



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791567 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：107125572 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl. : G01N21/64 (2006.01) H01L27/14 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/24 美國 62/536,268

(71)申請人：美商寬騰矽公司(美國) QUANTUM-SI INCORPORATED (US)
美國(72)發明人：羅斯伯格 強納森 M ROTHBERG, JONATHAN M. (US)；史區米德 格瑞德
SCHMID, GERARD (US)；剛達藍可 艾力山大 GONDARENKO, ALEXANDER
(RU)；畢區 詹姆士 BEACH, JAMES (US)；普雷斯頓 凱爾 PRESTON, KYLE
(US)；葛哈賽米 法席德 GHASEMI, FARSHID (IR)；雷克伊 傑瑞米 LACKEY,
JEREMY (CA)；杰威爾 傑克 JEWELL, JACK (US)；菲夫 凱斯 G FIFE, KEITH
G. (US)；卡畢里 阿里 KABIRI, ALI (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201708546A

US 2015/0141267A1

審查人員：林佑霖

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 105 頁

(54)名稱

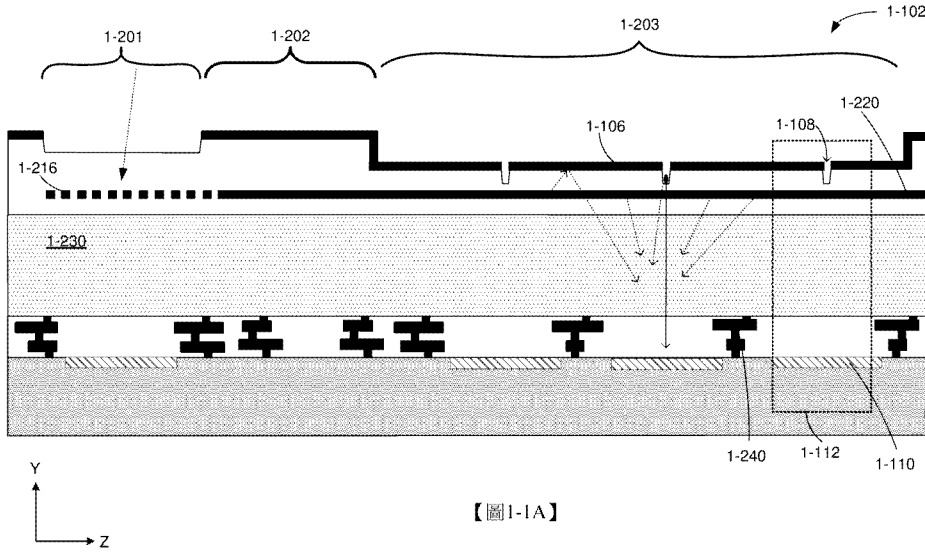
光抑制光子結構

(57)摘要

本發明闡述用於並行分析試樣之積體裝置以及相關儀器及系統。該積體裝置可包含配置於其表面上之試樣孔，其中個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光。該積體裝置可進一步包含定位於該積體裝置之層中之光檢測器，其中一或多個光檢測器經定位以接收自試樣孔發射之發射光之光子。該積體裝置進一步包含一或多個定位於該等試樣孔與該等光檢測器之間之光子結構，其中該一或多個光子結構經構形以相對於該發射光衰減該激發光，從而由該一或多個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子。

An integrated device and related instruments and systems for analyzing samples in parallel are described. The integrated device may include sample wells arranged on a surface of where individual sample wells are configured to receive a sample labeled with at least one fluorescent marker configured to emit emission light in response to excitation light. The integrated device may further include photodetectors positioned in a layer of the integrated device, where one or more photodetectors are positioned to receive a photon of emission light emitted from a sample well. The integrated device further includes one or more photonic structures positioned between the sample wells and the photodetectors, where the one or more photonic structures are configured to attenuate the excitation light relative to the emission light such that a signal generated by the one or more photodetectors indicates detection of photons of emission light.

指定代表圖：



【圖1-1A】

符號簡單說明：

- 1-102 . . . 積體裝置
- 1-106 . . . 金屬層
- 1-108 . . . 試樣孔
- 1-110 . . . 光檢測器
- 1-112 . . . 像素
- 1-201 . . . 耦合區
- 1-202 . . . 路由區
- 1-203 . . . 像素區
- 1-216 . . . 光柵耦合器
- 1-220 . . . 波導
- 1-230 . . . 光子結構
- 1-240 . . . 金屬層
- Y . . . 方向
- Z . . . 方向



I791567

【發明摘要】

【中文發明名稱】

光抑制光子結構

【英文發明名稱】

OPTICAL REJECTION PHOTONIC STRUCTURES

【中文】

本發明闡述用於並行分析試樣之積體裝置以及相關儀器及系統。該積體裝置可包含配置於其表面上之試樣孔，其中個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光。該積體裝置可進一步包含定位於該積體裝置之層中之光檢測器，其中一或多個光檢測器經定位以接收自試樣孔發射之發射光之光子。該積體裝置進一步包含一或多個定位於該等試樣孔與該等光檢測器之間之光子結構，其中該一或多個光子結構經構形以相對於該發射光衰減該激發光，從而由該一或多個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子。

【英文】

An integrated device and related instruments and systems for analyzing samples in parallel are described. The integrated device may include sample wells arranged on a surface of where individual sample wells are configured to receive a sample labeled with at least one fluorescent marker configured to emit emission light in response to excitation light. The integrated device may further include photodetectors positioned in a layer of the integrated device, where one

or more photodetectors are positioned to receive a photon of emission light emitted from a sample well. The integrated device further includes one or more photonic structures positioned between the sample wells and the photodetectors, where the one or more photonic structures are configured to attenuate the excitation light relative to the emission light such that a signal generated by the one or more photodetectors indicates detection of photons of emission light.

【指定代表圖】

圖1-1A

【代表圖之符號簡單說明】

- 1-102 積體裝置
- 1-106 金屬層
- 1-108 試樣孔
- 1-110 光檢測器
- 1-112 像素
- 1-201 耦合區
- 1-202 路由區
- 1-203 像素區
- 1-216 光柵耦合器
- 1-220 波導
- 1-230 光子結構
- 1-240 金屬層
- Y 方向
- Z 方向

【發明說明書】

【中文發明名稱】

光抑制光子結構

【英文發明名稱】

OPTICAL REJECTION PHOTONIC STRUCTURES

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於積體裝置及相關儀器，其可藉由向數萬或更多個試樣孔同時提供短光學脈衝並自試樣孔接收螢光信號以用於試樣分析來大規模並行分析試樣。該等儀器可用於定點護理基因測序及個人化醫療。

【先前技術】

【0002】 能夠大規模並行分析生物或化學試樣之儀器通常因若干因素而限於實驗室環境，該等因素可包含其尺寸較大、缺乏可攜性、需要熟練技術人員來操作儀器、功率需要、受控操作環境需要及成本。在擬使用該設備分析試樣時，常用範例係在護理點或現場提取試樣，將試樣發送至實驗室並等待分析結果。結果之等待時間可介於數小時至數天之間。

【發明內容】

【0003】 一些實施例係關於一種積體裝置，其包括複數個配置於積體裝置之第一層上之試樣孔。複數個試樣孔之個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光。積體裝置進一步包括複數個光檢測器，該等光檢測器配置於積體裝置之第二層上且經定位以接收自複數個試樣孔發射之發射光之光子。複數個試樣孔之個別試樣孔與複數個光檢測器之至少一個光檢測

器對準。積體裝置進一步包括至少一個定位於個別試樣孔與其各別至少一個光檢測器之間之光子結構，至少一個光子結構經構形以相對於發射光衰減激發光，由至少一個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子。

【0004】 在一些實施例中，至少一個光子結構經定位以在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準。在一些實施例中，複數個試樣孔之試樣孔經定位以與其各別至少一個光檢測器重疊。在一些實施例中，複數個試樣孔之個別試樣孔與複數個光檢測器之個別光檢測器對準。在一些實施例中，至少一個光子結構具有至少一個在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準之開口。

【0005】 在一些實施例中，積體裝置進一步包括至少一個經構形以使激發光耦合至複數個試樣孔之一部分之波導。在一些實施例中，至少一個波導之第一波導經定位以與試樣孔部分之第一試樣孔及複數個光檢測器之第一光檢測器沿共軸重疊。在一些實施例中，至少一個光子結構沿共軸定位於第一波導與第一光檢測器之間。

