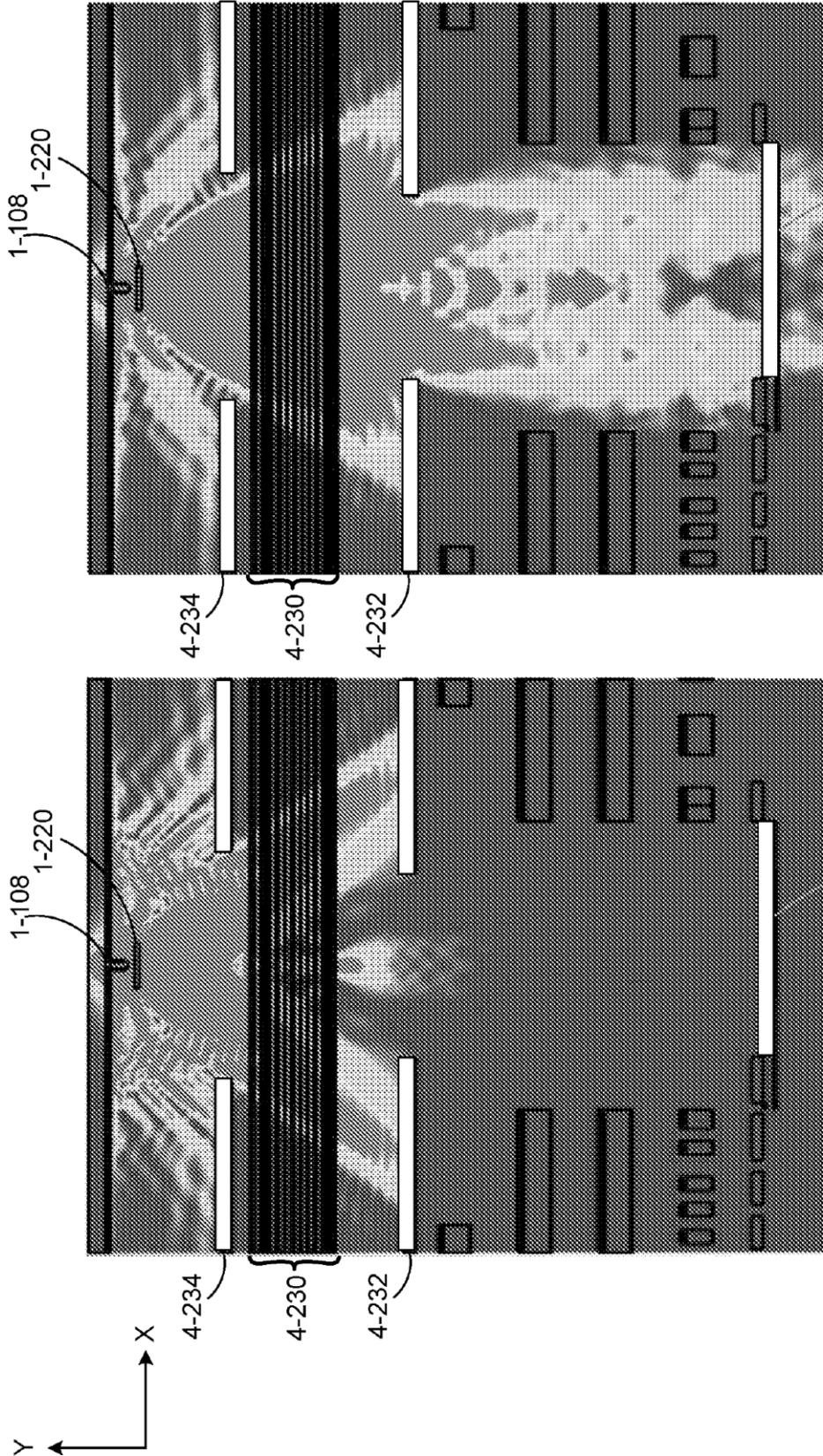


FIG. 4-5A

1-110

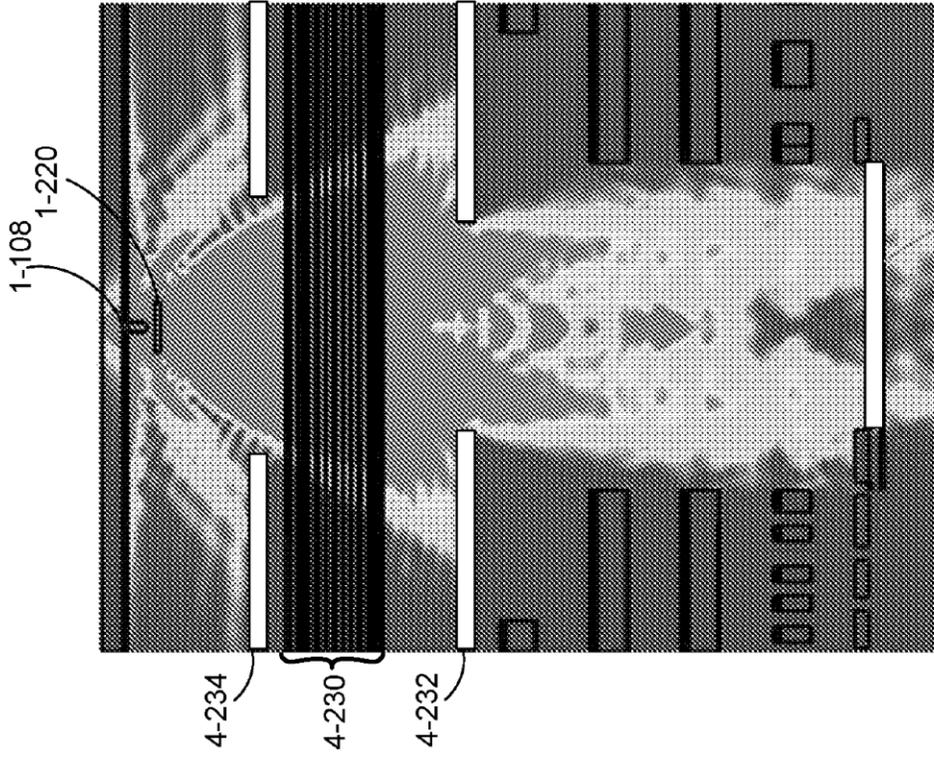
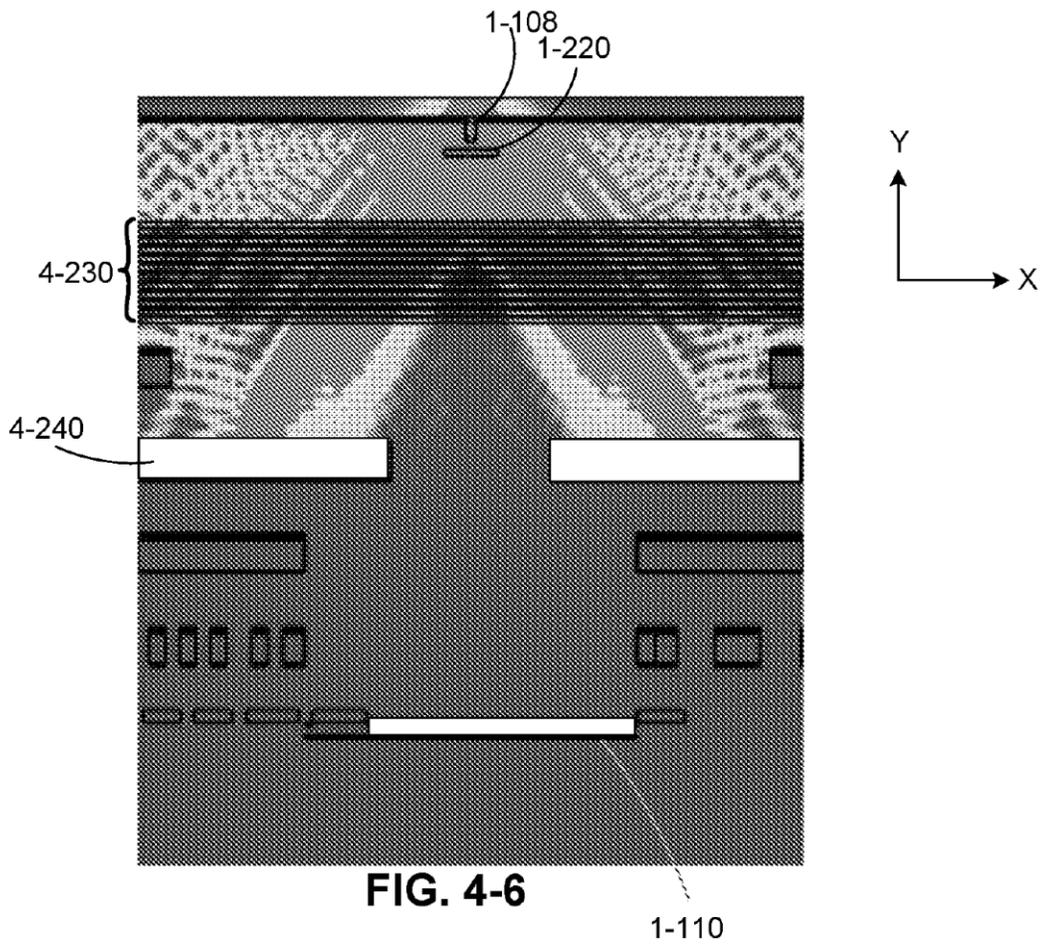