【0006】 在一些實施例中，至少一個光子結構包含至少一個具有至少一個開口之空間濾波器，該開口與複數個試樣孔之至少一部分重疊且經構形以阻斷至少一部分激發光之透射。在一些實施例中，至少一個空間濾波器包含至少一個經構形以阻斷至少一部分激發光之透射之金屬層。在一些實施例中，積體裝置進一步包括含有至少一個金屬層之電路，該電路電耦合至複數個光檢測器之至少一個光檢測器。在一些實施例中，至少一個空間濾波器包含經定位鄰近複數個試樣孔之第一空間濾波器及經定位鄰近複數個光檢測器之第二空間濾波器。在一些實施例中，第一空間濾波器含有具有第一尺寸之開口且第二空間濾波器含有具有第二尺寸之開口，第一

尺寸大於第二尺寸。

【0007】 在一些實施例中，至少一個光子結構包含至少一個經構形以高於第二範圍波長之位準透射第一範圍波長之光譜濾波器，第一範圍波長包含發射光之至少一個特徵波長且第二範圍波長包含激發光之至少一個特徵波長。在一些實施例中，至少一個光譜濾波器定位於第一空間濾波器與第二空間濾波器之間。在一些實施例中，至少一個光譜濾波器包含複數個具有低折射率材料之低折射率層及複數個具有高折射率材料之高折射率層。在一些實施例中，至少一個光譜濾波器包含複數個高折射率層及複數個低折射率層之交替層。在一些實施例中，積體裝置進一步包含經構形以接收激發光光束且使激發光光學耦合至積體裝置之波導之激發源耦合區，至少一個光譜濾波器與激發源耦合區重疊。

【0008】 在一些實施例中，至少一個光子結構包含至少一個經構形以衰減具有一定類型偏振之光之透射之偏振濾波器。在一些實施例中，激發光係橫向電(TE)偏振光，且至少一個偏振濾波器經構形以衰減TE偏振光。在一些實施例中，至少一個偏振濾波器包含週期性狹縫陣列。

【0009】 在一些實施例中，激發光係激發光脈衝且發射光係由至少一種螢光標記物因應於激發光脈衝發射之光子，且複數個光檢測器之個別光檢測器進一步經構形以生成指示發射光壽命之信號。在一些實施例中，複數個光檢測器之個別光檢測器經構形以丟棄自激發光光子產生之電荷載流子。在一些實施例中，激發光係激發光脈衝，且個別光檢測器進一步經構形以在第一時間段內丟棄自激發光脈衝之光子產生之電荷載流子。在一些實施例中，個別光檢測器進一步經構形以在第二時間段內基於產生電荷載流子之時間將藉由入射光子產生之電荷載流子選擇性引導至各別電荷載

流子儲存區。

【0010】 在一些實施例中，至少一個光子結構經構形以衰減與法向於至少一個光子結構成一定角度範圍內之激發光。在一些實施例中，發射光之特徵波長介於550 nm與650 nm之間。在一些實施例中，激發光之特徵波長為532 nm。在一些實施例中，激發光之特徵波長為515 nm。

【0011】 在一些實施例中，至少一個光子結構包含至少一個空間濾波器及定位於至少一個空間濾波器與複數個光檢測器之至少一部分之間之垂直側壁。在一些實施例中，至少一個光子結構包含第一空間濾波器、第二空間濾波器及定位於第一空間濾波器與第二空間濾波器之間之垂直側壁。在一些實施例中，至少一個光子結構包含空間濾波器，且積體裝置進一步包括具有第一介電材料(定位於空間濾波器與複數個光檢測器之至少一個光檢測器之間)之區域及具有第二介電材料(定位於空間濾波器與重疊於至少一個光檢測器之試樣孔之間)之區域，第一介電材料具有高於第二介電材料之折射率。

【0012】 在一些實施例中，複數個試樣孔之一個試樣孔與複數個光檢測器之至少一個光檢測器之間的距離小於10微米。在一些實施例中，複數個試樣孔之一個試樣孔與複數個光檢測器之至少一個光檢測器之間的距離小於5微米。在一些實施例中，複數個試樣孔之一個試樣孔與複數個光檢測器之至少一個光檢測器之間的距離介於1.5微米與5微米之間。

【0013】 一些實施例係關於如本文所闡述之積體裝置及一種儀器，該儀器包括經構形以發射激發光脈衝之激發源及至少一個經構形以使激發光光束與積體裝置對準以便激發光耦合至積體裝置之至少一個波導之對準組件。

【0014】 一些實施例係關於形成積體裝置之方法，其包括：形成複數個配置於積體裝置之第一層上之試樣孔，複數個試樣孔之個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光。該方法進一步包括形成複數個配置於積體裝置之第二層上且經定位以接收自複數個試樣孔發射之發射光之光子的光檢測器，複數個試樣孔之個別試樣孔與複數個光檢測器之至少一個光檢測器對準。該方法進一步包括形成至少一個經定位以在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準之光子結構，至少一個光子結構經構形以相對於發射光衰減激發光，由至少一個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子。

【圖式簡單說明】

【0015】 參照下列各圖來闡述本申請案之各個態樣及實施例。應瞭解，各圖未必按比例繪製。出現於多個圖中之物項在其出現之所有圖中皆由相同參考編號指示。

【0016】 圖1-1A係根據一些實施例積體裝置之示意圖。

【0017】 圖1-1B係根據一些實施例積體裝置之像素之示意圖。

【0018】 圖2-1A係根據一些實施例具有光譜濾波器之積體裝置之剖面圖。

【0019】 圖2-1B係根據一些實施例具有光譜濾波器及空間濾波器之積體裝置之剖面圖。

【0020】 圖2-2A係根據一些實施例包含於光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率之表格。

【0021】 圖2-2B係根據一些實施例實例性光譜濾波器之透射對波長

之繪圖。

【0022】 圖2-3A係根據一些實施例包含於光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率之表格。

【0023】 圖2-3B係根據一些實施例實例性光譜濾波器之透射對波長之繪圖。

【0024】 圖2-4A係根據一些實施例包含於光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率之表格。

【0025】 圖2-4B係根據一些實施例實例性光譜濾波器之透射對波長之繪圖。

【0026】 圖2-5A係根據一些實施例包含於光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率之表格。

【0027】 圖2-5B係根據一些實施例實例性光譜濾波器之透射對波長之繪圖。

【0028】 圖2-6係根據一些實施例法向入射下之透射率對兩個光譜濾波器之波長之繪圖。

【0029】 圖2-7A係根據一些實施例包含於光譜濾波器中之個別層之厚度之表格。

【0030】 圖2-7B係根據一些實施例實例性光譜濾波器之光抑制對相對於法向入射之角度之繪圖。

【0031】 圖2-7C係根據一些實施例實例性光譜濾波器之光抑制對波長之繪圖。

【0032】 圖3-1A係根據一些實施例具有偏振濾波器之積體裝置之俯視平面圖。

【0033】 圖3-1B係根據一些實施例具有偏振濾波器之積體裝置之剖面圖。

【0034】 圖3-2A及3-2B係根據一些實施例穿過不具有偏振濾波器之橫截面積體裝置之具有532 nm特徵波長之橫向電光之光學功率及電場的繪圖。

【0035】 圖3-2C及3-2D係根據一些實施例穿過不具有偏振濾波器之橫截面積體裝置之具有532 nm特徵波長之橫向磁光之光學功率及電場的繪圖。

【0036】 圖3-3A及3-3B分別係根據一些實施例穿過具有偏振濾波器之橫截面積體裝置之具有532 nm特徵波長之橫向電光之光學功率及電場的繪圖。

【0037】 圖3-3C及3-3D分別係根據一些實施例穿過具有偏振濾波器之橫截面積體裝置之具有532 nm特徵波長之橫向磁光之光學功率及電場的繪圖。

【0038】 圖4-1A係根據一些實施例具有多個空間濾波器之積體裝置之剖面圖。

【0039】 圖4-1B、4-1C、4-1D、4-1E及4-1F係根據一些實施例積體裝置中之像素之平面圖，其圖解說明實例性空間濾波器開口。

【0040】 圖4-2係根據一些實施例空間濾波器之層之剖面圖。

【0041】 圖4-3A及4-3B分別係實例性空間濾波器之吸收對角度及波長之繪圖。

【0042】 圖4-3C及4-3D分別係實例性空間濾波器之反射對角度及波長之繪圖。

【0043】 圖4-3E係兩個實例性空間濾波器關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。

【0044】 圖4-3F係兩個實例性空間濾波器關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。

【0045】 圖4-3G係此空間濾波器與標準CMOS金屬層相比關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。