FIG. 4-5B

1-110



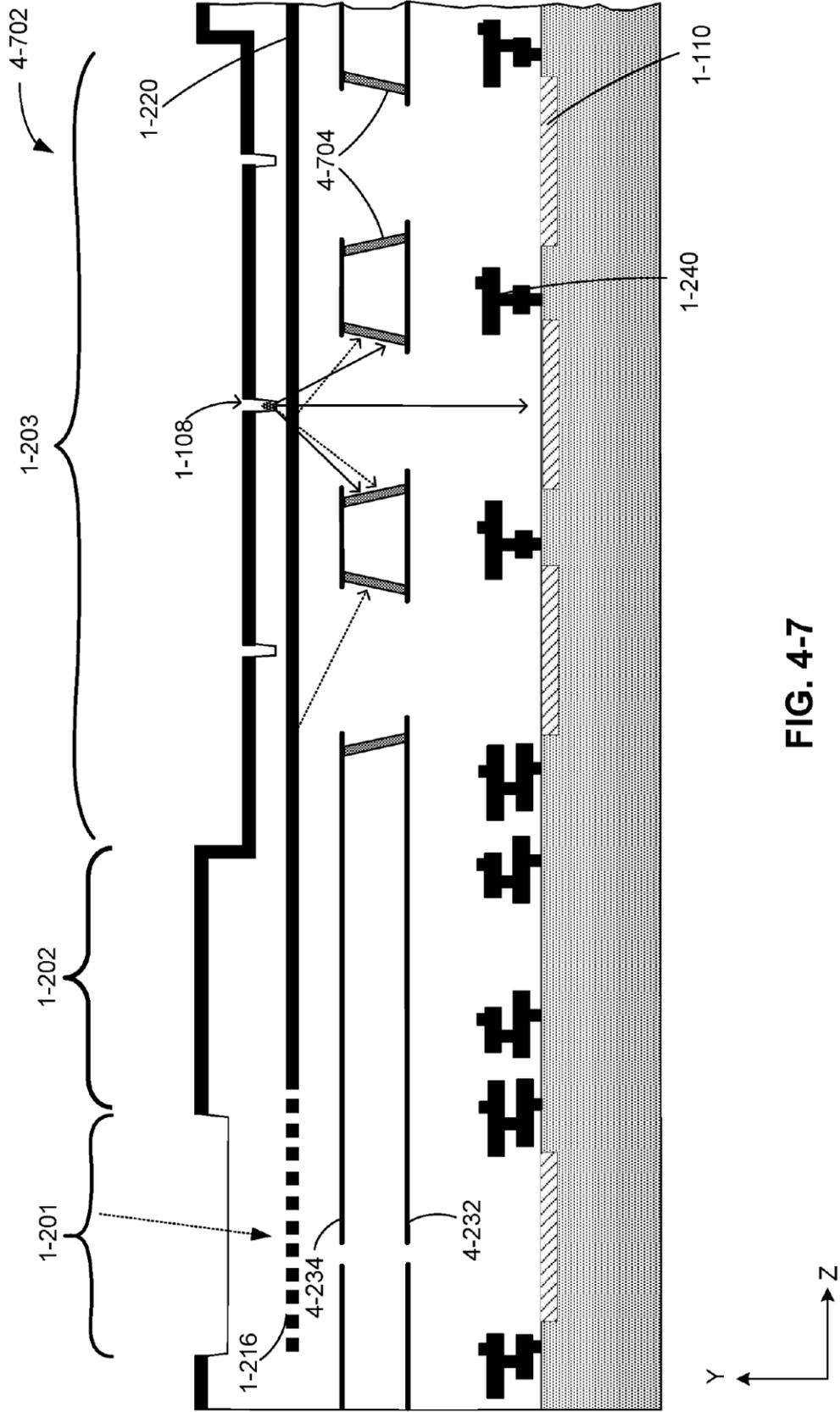


FIG. 4-7

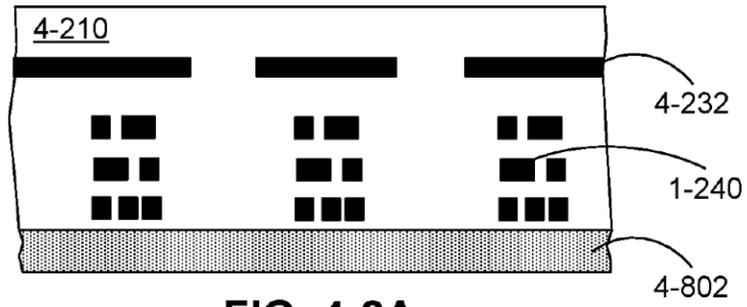


FIG. 4-8A

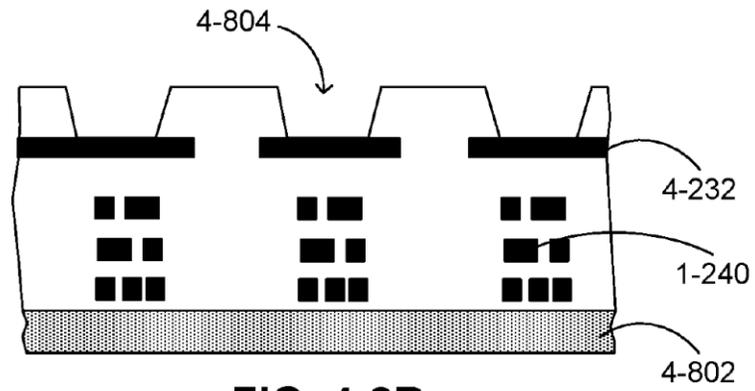


FIG. 4-8B

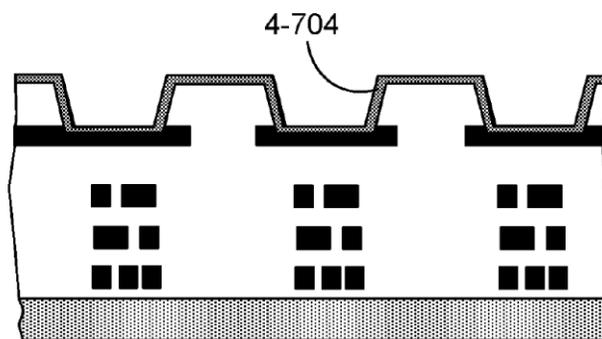


FIG. 4-8C

4-806

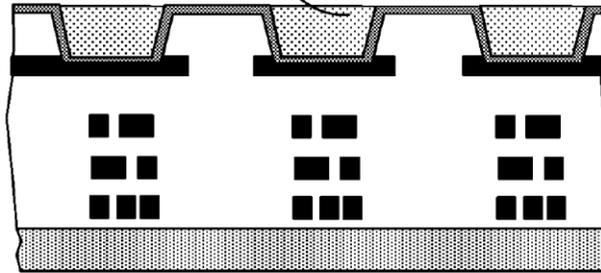


FIG. 4-8D

4-234

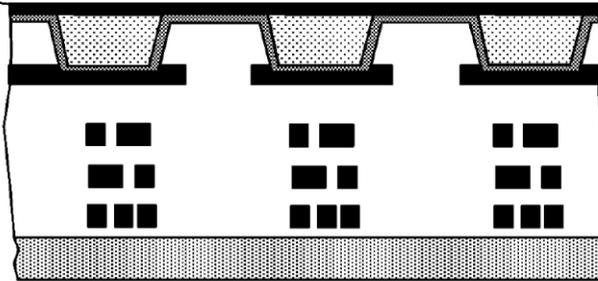
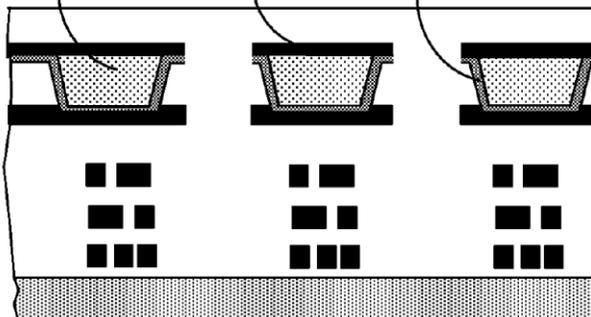