【0046】 圖4-4係根據一些實施例具有多個空間濾波器及光譜濾波器之積體裝置之剖面圖。

【0047】 圖4-5A係根據一些實施例圖4-4中所展示積體裝置之剖面圖且繪示532 nm光之光學功率之傳播。

【0048】 圖4-5B係根據一些實施例圖4-4中所展示積體裝置之剖面圖且繪示575 nm光之光學功率之傳播。

【0049】 圖4-6係根據一些實施例具有光譜濾波器及經構形以用作空間濾波器之金屬層之積體裝置之剖面圖且繪示532 nm光之光學功率的傳播。

【0050】 圖4-7係根據一些實施例具有垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。

【0051】 圖4-8A - 4-8F圖解說明根據一些實施例用於形成垂直吸收側壁之實例性製作步驟。

【0052】 圖4-9A係根據一些實施例具有垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。

【0053】 圖4-9B係根據一些實施例具有垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。

【0054】 圖4-9C係根據一些實施例具有垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。

【0055】 圖4-10A係根據一些實施例具有垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。

【0056】 圖4-10B係根據一些實施例在個別像素內具有高介電材料區域之積體裝置之剖面圖。

【0057】 圖5-1係根據一些實施例積體裝置及儀器之方塊圖。

【0058】 圖5-2A係根據一些實施例儀器之方塊圖繪示圖。

【0059】 圖5-2B係根據一些實施例光學脈衝序列之繪圖。

【0060】 圖5-3係根據一些實施例可藉由脈衝雷射經由一或多個波導以光學方式激發之平行試樣孔及每一試樣孔之相應檢測器之示意圖。

【0061】 圖5-4係根據一些實施例繪示試樣孔自波導之光學激發之光學功率繪圖。

【0062】 圖5-5係根據一些實施例具有試樣孔、光學波導及時間方格化光檢測器之像素之示意圖。

【0063】 圖5-6係根據一些實施例可發生於試樣孔內之實例性生物反應之示意圖。

【0064】 圖5-7係兩種具有不同衰減特性之不同螢光團之發射機率曲線之繪圖。

【0065】 圖5-8係根據一些實施例螢光發射之時間方格化檢測之繪圖。

【0066】 圖5-9A係根據一些實施例之實例性時間方格化光檢測器。

【0067】 圖5-9B係根據一些實施例之實例性時間方格化光檢測器。

【0068】 圖5-10A係圖解說明根據一些實施例試樣之脈衝激發及螢光發射之時間方格化檢測之示意圖。

【0069】 圖5-10B係根據一些實施例在重複脈衝激發試樣之後各個時間方格中之累積螢光光子計數之直方圖。

【0070】 圖5-11A - 5-11D係根據一些實施例可對應於4種核苷酸(T、A、C、G)或核苷酸類似物之不同直方圖。

【實施方式】

相關申請案

【0071】 本申請案在35 U.S.C. §119(e)下主張2017年7月24日以代理案號R0708.70027US00提出申請且標題為「OPTICAL REJECTION PHOTONIC STRUCTURES」之美國申請案第62/536,268號之權益，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

【0072】 I. 導論

【0073】 本申請案之態樣係關於能夠並行分析試樣(包含單一分子鑑別及核酸測序)之積體裝置、儀器及相關系統。此一儀器可較為緊湊，易於攜帶，且易於操作，從而使得醫師或其他提供者易於使用該儀器且將儀器傳輸至可需要護理之期望位置。試樣分析可包含使用一或多種螢光標記物標記試樣，該等螢光標記物可用於檢測試樣及/或鑑別單一試樣分子(例如作為核酸測序之一部分之個別核苷酸鑑別)。螢光標記物可因應於使用激發光(例如可將螢光標記物激發至激發態之具有特徵波長之光)照射螢光標記物而變得激發，且在螢光標記物變得激發時會發射發射光(例如螢光標記物藉由自激發態返回基態而發射之具有特徵波長之光)。發射光檢測可容許鑑別螢光標記物，且由此鑑別由螢光標記物標記之試樣或試樣分

子。根據一些實施例，該儀器可能能夠大規模並行分析試樣且可經構形以同時處置數萬或更多個試樣。

【0074】 發明者已認識到且瞭解，可使用具有經構形以接收試樣之試樣孔及形成於積體裝置上之積體光學裝置之積體裝置及經構形以與積體裝置界接之儀器來分析此數量的試樣。該儀器可包含一或多個激發光源，且積體裝置可與該儀器界接，從而使用形成於積體裝置上之積體光學組件(例如波導、光學耦合器、光學分離器)將激發光遞送至試樣孔。光學組件可改良積體裝置之試樣孔中之照射均勻性且可減少大量可原本需要之外部光學組件。另外，發明者已認識到且瞭解，將光檢測器整合於積體裝置上可改良來自試樣孔之螢光發射之檢測效率且減小可原本需要之光收集組件數。

【0075】 挑戰可在於檢測螢光發射之光子，此乃因螢光標記物每次僅發射單一光子。為可靠地激發螢光標記物，耦合至積體裝置且遞送至個別試樣孔之激發光可具有高功率值，從而激發光之光子可負面影響積體裝置之光檢測器檢測發射光之效率，此乃因光檢測器可變得經激發光子飽和，此可在發射光之整體檢測信號中生成雜訊。發明者已認識到且瞭解，用於減小或去除來自由積體裝置之光檢測器所生成檢測信號之激發光之影響的技術可改良發射光檢測且由此改良試樣分析。該等技術可抑制一些或所有有助於由光檢測器生成之信號之激發光。根據一些實施例，為藉由光檢測器檢測發射光之單一光子，可能需要藉由光檢測器抑制數百至數百萬之激發光光子且/或抑制其到達光檢測器。

【0076】 發明者已進一步認識到且瞭解，包含形成於積體裝置上、定位於試樣孔與光檢測器之間且經構形以相對於發射光衰減激發光之光子

結構可有助於改良發射光子之檢測。該等光子結構可用於藉由使用一或多種操縱光之性質(包含激發光之吸收、反射及折射)來衰減到達光檢測器之激發光之量。該等類型之光子結構可稱為「光抑制」光子結構，此乃因可防止一些或所有激發光預防到達光檢測器。

【0077】 積體裝置可包含多個經構形以將激發光遞送至一些或所有試樣孔之波導。波導可經構形以經由積體裝置之一或多個光學組件(例如光柵耦合器、光學分離器)與激發光光束耦合且與試樣孔光學耦合。在一些實施例中，波導可與一列經定位鄰近波導之試樣孔耦合。經構形以衰減激發光之光子結構可形成於波導與光檢測器之間。光子結構可提供一些或所有自波導散射且可另外到達光檢測器並影響發射光光子之檢測效率之激發光之光抑制。自波導散射之激發光可在多個方向上傳播，包含在自波導之寬角形區域中。與之相比，來自試樣孔之發射光可實質上沿試樣孔與相應光檢測器之間之方向傳播。因此，藉由經構形以阻斷一些或所有以特定角度或特定角度範圍朝向個別光檢測器傳播之光，本申請案之一些光子結構利用散射激發光與發射光之間之此方向性差異。在一些實施例中，光抑制光子結構可容許透射實質上法向入射至光檢測器之光，而衰減或阻斷實質上與法向於光檢測器以一定角度(例如自法向入射 45°)入射至光檢測器之光。

【0078】 可形成於積體裝置中之一類光子結構係光譜濾波器。光譜濾波器可基於光波長(例如光之特徵波長、光之波長帶)選擇性吸收、反射及/或抑制入射至光譜濾波器之光。光譜濾波器優先吸收或抑制之波長可對應於用於激發一或多種標記試樣之螢光標記物之激發光的特徵波長。適宜類型之光譜濾波器可包含色彩吸收濾波器、陷波抑制濾波器、帶通濾波

器及長通濾波器。

【0079】 另一類可形成於積體裝置中之光抑制光子結構係偏振濾波器。偏振濾波器可用於減小或防止具有特定類型偏振之光之透射。以此方式，偏振濾波器可相對於未偏振光衰減偏振光。舉例而言，波導可傳播具有特定類型偏振(例如橫向電(TE)偏振、橫向磁(TM)偏振)之激發光。與之相比，由螢光標記物發射之光可未偏振或具有不同於激發光之類型之偏振。整合於積體裝置中之偏振濾波器可用於衰減偏振激發光(包含散射激發光)，而容許一些或大部分發射光通過偏振濾波器。在一些實施例中，積體裝置之波導可經構形以傳播具有TE偏振之激發光，且積體裝置可具有經構形以衰減TE偏振光以便一些或所有入射至偏振濾波器之激發光並不通過偏振濾波器之偏振濾波器。儘管偏振濾波器可將發射光衰減至一定程度，但在積體裝置中納入偏振濾波器可提供優於其他光抑制光子結構之益處，包含製作便利性及以一定角度範圍入射至偏振濾波器之光之期望光抑制。

【0080】 第三類可形成於積體裝置中之光抑制光子結構係空間濾波器。空間濾波器可包含一或多個彩虹結構，該等結構可包含一或多個用於吸收一些或所有入射光之材料層及一或多個容許光通過之開口。開口可經定位以與試樣孔及各別光檢測器重疊以容許發射光透射穿過空間濾波器。空間濾波器可用於阻斷雜散激發光且減小相鄰光檢測器中之串擾。在一些實施例中，積體裝置之一或多個金屬層可用作空間濾波器。一或多個金屬層亦可用作積體裝置之電路(例如電耦合至光檢測器之電路)。可使用適宜互補金屬氧化物半導體(CMOS)製作技術形成一或多個金屬層。

【0081】 一或多個光抑制光子結構可與其他用於改良積體裝置之發

射光檢測之技術組合使用。根據一些實施例，積體裝置之光檢測器可經構形以丟棄由激發光光子產生之電荷載流子。藉由光檢測器檢測螢光發射可發生於在對應於激發光脈衝之時間段之後於光檢測器可變得由激發光光子飽和時。同樣，發明者已認識到且瞭解，藉由在激發之後於存在足以檢測量之螢光且並無來自激發光之實質性雜訊信號時一次性檢測發射光，使用可迅速關斷之脈衝激發源(例如自峰值在小於500 ps內)可容許改良來自試樣孔之發射光之檢測。舉例而言，可在光檢測器未由激發光飽和時一次性檢測發射光。該等包含對脈衝激發源及積體裝置之光檢測器定時以減小激發光對發射光光子之檢測效率之影響的技術可稱為「電抑制」技術類型。組合光抑制光子結構與該等電抑制技術可使得減小相鄰像素之間之串擾信號，此可容許積體裝置之個別像素佔據小於單獨實施光抑制光子結構或電抑制技術時之覆蓋區域。在一些情況下，組合光抑制光子結構與該等電抑制技術可容許更有效地將發射光透射至光檢測器，此可使得能夠獲得大於單獨實施光抑制光子結構或電抑制技術時之信號雜訊比。

【0082】 其他改良發射信號之技術可包含增加發射光強度之技術。在一些實施例中，試樣可經一種以上螢光標記物標記，從而可在激發光脈衝之後自經標記試樣發射多個發射光光子。舉例而言，經多個相同類型螢光標記物標記之試樣可因應於藉由激發光脈衝照射而發射多個發射光光子。另外或替代地，可根據一或多種可改良激發光抑制之特性來選擇螢光標記物。一種特性係螢光標記物之壽命。使用具有較長壽命之螢光標記物可改良激發光之抑制，此乃因光檢測器丟棄由激發光產生之電荷載流子之時間段可有所延長，而仍容許在一定時間段內收集發射光光子。螢光標記物之另一特性係其斯托克斯位移(Stokes shift)或螢光標記物之特徵性吸收

波長(其可對應於激發光之特徵波長)與特徵性發射波長(其可對應於發射光)之間的波長間隔。具有較大斯托克斯位移之螢光標記物可使得較大幅度地抑制激發光，尤其在積體裝置中整合一或多個光譜濾波器時。

【0083】 II. 積體裝置

【0084】 A. 概述

【0085】 圖解說明一系列像素1-112之積體裝置1-102之橫截面示意圖展示於圖1-1A中。積體裝置1-102可包含耦合區1-201、路由區1-202及像素區1-203。像素區1-203可包含複數個像素1-112，該等像素具有定位於表面上與耦合區1-201隔開之位置之試樣孔1-108，該位置係激發光(展示為虛線箭頭)耦合至積體裝置1-102之位置。試樣孔1-108可穿過金屬層1-106形成。一個像素1-112 (由虛線矩形圖解說明)係積體裝置1-102中包含試樣孔1-108及具有一或多個光檢測器1-110之光檢測器區域之區域。

【0086】 圖1-1A圖解說明藉由使激發光光束耦合至耦合區1-201及試樣孔1-108所達成之激發路徑(以虛線展示)。圖1-1A中所展示之一系列試樣孔1-108可經定位以與波導1-220光學耦合。激發光可照射位於試樣孔內之試樣。試樣可因應於激發光照射而達到激發態。在試樣處於激發態時，試樣可發射發射光，發射光可藉由一或多個與試樣孔相連之光檢測器來檢測。圖1-1A示意性圖解說明像素1-112中自試樣孔1-108至光檢測器1-110發射光路徑(展示為實線)。像素1-112之光檢測器1-110可經構形及定位以檢測來自試樣孔1-108之發射光。適宜光檢測器之實例闡述於標題為「INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS」之美國專利申請案14/821,656中，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。對於個別像素1-112而言，試樣孔1-108及其各別光檢

測器1-110可沿共軸(沿圖1-1A中所展示之y方向)對準。以此方式，光檢測器可與像素1-112內之試樣孔重疊。

【0087】 來自試樣孔1-108之發射光之方向性可取決於試樣在試樣孔1-108中相對於金屬層1-106之定位，此乃因金屬層1-106可用於反射發射光。以此方式，金屬層1-106與定位於試樣孔1-108中之螢光標記物之間之距離可影響光檢測器1-110 (與試樣孔位於相同像素中)檢測由螢光標記物所發射光的效率。金屬層1-106與試樣孔1-106之底部表面(其鄰近在操作期間試樣可定位之處)之間之距離可在100 nm至500 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，金屬層1-106與試樣孔1-106之底部表面之間之距離大約為300 nm。

【0088】 試樣與光檢測器之間之距離亦可影響檢測發射光之效率。藉由降低光必須在試樣與光檢測器之間行進之距離，可改良發射光之檢測效率。另外，試樣與光檢測器之間之較小距離可容許像素佔據積體裝置之較小覆蓋區域，此可容許較高數量之像素包含於積體裝置中。試樣孔1-106之底部表面與光檢測器之間之距離可在1.5 μm 至15 μm 範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，試樣孔與光檢測器之間之距離可小於10微米。在一些實施例中，試樣孔與光檢測器之間之距離可小於5微米。在一些實施例中，試樣孔與光檢測器之間之距離可介於1.5微米與5微米之間。

【0089】 光子結構1-230可定位於試樣孔1-108與光檢測器1-110之間且經構形以減少或防止到達光檢測器1-110之激發光，該激發光可原本有助於檢測發射光時之信號雜訊。如圖1-1A中所展示，一或多個光子結構1-230可定位於波導1-220與光檢測器1-110之間。光子結構1-230可包含

一或多個光抑制光子結構(包含光譜濾波器、偏振濾波器及空間濾波器)。光子結構1-230可經定位以與個別試樣孔1-108及其各別光檢測器1-110沿共軸對準。根據一些實施例，金屬層1-240(其可用作積體裝置1-102之電路)亦可用作空間濾波器。在該等實施例中，一或多個金屬層1-240可經定位以阻斷一些或所有到達光檢測器1-110之激發光。

【0090】 圖1-1B圖解說明積體裝置1-102之像素1-112之剖面圖。激發光可沿波導1-220傳播，如藉由圖1-1B中之左側虛線所展示。隨著激發光沿波導1-220傳播，一些激發光可發生散射。散射激發光可相對於沿波導1-220之光傳播方向及/或相對於光子結構1-230之法向方向(例如沿圖1.1B中所展示之y方向)具有特定方向性。自波導1-220散射之光可相對於光子結構1-230之法向方向處於特定角度或角度範圍下，如藉由圖1-1B中展示之虛線所展示。散射光之角度可取決於積體裝置1-102之一或多種特性，包含波導1-220之折射率、環繞波導1-220之材料之折射率及垂直於光傳播之波導1-220之尺寸(例如波導寬度、波導高度，例如沿y方向)。舉例而言，在波導1-220與環繞材料(例如電介質)之間之折射率差較高之波導設計中，沿波導1-220傳播之光可以高於具有較低折射率差之波導設計之角度發生散射。在一些實施例中，光子結構1-230可經構形以阻斷或減小以散射激發光角度入射至光子結構1-230之激發光之透射。以此方式，光子結構1-230可補償與特定波導設計有關之散射激發光。舉例而言，自波導1-220散射之激發光可自法向於光子結構1-230具有在大約 50° 至 60° 範圍內之方向。光子結構1-230可經構形以實質上阻斷或減小激發光在此角度範圍內之透射。在一些實施例中，光子結構1-230可包含經構形以減小自在與法向於光譜濾波器成 40° 至 70° 範圍內之激發光透射之光譜濾波器，該

光譜濾波器可用於阻斷至少一些自波導1-220散射之激發光。

【0091】 耦合區1-201可包含一或多個經構形以耦合來自外部激發源之激發光之光學組件。耦合區1-201可包含經定位以接收一些或所有激發光光束之光柵耦合器1-216。適宜光柵耦合器之實例闡述於標題為「OPTICAL COUPLER AND WAVEGUIDE SYSTEM」之美國專利申請案62/435,693中，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。光柵耦合器1-216可使激發光耦合至波導1-220，該波導可經構形以將激發光傳播至一或多個試樣孔1-108附近。或者，耦合區1-201可包括其他用於將光耦合至波導中之熟知結構。