FIG. 4-8E

4-806

4-234

4-704



4-232

FIG. 4-8F

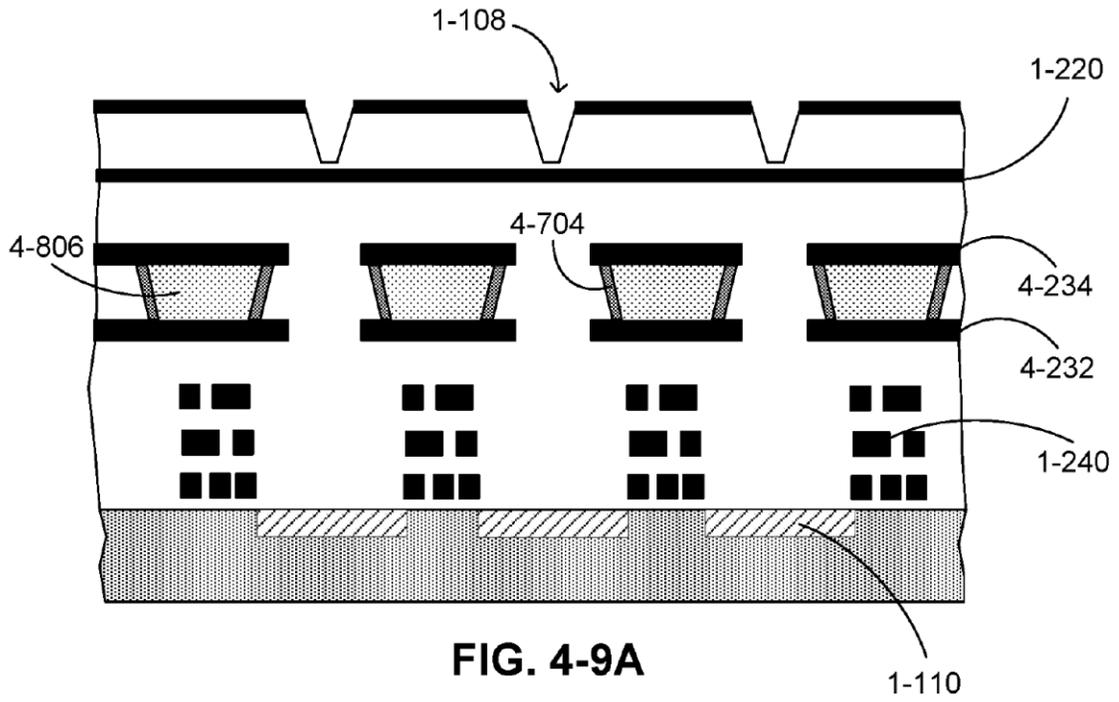


FIG. 4-9A

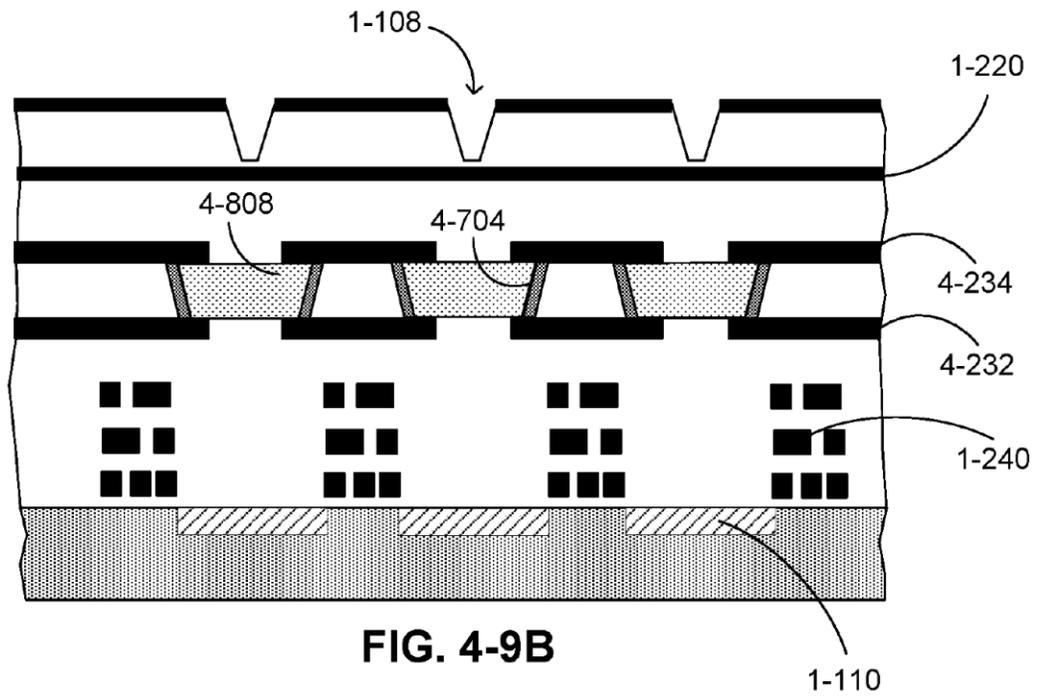