【0092】 可使用位於積體裝置外之組件來定位激發源1-106且使其對準至積體裝置。該等組件可包含光學組件，包含透鏡、鏡子、稜鏡、窗口、孔口、衰減器及/或光學纖維。可在儀器中包含其他機械組件以容許控制一或多個對準組件。該等機械組件可包含致動器、步進馬達及/或旋鈕。適宜激發源及對準機制之實例闡述於標題為「PULSED LASER AND SYSTEM」之美國專利申請案15/161,088中，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。光束轉向模組之另一實例闡述於標題為「COMPACT BEAM SHAPING AND STEERING ASSEMBLY」之美國專利申請案62/435,679中，其全部內容以引用方式併入本文中。

【0093】 可將擬分析試樣引入像素1-112之試樣孔1-108中。試樣可為生物試樣或任一其他適宜試樣(例如化學試樣)。該試樣可包含多種分子且試樣孔可經構形以分離單一分子。在一些情況下，試樣孔之尺寸可用於將單一分子限制於試樣孔內，從而容許對單一分子實施量測。可將激發光遞送至試樣孔1-108中以激發試樣或至少一種連接至試樣或另外與試樣締

合之螢光標記物(在其位於試樣孔1-108內之照射區域內時)。

【0094】 在操作時，藉由使用激發光激發試樣孔內之一些或所有試樣並使用光檢測器檢測來自試樣發射之信號來並行分析試樣孔內之試樣。可藉由相應光檢測器來檢測來自試樣之發射光並轉化成至少一種電信號。電信號可沿積體裝置之電路中之導線(例如金屬層1-240)透射，該等導線可連結至與積體裝置界接之儀器。可隨後處理電信號且/或加以分析。可在位於儀器上或儀器外之適宜計算裝置來處理或分析電信號。

【0095】 B.光譜濾波器

【0096】 光子結構1-230可包含一或多個光譜濾波器，該等光譜濾波器經構形以藉由選擇性具有高於激發光之發射光透射程度來相對於發射光衰減激發光。在一些實施例中，用於標記試樣之螢光標記物可經構形以發射波長在550nm至650nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍之光。用於激發螢光標記物之激發光可具有較低波長(例如515 nm、532 nm)。積體裝置中所包含之光譜濾波器可經構形以具有高發射光透射程度，同時具有低激發光透射程度。在光譜濾波器衰減較短波長(例如激發光)且透射較長波長(例如發射光)之實施例中，光譜濾波器可考慮長通濾波器。光譜濾波器可經構形以衰減在寬範圍角度內入射至光譜濾波器之激發光，此可提供以許多方向自波導及/或試樣孔散射之一些或所有激發光之光抑制。在一些實施例中，光譜濾波器可經構形以在相對於法向入射(沿圖1-1A中所展示之y方向)至光譜濾波器之一定角度範圍內(例如0°至45°)具有低激發光透射程度。在一些實施例中，光譜濾波器可經構形以在一定角度範圍內提供特定偏振光之低透射程度。此一濾波器可實質上增強偏振激發光(包含自波導散射之光)之抑制。

【0097】光譜濾波器可包含複數個層，該等層可稱為層堆疊。形成光譜濾波器之層堆疊可包含高折射率材料及低折射率材料之交替層。低折射率材料可具有在1.40至1.55範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍之折射率。高折射率材料可具有大於1.7之折射率。可用於光譜濾波器中之低折射率材料之一實例係二氧化矽(SiO_2)。可用於光譜濾波器中之高折射率材料之實例包含 Ta_2O_5 、 Nb_2O_5 、 TiO_2 、 Al_2O_3 、富矽氧化物(SRO)及非晶形Si (a-Si)。在一些實施例中，可選擇低折射率材料及高折射率材料以達成所得光譜濾波器之期望光學性質且同時達成層堆疊之特定整體厚度。舉例而言，選擇具有較高反差(例如低折射率材料與高折射率材料之間之差異)之低折射率材料及高折射率材料之組合可容許堆疊薄於具有低反差之低折射率材料及高折射率材料之組合。光譜濾波器之較薄堆疊可改良一或多個光檢測器之發射光收集。在一些情況下，可期望較薄堆疊以促進光譜濾波器及所得積體裝置之製作。光譜濾波器可由容許製作積體裝置之其他組件且並不顯著降低光譜濾波器之完整性及性能之材料形成。在一些情況下，光譜濾波器可在高達大約 400°C 下實質上熱穩定。可使用任何適用於基於矽之光子裝置之製作技術(例如互補金屬氧化物半導體(CMOS)製作)來形成光譜濾波器。在一些實施例中，可使用電漿增強之化學氣相沈積(PECVD)來形成光譜濾波器，例如包含 SiO_2 、 SiN 、 SiON 、a-Si、 SiC 及其組合之濾波器。在一些實施例中，可藉由物理氣相沈積(PVD)或濺鍍來形成光譜濾波器，該等技術可使得能夠在適宜控制膜厚度及/或光學性質下沈積金屬氧化物材料。在一些實施例中，可使用離子束濺鍍(IBS)或離子束沈積(IBD)來形成光譜濾波器，且該等技術可容許形成極緻密光學膜。許多濾波器堆疊材料在沈積於晶圓上時展現顯著膜應力，且此膜應力

可引起可妨礙後續處理(例如光微影)之晶圓扭曲。可藉由將晶圓退火或藉由使用實質上補償膜應力之膜塗覆晶圓背側來最小化或減小由膜應力所致之晶圓扭曲。

【0098】 光譜濾波器可包含在2至45層範圍內或該範圍內之任一數量或數量範圍之諸多交替高折射率及低折射率材料層。光譜濾波器中之個別層之厚度可有所變化，從而個別層之厚度可在20 nm至300 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。光譜濾波器中之總層厚度可在0.1微米至3微米範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。圖2-1A係具有試樣孔2-108、波導2-220及光譜濾波器(由高折射率材料2-110及低折射率材料2-112之交替層形成)之所製作實例性積體裝置之橫截面影像。如本文所闡述，積體裝置之一些實施例可包含具有彩虹結構之空間濾波器，該彩虹結構具有與個別試樣孔重疊之開口。圖2-1B係具有試樣孔2-108、波導2-220、光譜濾波器(由高折射率材料2-110及低折射率材料2-112之交替層形成)及具有開口2-116之空間濾波器2-114之所製作實例性積體裝置之橫截面影像。

【0099】 在一些實施例中，光譜濾波器可包含 Ta_2O_5 及 SiO_2 之交替層。圖2-2A展示包含於具有23層且總厚度大約為1466 nm之實例性光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率的表格。圖2-2B係圖2-2A之表格中所闡述光譜濾波器之透射對波長之繪圖。圖2-2B中所展示之透射對波長繪圖展示，此類光譜濾波器對於在入射至光譜濾波器之一定角度範圍(包含相對於法向於光譜濾波器在 0° 至 45° 範圍內之角度)內波長範圍為500 nm至540 nm之光具有較低透射。光譜濾波器之另一實例具有37個 Ta_2O_5 及 SiO_2 交替層且總厚度大約為2498 nm，如參照圖2-3A及圖2-3B所展示。

與圖2-2A及2-2B之光譜濾波器相比，增加厚度可補償較低波長下之降低之透射。

【0100】 在一些實施例中，光譜濾波器可包含TiO₂及SiO₂之交替層。圖2-4A展示包含於具有25層且總厚度大約為1550 nm之實例性光譜濾波器中之個別層之材料、厚度及折射率的表格。在此實例中，高折射率層包含TiO₂且在532 nm波長下具有大約2.36之折射率。圖2-4B係圖2-4A之表格中所闡述光譜濾波器之透射對波長之繪圖。圖2-4B中所展示之透射對波長繪圖展示，此類光譜濾波器對於在入射至光譜濾波器之一定角度範圍(包含相對於法向於光譜濾波器在0°至45°範圍內之角度)內波長範圍為500 nm至540 nm之光具有較低透射。光譜濾波器之另一實例具有23個TiO₂及SiO₂交替層且總厚度大約為1252 nm，如參照圖2-5A及圖2-5B所展示。在此實例中，高折射率層包含TiO₂且在532 nm波長下具有大約2.75之折射率。與圖2-4A及2-4B之光譜濾波器相比，較高折射率可容許較薄厚度之光譜濾波器。

【0101】 圖2-6係法向入射下之透射率對波長之繪圖，其比較由圖2-3A及2-3B闡述之光譜濾波器及由圖2-4A及2-4B闡述之光譜濾波器。如圖2-6中所展示，兩種光譜濾波器皆在較低波長(例如在515 nm及532 nm波長下)具有降低之光透射，該等波長可對應於根據一些實施例之激發光之特徵波長或波長帶。

【0102】 在一些實施例中，光譜濾波器可包含Nb₂O₅及SiO₂之交替層。圖2-7A展示包含於具有23層之實例性光譜濾波器中之個別層之厚度的表格。在此實例中，高折射率層包含Nb₂O₅且在532 nm波長下具有大約2.358之折射率。圖2-7B係在波長532 nm (其可對應於激發光)及575 nm

(其可對應於發射光)下s-偏振光(TE光)之透射光學密度對相對於圖2-7A表格中所闡述光譜濾波器之法線之角度的繪圖。圖2-7B中所展示之光學密度對角度之繪圖展示，此類光譜濾波器在與法向於光譜濾波器成大約 50° 至大約 60° 之範圍內較575 nm光針對532 nm光具有較高光抑制，從而產生較低透射。此一光譜濾波器可容許光抑制在此角度範圍內自波導散射之激發光。圖2-7C係圖2-7A之表格中所闡述光譜濾波器在法向於光譜濾波器在角度 0° 及 55° 中之透射光學密度對波長之繪圖。如圖2-7C中所展示，與小於560 nm之波長相比，在560 nm至600 nm範圍內之波長之光在 0° 及 55° 下皆具有較低光抑制，從而產生較高透射。此一光譜濾波器可容許以期望程度光抑制波長小於560 nm之激發光，同時以期望程度透射在大約560 nm至600 nm範圍內之發射光。

【0103】 C.偏振濾波器

【0104】 光子結構1-230可包含一或多個經構形以選擇性衰減具有特定類型偏振之光之偏振濾波器，該特定類型偏振可在一些實施例中對應於激發光之偏振。未偏振光或隨機偏振光(例如由隨機定向之螢光標記物發射之光子)可至少部分地通過偏振濾波器。波導中之激發光可實質上發生偏振，且此激發光可激發螢光標記物。螢光標記物之激發可取決於標記物相對於激發光偏振之定向。來自螢光標記物之發射光可具有不同於激發光之偏振。另外，螢光標記物可或可不在激發事件與發射事件之間改變定向。偏振濾波器可至少在積體裝置中與個別試樣孔重疊之區域中包含狹縫陣列。圖3-1A展示試樣孔3-108經定位鄰近波導3-220及偏振濾波器3-230之積體裝置之平面圖，該偏振濾波器具有定位於波導3-220下方之狹縫陣列。圖3-1B展示圖3-1A中所展示積體裝置之剖面圖且展示定位於試樣孔

3-108與光檢測器3-110之間之偏振濾波器3-230。在一些實施例中，偏振濾波器3-230可包含與個別試樣孔3-108相連之狹縫陣列區。在個別狹縫陣列區域間存在一或多個可用於阻斷光之不具有狹縫之層，此可減小或防止像素之間之串擾。狹縫陣列之狹縫及狹縫陣列區之間之層可由任一適宜材料(包含鋁或另一金屬，例如CMOS金屬)形成。狹縫陣列之厚度 T 可在0.05微米至0.3微米範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，狹縫陣列之厚度可大約為0.1微米。狹縫陣列中之個別狹縫之寬度 w 可在0.05微米至0.15微米範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，狹縫陣列中之狹縫之寬度可大約為0.09微米。狹縫可具有週期性配置，從而在存在特定間距 p 或陣列之個別狹縫之間之距離。狹縫陣列之間距可在0.1微米至0.5微米範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，狹縫陣列可具有大約0.26微米之間距。

【0105】 圖3-2A、B、C、D展示缺乏偏振濾波器之積體裝置之剖面圖且繪示自試樣孔3-108及波導3-220所散射特徵波長為532 nm之光的傳播。如所展示，TE及TM 532 nm光皆沿試樣孔3-108與光檢測器3-110之間之距離傳播。與之相比，圖3-3A、B、C、D展示具有偏振濾波器(例如上述偏振濾波器)之積體裝置之剖面圖且繪示特徵波長為532 nm之光自試樣孔3-108至光檢測器3-110的傳播。如圖3-3A及3-3B中所展示，與缺乏偏振濾波器之積體裝置相比，將偏振濾波器整合至積體裝置中可衰減TE 532 nm光(參見圖3-2A及3-2B以進行對比)。如圖3-3C及3-3D中所展示，偏振濾波器對衰減TM 532 nm光具有極小影響(參見圖3-2C及3-2D以進行對比)。

【0106】 D.空間濾波器

【0107】 光子結構1-230可包含一或多個具有經構形以阻斷光透射之層之空間濾波器，其中該(等)層具有經定位以容許光通過空間濾波器之開口或孔口。空間濾波器之個別開口可經定位以與試樣孔及對應於個別試樣孔之光檢測器重疊，從而開口經定位以容許來自試樣孔之發射光朝向其各別光檢測器傳播。在一些實施例中，空間濾波器之個別開口可經定位以與試樣孔及其各別光檢測器沿共軸對準。空間濾波器之開口可經適宜地定尺寸及成型以容許藉由對應於試樣孔之光檢測器檢測期望含量之自試樣孔發射之發射光。因空間濾波器之層可能並不區分發射光與激發光，故空間濾波器之開口可經定尺寸及成型以利用發射光與激發光之間之方向性差異。來自試樣孔之發射光可實質上沿試樣孔與其各別光檢測器之間之方向進行傳播，該方向法向於空間濾波器(沿圖4-1A中所展示之y方向)。發射光之此方向性可藉由試樣孔之底部表面與金屬層(例如金屬層1-106)之間之距離及發射光的波長來達成。試樣孔之底部表面與金屬層之間之距離(如圖1-1B中所展示之*d*)可在100 nm至500 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。為達成發射光實質上法向於空間濾波器之方向性，試樣孔之底部表面與金屬層間之距離可大約為奇數個環繞材料中發射光之波長的四分之一波長。舉例而言，對於近似發射波長 $\lambda = 580\text{nm}$ 及折射率 $n = 1.45$ 而言，該距離可大約為 $(3/4)*\lambda/n = 300\text{nm}$ 。與之相比，自波導散射之激發光可自法向於空間濾波器在較寬角度範圍內傳播。空間濾波器之開口之尺寸及形狀可用於阻斷一些入射至空間濾波器之激發光(包含以較寬角度入射至空間濾波器之激發光)。空間濾波器中之開口可適宜地經定尺寸及成型以相對於激發光增加穿過空間濾波器之發射光透射，其中相對於發射光衰減激發光。藉由實施此一空間濾波器，光檢測器可生成指示發射光之

信號，其中該信號並不實質上由激發光飽和。

【0108】 一些實施例係關於具有多個空間濾波器之積體裝置。一個空間濾波器之層開口可與另一空間濾波器之開口重疊，且空間濾波器之重疊開口可具有不同尺寸及形狀，從而不同空間濾波器之開口具有不同面積。在一些實施例中，一個空間濾波器之開口及另一空間濾波器之開口可沿由像素內之試樣孔及其各別光檢測器所共有之共軸對準。不同空間濾波器之開口之尺寸變化可衰減通過空間濾波器系列之光，從而通過第一空間濾波器之開口之光由第二空間濾波器之層阻斷。此可容許空間濾波器系列較使用單一空間濾波器時更有效地阻斷較寬角形範圍內之光(包含激發光)到達光檢測器。在一些實施例中，積體裝置可包含經定位鄰近試樣孔之第一空間濾波器及經定位鄰近光檢測器之第二空間濾波器。對於積體裝置之像素而言，第一空間濾波器可具有擁有第一尺寸(例如開口直徑)之開口且第二過濾可具有擁有第二尺寸之開口，其中第一尺寸及第二尺寸不同。在一些實施例中，第二尺寸可小於第一尺寸。在其他實施例中，第一尺寸可小於第二尺寸。

【0109】 圖4-1A展示具有第一空間濾波器4-234及第二空間濾波器4-232之積體裝置4-102之剖面圖。第一空間濾波器4-234及第二空間濾波器4-242包含與個別試樣孔1-108重疊之開口。第一空間濾波器4-234具有與像素4-112之試樣孔1-108及光檢測器1-110重疊之開口4-240。第二空間濾波器4-232具有與像素4-112之試樣孔1-108及光檢測器1-110重疊之開口4-242。在一些實施例中，空間濾波器4-234之開口4-240及空間濾波器4-232之開口4-242可沿共軸與試樣孔1-108及光檢測器1-110對準。如圖4-1A中所展示，第二空間濾波器4-232之開口4-242之尺寸(沿z方向之尺寸)