FIG. 4-9B

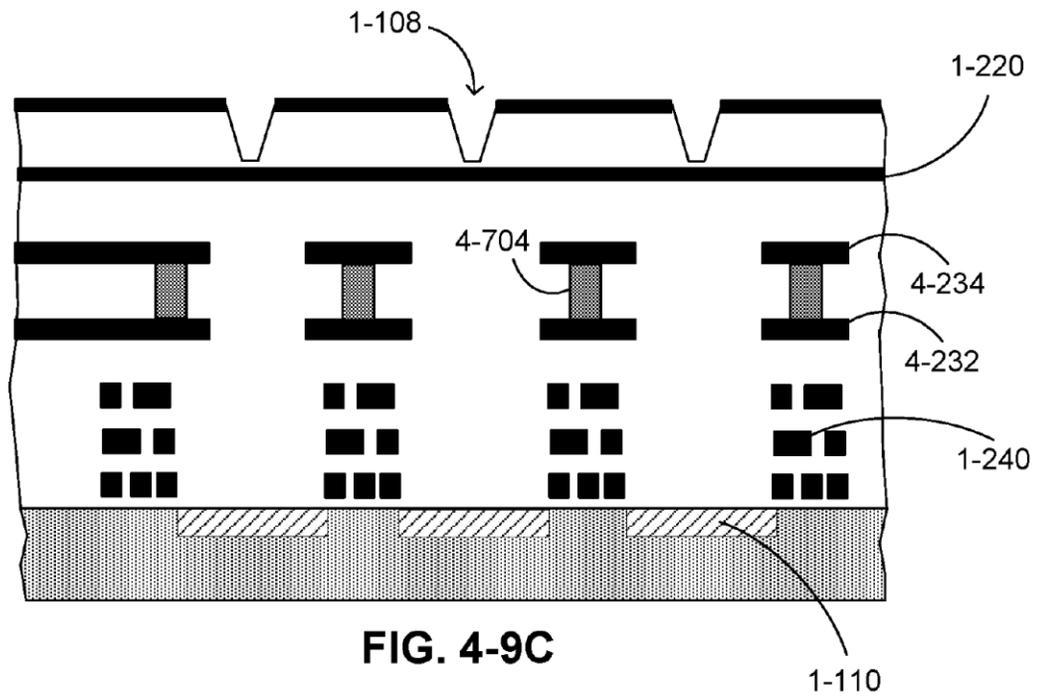
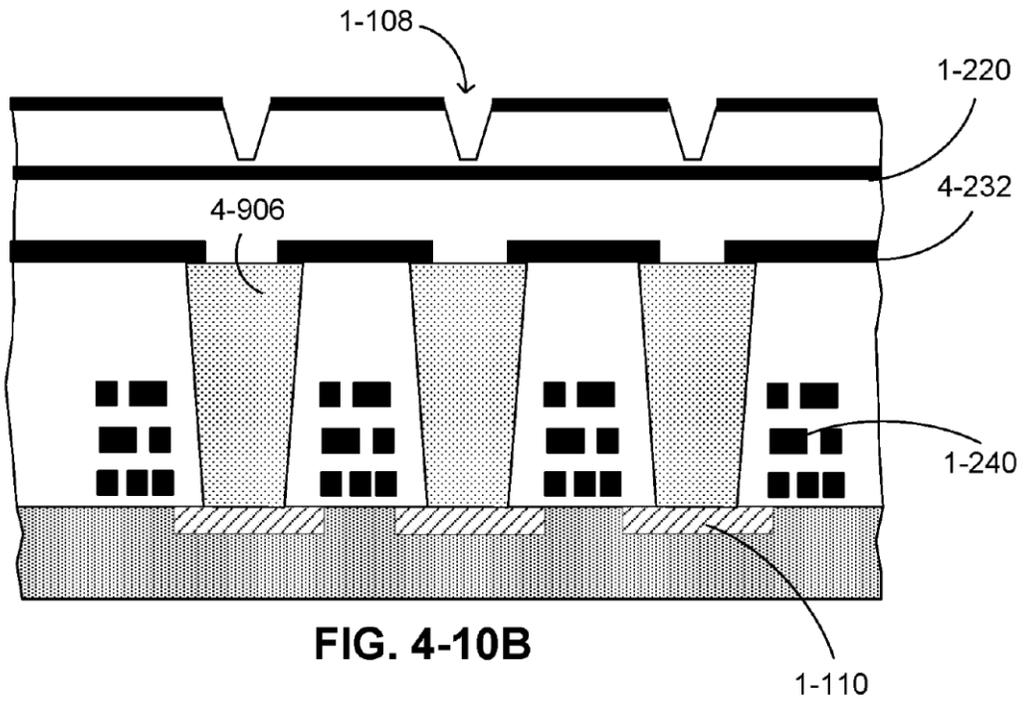
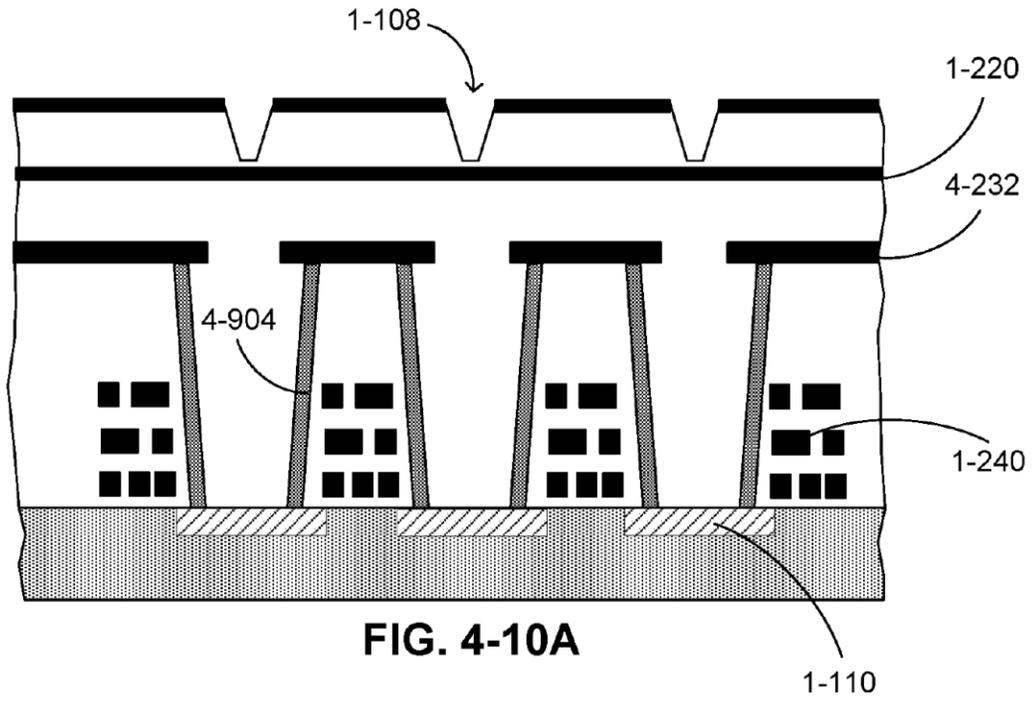