小於第一空間濾波器4-234之開口4-240。

【0110】 空間濾波器中之個別開口可相對於積體裝置中之相應試樣孔及光檢測器適宜地定尺寸、成型及定位，從而改良光檢測器之發射光收集且/或減小入射至光檢測器之激發光量。圖4-1B、4-1C、4-1D、4-1E及4-1F係積體裝置中之像素之俯視平面圖，其分別圖解說明實例性空間濾波器開口4-240b、4-240c、4-240d、4-240e及4-240f。空間濾波器中之開口可在開口平面中沿一或多個方向對稱(例如如圖4-1B及4-1C中分別所展示之空間濾波器開口4-240b及4-240c)，或在開口平面中沿一或多個方向不對稱(例如如圖4-1E及4-1F中分別所展示之空間濾波器開口4-240e及4-240f)。空間濾波器中之開口可與像素中之相應試樣孔及/或光檢測器共軸(例如如圖4-1B、4-1D、4-1E中分別所展示之空間濾波器開口4-240b、4-240d及4-240e)或不共軸(例如如圖4-1B及4-1F中分別所展示之空間濾波器開口4-240c及4-240f)。

【0111】 在一些情況下，空間濾波器中之開口之尺寸及形狀可適應積體裝置之其他特性，包含影響激發光散射及發射光收集之特性。作為一實例，試樣孔之尺寸及/或形狀可影響由試樣孔散射之激發光之方向性。特定而言，隨著試樣孔之橫截面尺寸或面積有所增加，試樣孔可展現較大正向散射，此乃因試樣孔可較用作瑞利散射(Raleigh scattering)物體更多地用作米氏散射(Mie scattering)物體。舉例而言，橫截面尺寸為大約160 nm或更小之試樣孔可用作瑞利散射體，而橫截面尺寸為大約170 nm或更大之試樣孔可用作米氏散射體且可展現正向散射。對應於試樣孔之空間濾波器開口可相對於試樣孔具有一定尺寸、形狀及位置以減小到達光檢測器之正向散射光之量。在一些情況下，空間濾波器開口可在沿波導之光傳播

方向具有減小之尺寸或尺寸。在一些實施例中，空間濾波器開口沿穿過波導之光傳播方向之尺寸可小於自波導具有一定角度之另一尺寸。

【0112】 參照圖4-1B、4-1C、4-1D、4-1E及4-1F，光沿波導1-220自左向右傳播，如由箭頭所展示。空間過濾開口4-240d具有橢圓形形狀且平行於波導1-220之尺寸小於垂直於波導1-220之開口尺寸。在一些實施例中，試樣孔至其相應空間濾波器開口在激發光沿波導之傳播方向(例如朝向+z方向，如圖4-1B、4-1C、4-1D、4-1E及4-1F中所展示)上之邊緣之距離小於試樣孔至空間濾波器開口在光沿波導傳播之來向(例如朝向-z方向，如圖4-1B、4-1C、4-1D、4-1E及4-1F中所展示)上之邊緣的距離。該等空間濾波器開口可使得減小正向散射光(包含源自用作米氏散射體之試樣孔之正向散射光)之阻斷。舉例而言，在空間濾波器開口4-240e之形狀中，開口之右手側可用於阻斷正向散射激發光，此乃因開口4-240e開口在該開口之右手側與左手側相比部分地閉合。作為另一實例，空間濾波器開口4-240f相對於試樣孔1-108具有一定形狀及位置，從而試樣孔與開口4-240f在+z方向上之邊緣之間之距離小於-z方向。

【0113】 一些空間濾波器開口可用於藉由使開口自相應試樣孔朝向光入射至波導之方向偏移以便開口及試樣孔不共軸來阻斷正向散射光。舉例而言，藉由在光沿波導傳播之來向(其係-z方向，如圖4-1C中所展示)偏移，空間濾波器開口4-240c與相應試樣孔1-108不共軸。

【0114】 空間濾波器之層可由一或多種經構形以阻斷或衰減光(包含激發光)之透射之材料形成。空間濾波器可包含金屬層及抗反射層。可用於形成空間濾波器之層之材料實例包含鈦、氮化鈦、鋁、氮化鋁、鋁、氧化矽、氧氮化矽及氮化矽。空間濾波器之個別層之厚度可介於5 nm至200

nm之間或為該範圍內之任一值或值範圍。

【0115】 圖4-2係具有形成於光學透明材料4-210內之第一層4-202、第二層4-204、第三層4-206及第四層4-208之實例性空間濾波器之剖面圖。此實例性空間濾波器可在寬角度範圍內具有減小或最小之激發波長反射。空間濾波器可整合於裝置中，其中第一層4-202鄰近裝置之試樣孔(例如試樣孔1-108)且第四層4-208鄰近裝置之光檢測器(例如光檢測器1-110)，從而光實質上入射至第一層4-202。第一層4-202及第三層4-206可包含氮化鈦(TiN)。第二層4-204可包含氮化矽(SiN)及/或二氧化矽(SiO₂)。第四層4-208可包含鈦。光學透明材料可包含二氧化矽。第一層4-202之厚度可在3 nm至15 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。第二層4-204之厚度可在30 nm至60 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。第三層4-206之厚度可在20 nm至90 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。第四層4-208之厚度可在40 nm至60 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。圖4-3A及4-3B分別係吸收(p-偏振光及s-偏振光)對角度及波長之繪圖，且圖4-3C及4-3D分別係反射(p-偏振光及s-偏振光)對角度及波長之繪圖，其中實例性空間濾波器具有厚度大約為7 nm之第一層(氮化鈦)、厚度大約為47 nm之第二層(氮化矽)、厚度大約為50 nm之第三層(氮化鈦)及厚度大約為50 nm之第四層(鈦)。

【0116】 圖4-3E係兩個實例性空間濾波器關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。一個空間濾波器具有厚度大約為6 nm之第一層(氮化鈦)、厚度大約為36 nm之第二層(氮化矽)、厚度大約為77 nm之第三層(氮化鈦)及厚度大約為50 nm之第四層(鈦)。另一空間濾波器具有厚度大約6 nm為之第一層(氮化鈦)、厚度大約為39 nm之第二層(氮化矽)、

厚度大約為27 nm之第三層(氮化鈦)及厚度大約為50 nm之第四層(鈦)。圖4-3F係兩個實例性空間濾波器關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。一個空間濾波器具有厚度大約為6 nm之第一層(氮化鈦)、厚度大約為36 nm之第二層(氮化矽)、厚度大約為77 nm之第三層(氮化鈦)及厚度大約為50 nm之第四層(鈦)。另一空間濾波器具有厚度大約為10 nm之第一層(氮化鈦)、厚度大約為49 nm之第二層(二氧化矽)、厚度大約為73 nm之第三層(氮化鈦)及厚度大約為50 nm之第四層(鈦)。

【0117】 在一些實施例中，空間濾波器可由積體裝置中用作積體裝置電路之金屬層(例如金屬層1-240)形成。金屬層可電耦合至積體裝置之光檢測器且可經構形以將控制信號自積體裝置之外部電路(例如與積體裝置界接之儀器)透射至光檢測器及/或將由光檢測器生成之檢測信號透射至外部電路。經構形以用作空間濾波器之金屬層可形成於積體裝置之互補金屬氧化物半導體(CMOS)區域內。可使用適宜CMOS製作技術來形成金屬層。可用於形成空間濾波器之層之材料實例包含鈦、氮化鈦、鋁、銅、氧氮化矽(例如SiON)。在一些實施例中，空間濾波器可包含第一層(氧氮化矽，SiON)、第二層(氮化鈦)、第三層(鈦)及第四層(鋁銅，AlCu)。圖4-3G係此空間濾波器與標準CMOS金屬層相比關於具有532nm特徵波長之光之反射對角度之繪圖。如圖4-3G中所展示，與CMOS金屬相比，此空間濾波器之光學性質減小了光反射率。特定而言，此空間濾波器對0°至45°範圍內之入射光程度展現減小之反射率。

【0118】 在一些實施例中，積體裝置可包含經定位鄰近試樣孔之第一空間濾波器及經定位鄰近光檢測器之第二空間濾波器，該等空間濾波器係由積體裝置中用作積體裝置電路之金屬層所形成。第一空間濾波器可由

金屬層(例如Ti)及兩個或更多個抗反射層(例如錫)形成，其中抗反射層定位於金屬層之任一側。用作電路且形成第二空間濾波器之金屬層可反射入射光。鄰近第二空間濾波器之第一空間濾波器之抗反射層可用於減小由第二空間濾波器之金屬層反射之光，此可較未包含抗反射層時改良第一空間濾波器及第二空間濾波器阻斷激發光之效率。