FIG. 4-9C



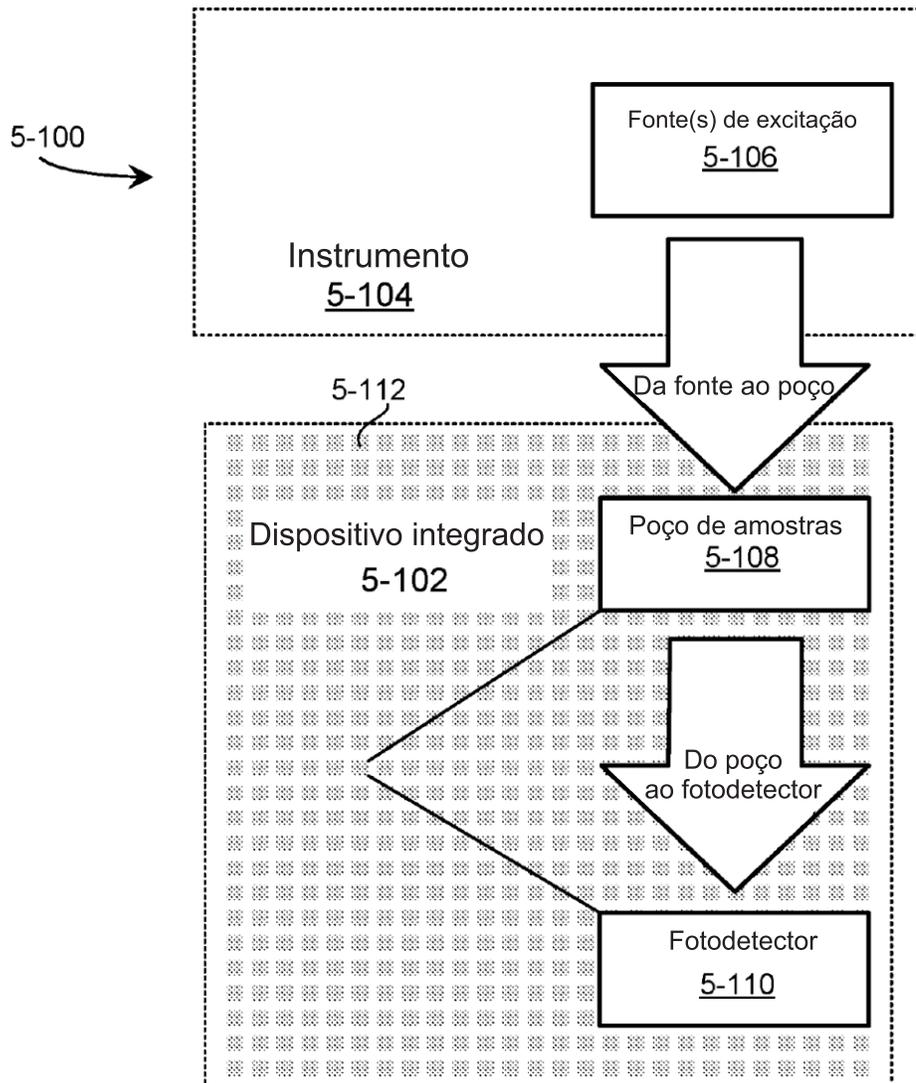


FIG. 5-1

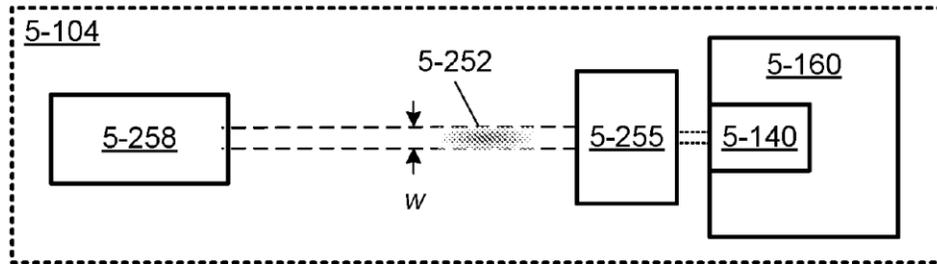


FIG. 5-2A

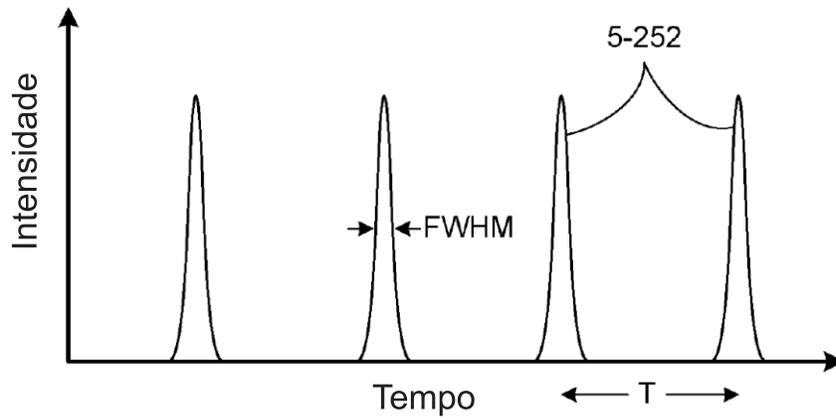


FIG. 5-2B

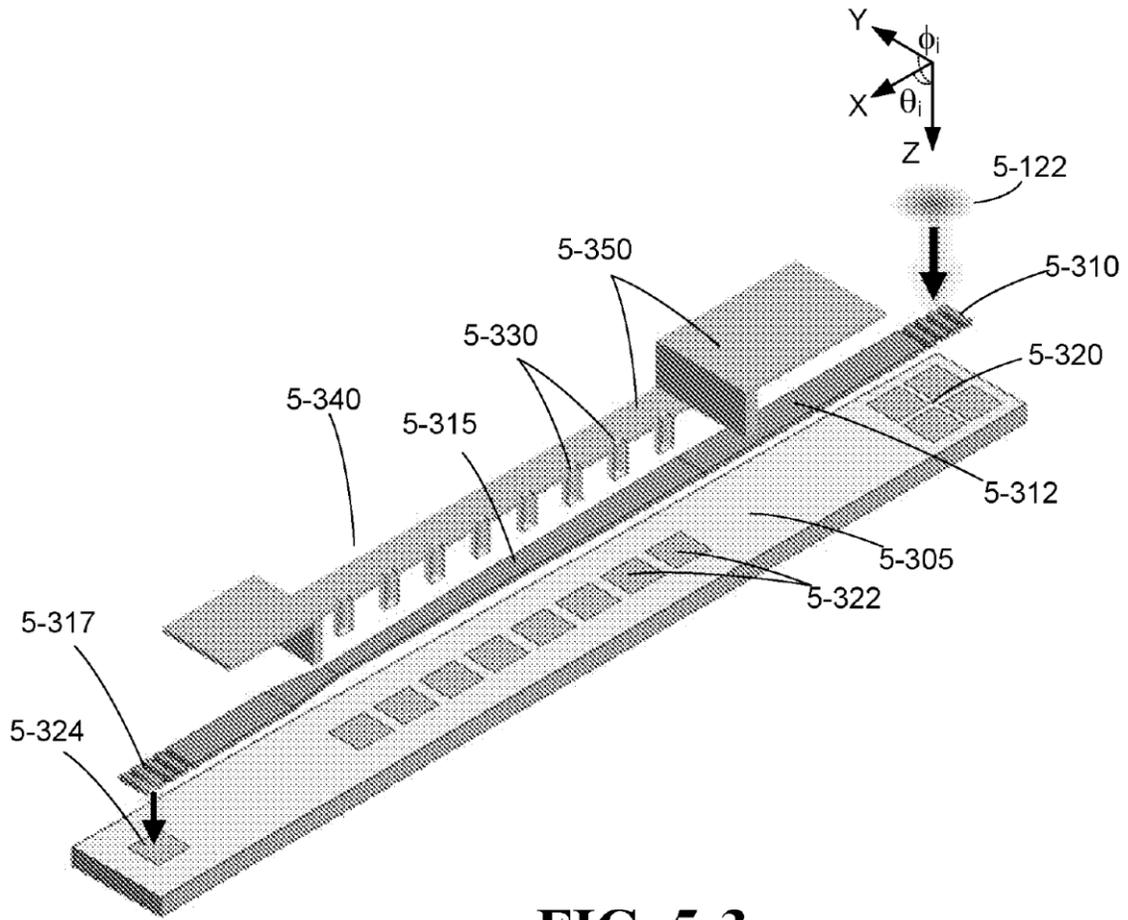


FIG. 5-3

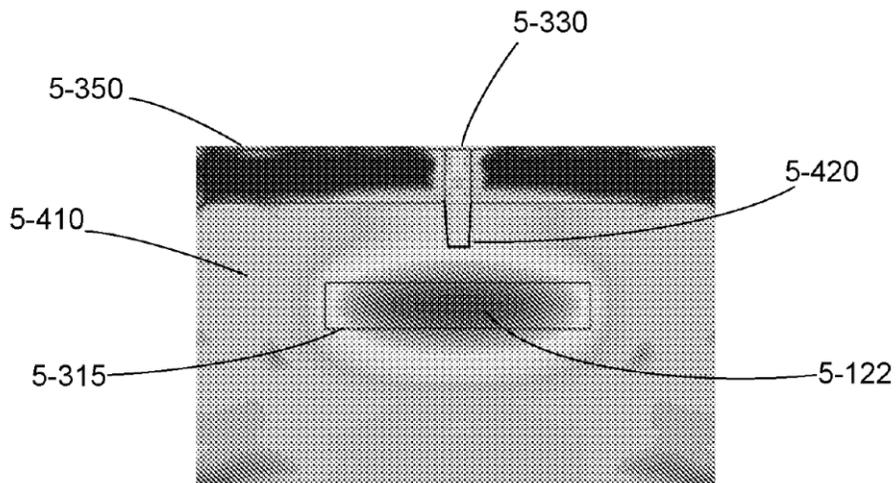


FIG. 5-4

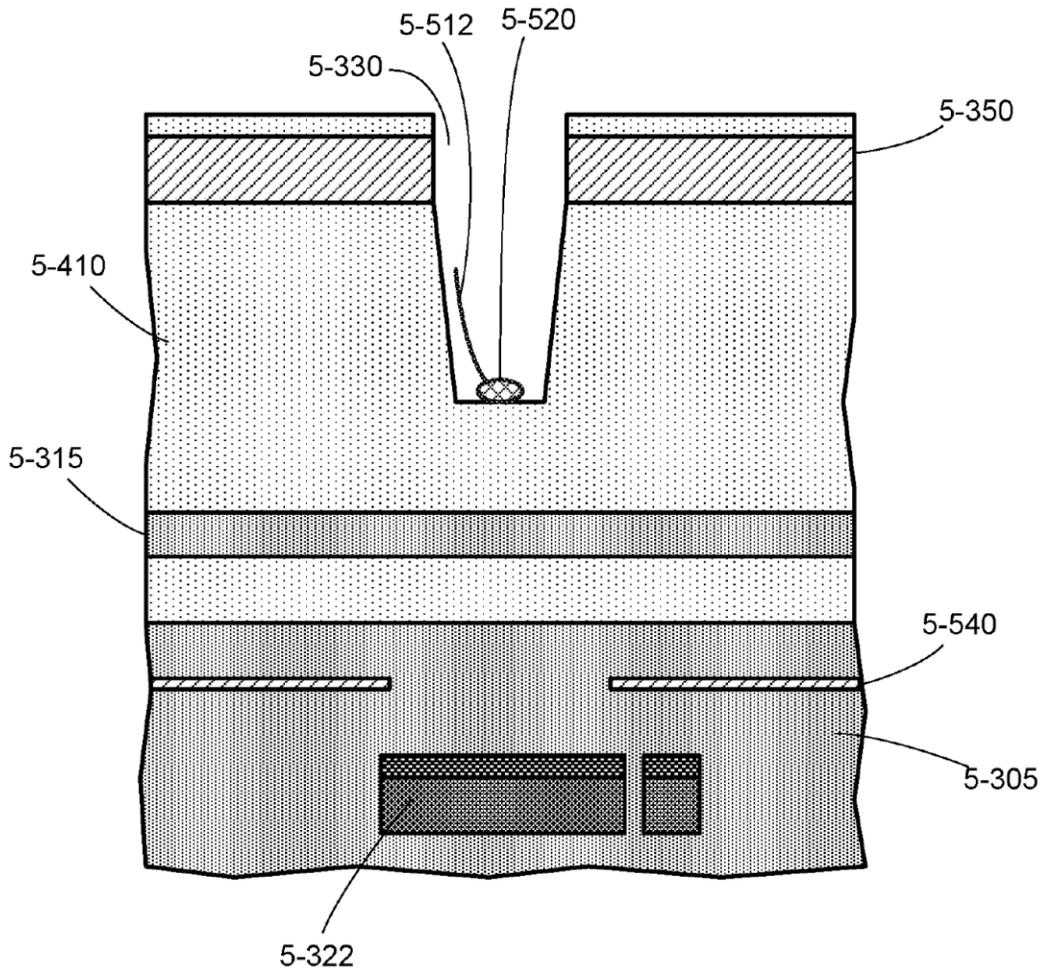


FIG. 5-5

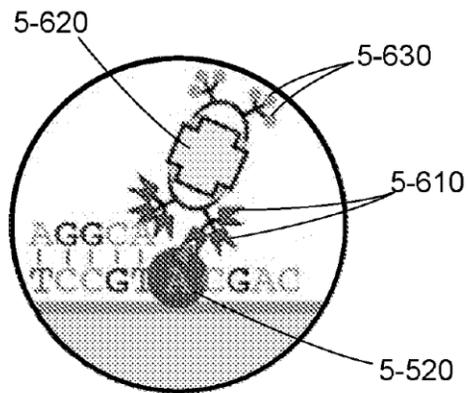


FIG. 5-6

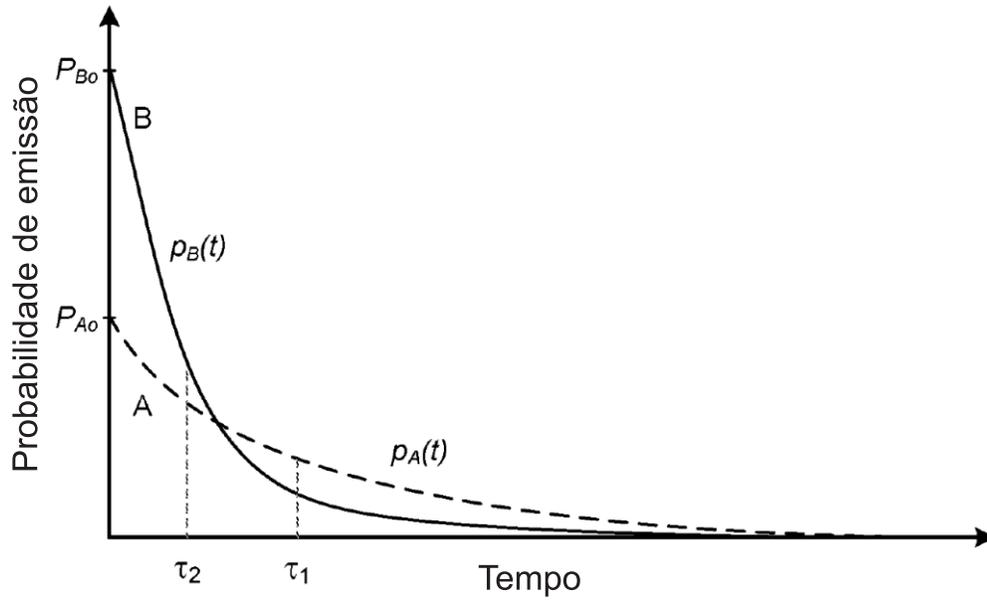


FIG. 5-7

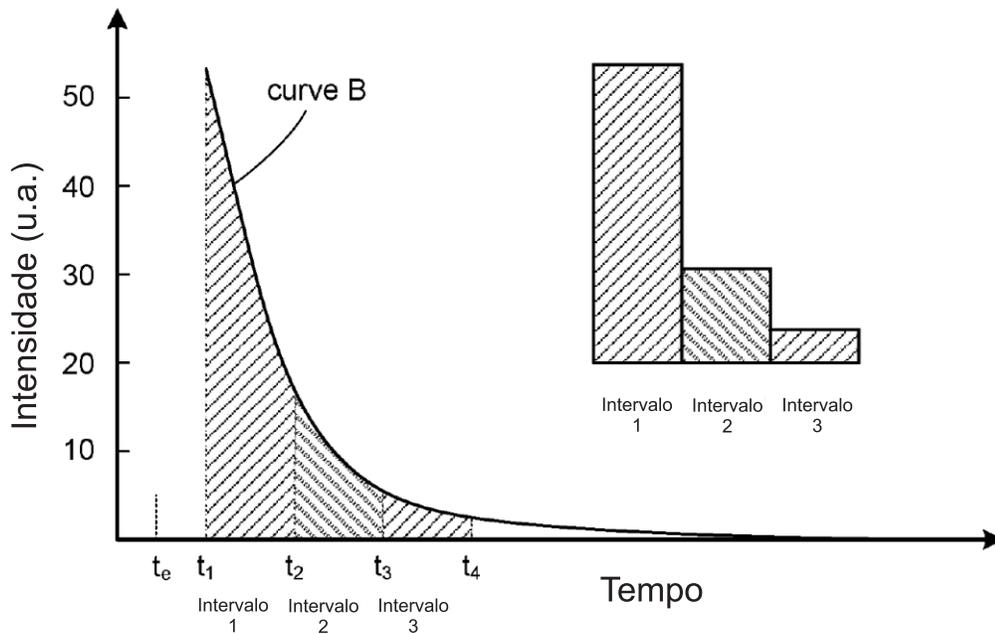


FIG. 5-8

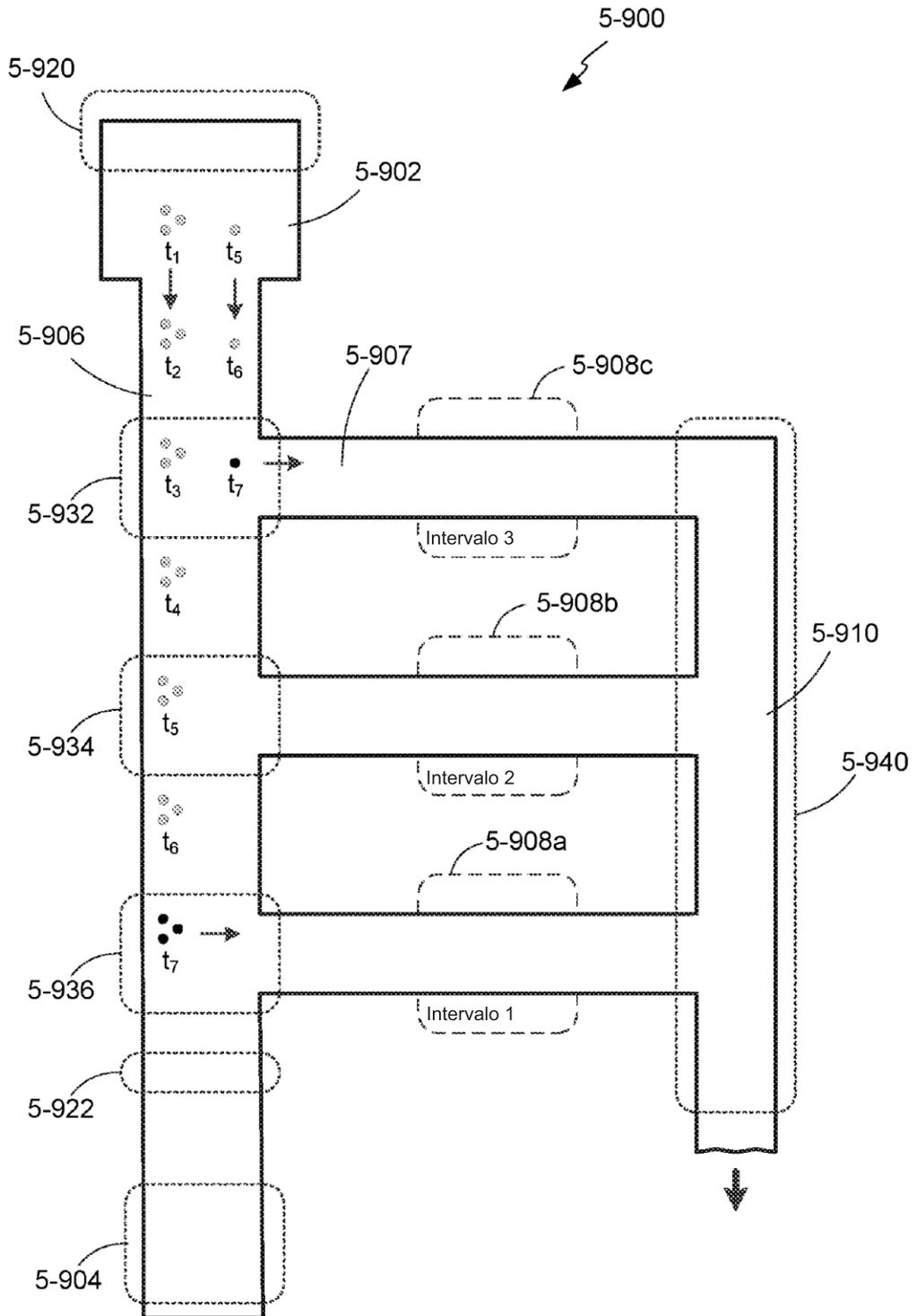


FIG. 5-9A

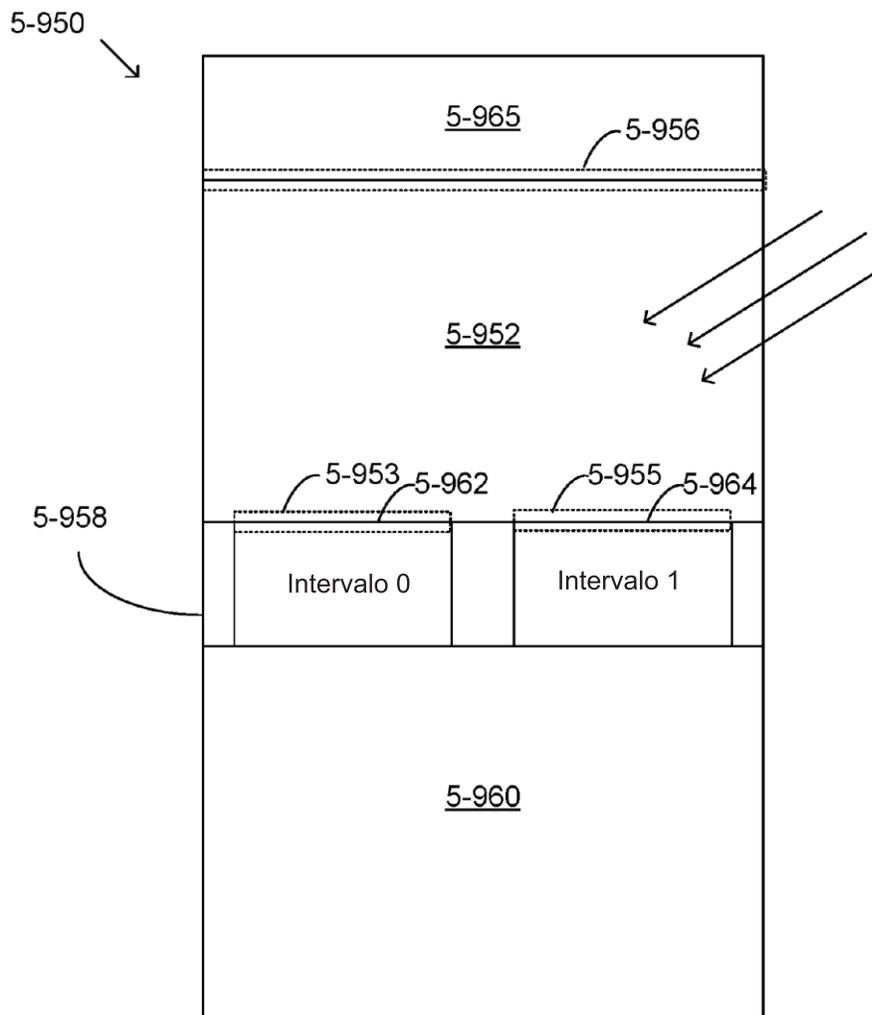


FIG. 5-9B

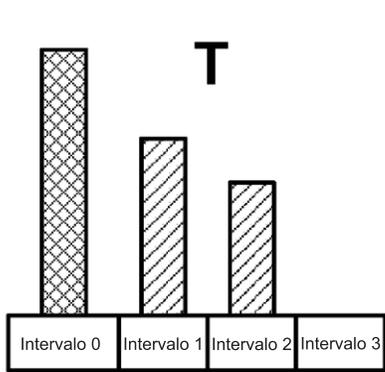
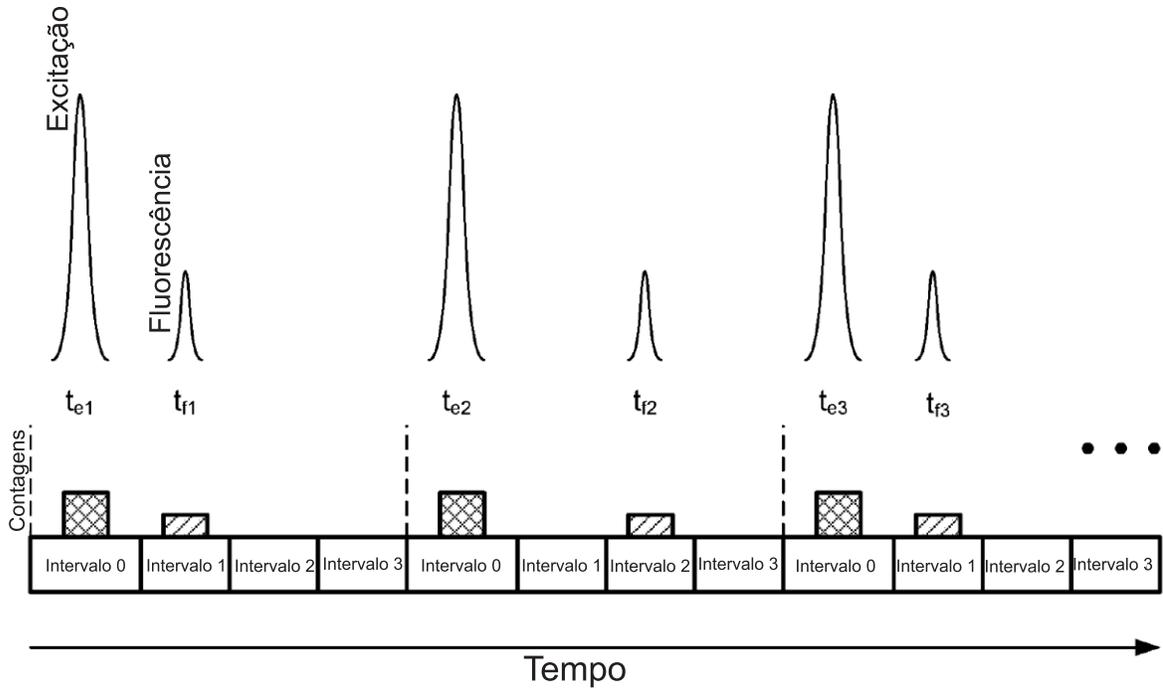


FIG. 5-10A

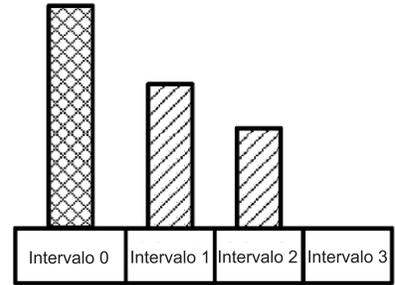


FIG. 5-10B

FIG. 5-11A

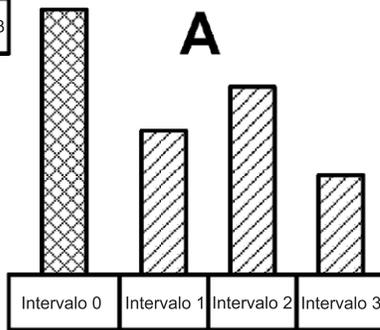


FIG. 5-11B

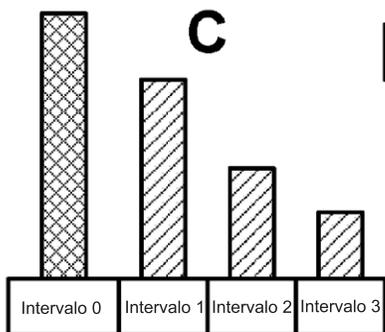


FIG. 5-11C

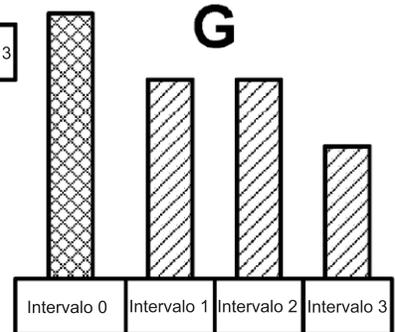


FIG. 5-11D

RESUMO

Patente de Invenção: **"ESTRUTURAS FOTÔNICAS DE REJEIÇÃO ÓPTICA"**.

A presente invenção refere-se a um dispositivo integrado e a instrumentos e sistemas relacionados para analisar amostras em paralelo. O dispositivo integrado pode incluir o poço de amostras arranjados em uma superfície de onde os poços de amostras individuais são configurados para receber uma amostra etiquetada com pelo menos um marcador fluorescente configurado para emitir a luz da emissão em resposta à luz da excitação. O dispositivo integrado também pode incluir fotodetectores posicionados em uma camada do dispositivo integrado, onde um ou mais fotodetectores são posicionados para receber um fóton da luz da emissão emitida de um poço de amostra. O dispositivo integrado também inclui uma ou mais estruturas fotônicas posicionadas entre o poço de amostras e os fotodetectores, onde uma ou mais estruturas fotônicas são configuradas para atenuar a luz da excitação em relação à luz da emissão de maneira tal que um sinal gerado por um ou mais fotodetectores indica a detecção de fótons da luz da emissão.