【0119】 一些實施例係關於具有多類本文所論述之光子結構之積體裝置。不同類型之光子結構可利用不同類型之光子結構之益處，且可較僅使用一類光子結構達成改良之激發光抑制。舉例而言，光譜濾波器光抑制激發光之性能可取決於激發光至光譜濾波器之入射角。光譜濾波器可相對於較寬角度改良在接近法向於光譜濾波器之角度下光抑制激發光之性能。空間濾波器可與光譜濾波器組合使用以補償該等較寬角度下之降低之性能。在一些實施例中，空間濾波器可定位於光譜濾波器中鄰近試樣孔之一側。在一些實施例中，空間濾波器可定位於光譜濾波器中鄰近光檢測器之一側。

【0120】 圖4-4係具有定位於第一空間濾波器4-234與第二空間濾波器4-232之間之光譜濾波器4-230之積體裝置4-402之剖面圖。如圖4-4中所展示，光譜濾波器4-230可沿積體裝置之長度(沿z方向)延伸且可與第一空間濾波器4-234及第二空間濾波器4-232中之開口及試樣孔1-108重疊。圖4-5A係圖4-4中所展示積體裝置中之像素之剖面圖且繪示532 nm光之傳播，該光可在一些實施例中用作激發光，自波導1-220及試樣孔1-108散射。如由圖4-5A所展示，第一空間濾波器4-234、光譜濾波器4-230及第二空間濾波器4-232之組合實質上阻斷532 nm光到達光檢測器1-110。圖4-5B係圖4-4中所展示積體裝置中之像素之剖面圖且繪示572 nm光之傳播，

該光可在一些實施例中係由螢光標記物發射之發射光。如由圖4-5B所展示，與532 nm光相比，光譜濾波器4-230容許透射572 nm光，從而儘管一些572 nm光可由第一空間濾波器4-234及第二空間濾波器4-232阻斷，但一些572 nm光到達光檢測器1-110。另外，可入射至光檢測器1-110之572 nm光之量可顯著大於532 nm光之量，從而由光檢測器1-110生成之信號可指示572 nm光。

【0121】 如上文所論述，積體裝置中用作電路之金屬層亦可經構形以用作空間濾波器。在一些實施例中，積體裝置可包含光譜濾波器及一或多個構形為空間濾波器之金屬層。圖4-6係積體裝置之像素之剖面圖且繪示532 nm光之傳播，該光可在一些實施例中用作激發光，自波導1-220及試樣孔1-108散射。如由圖4-6所展示，光譜濾波器4-230及金屬層4-240之組合實質上阻斷532 nm光到達光檢測器1-110。

【0122】 一些實施例係關於具有光吸收結構之積體裝置，該等光吸收結構實質上垂直(例如實質上正交)於積體裝置之波導或頂部表面定向，且可稱為垂直吸收側壁。垂直吸收側壁可定位於積體裝置之個別像素之間，且可改良像素之間之光學分離並可減小激發光及發射光在相鄰像素之間的串擾。垂直吸收側壁可定位於沿像素之試樣孔與光檢測器之間之光學路徑的任一適宜位置。在包含多個空間濾波器層之實施例中，垂直吸收側壁可延伸於兩個空間濾波器層之間。在一些實施例中，垂直吸收側壁可定位於積體裝置之空間濾波器層與光檢測器之間。

【0123】 圖4-7係具有第一空間濾波器4-234及第二空間濾波器4-232以及垂直吸收側壁4-704 (定位於第一空間濾波器4-234與第二空間濾波器4-232之間)之積體裝置4-702之剖面圖。如圖4-4中所展示，垂直吸收

側壁4-704定位於個別像素之間，從而一組垂直吸收側壁與個別試樣孔及相應光檢測器1-110相連。垂直吸收側壁4-704可吸收或另外減少自試樣孔到達相鄰像素中之光檢測器之發射光(由實箭頭展示)，此可減小積體裝置之像素中之串擾量。另外，垂直吸收側壁4-704可減少到達積體裝置之光檢測器之激發光(由虛箭頭展示)。

【0124】 垂直吸收側壁可包含一或多個經構形以吸收或實質上阻斷光之材料層。可用於形成垂直吸收側壁之適宜材料之實例可包含矽、氮化矽、氧氮化矽、氧化矽、鎢、鈦、氮化鈦、鉭及氮化鉭。

【0125】 根據一些實施例，可在製作積體裝置期間藉由蝕刻溝槽並將光吸收材料沈積於溝槽內來形成垂直吸收側壁。在一些實施例中，垂直吸收側壁之形成可涉及蝕刻積體裝置之像素區內之溝槽。在一些實施例中，垂直吸收側壁之形成可涉及蝕刻積體裝置之像素區之間之溝槽。

【0126】 圖4-8A - 4-8F圖解說明用於形成垂直吸收側壁之實例性製作步驟。在圖4-8A中，使光學透明材料4-210形成於空間濾波器4-232 (其在一些實施例中係金屬CMOS層)上方。如圖4-8A中所展示，使空間濾波器4-232形成於金屬層1-240及基板4-802 (其可包含光檢測器)上方。光學透明材料可包含二氧化矽(SiO_2)。如本文所論述，在一些實施例中，空間濾波器4-232可包含一或多個用於減少反射光之層(例如圖4-2中所展示之實例性空間濾波器)。可使用化學-機械平面化(CMP)技術將光學透明材料平面化。如圖4-8B中所展示，可使用任何適宜微影技術在光學透明材料中形成溝槽4-804。溝槽4-804可經形成以延伸至空間濾波器4-232之區域，如圖4-8B中所展示。在該等情況下，空間濾波器4-232可用作蝕刻停止件。在一些實施例中，溝槽4-804可能並不完全朝向下伏空間濾波器延

伸。

【0127】 在形成溝槽4-804之後，用於形成垂直吸收側壁4-704之材料可沈積於溝槽上，如圖4-8C中所展示。可使用一或多個矽、鎢、鈦、氮化鈦、鉭及氮化鉭之層形成垂直吸收側壁。溝槽剩餘部分可經任一適宜介電材料4-806填充。介電材料4-806之實例可包含二氧化矽(SiO_2)、氧氮化矽(SiON)、氮化矽(SiN)及矽(包含非晶形矽)。可使用任何適宜沈積技術(包含電漿增強之化學氣相沈積(PECVD))填充溝槽。在溝槽經介電材料填充後，可立即在經填充溝槽上形成空間濾波器4-234形成層，如圖4-8E中所展示。可藉由蝕刻經介電材料4-806填充之溝槽之間之彼等層來形成空間濾波器4-234，如圖4-8F中所展示。其他光學透明材料可形成於經蝕刻空間濾波器4-234上。積體裝置之後續處理可涉及形成波導1-220及試樣孔1-108，如圖4-9A中所展示。圖4-9A中所展示之所得積體裝置具有形成於具有試樣孔1-108及相關光檢測器1-110之個別像素之間的垂直吸收側壁4-704及介電材料4-806。

【0128】 在一些實施例中，垂直吸收側壁之形成可涉及蝕刻積體裝置之個別像素內之區域。舉例而言，代之以蝕刻與空間濾波器4-232重疊之區域(如圖4-8B中所展示)，垂直吸收側壁之形成可包含蝕刻與空間濾波器4-232之開口重疊之區域並在該等經蝕刻溝槽中形成介電材料。圖4-9B展示具有藉由此一製程形成之垂直吸收側壁之積體裝置之剖面圖。特定而言，形成介電材料4-808之區域以與像素內之個別試樣孔1-108及光檢測器重疊。

【0129】 應瞭解，可將任一適宜數量之垂直吸收側壁定位於像素之間以達成積體裝置之期望性質。另外，在選擇所得積體裝置中用於毗鄰像

素之間之垂直吸收側壁之數量時，可考慮積體裝置之製作便利性。在一些情況下，在像素之間具有較少側壁可容許像素結構在積體裝置中之像素陣列中具有可縮放性及/或改良製作容限。舉例而言，在毗鄰像素之間具有單一垂直側壁可減小使用對於形成較小特徵具有特定製作限制之微影技術(包含圖案化、蝕刻及沈積材料)形成較小特徵之需要。圖4-9C展示具有定位於毗鄰像素之間之單一垂直吸收側壁4-704之積體裝置的剖面圖。

【0130】 在一些實施例中，積體裝置可包含定位於積體裝置之空間濾波器與光檢測器之間之垂直吸收側壁。圖4-10A展示具有定位於空間濾波器4-232與光檢測器1-110之間之垂直吸收側壁4-904之積體裝置的剖面圖。在一些實施例中，垂直吸收側壁4-904可連續延伸於空間濾波器4-232與光檢測器1-110之間，如圖4-10A中所展示。在一些實施例中，垂直吸收側壁4-904可部分地延伸於空間濾波器4-232與光檢測器1-110之間。可藉由以下方式來形成垂直吸收側壁4-904：在積體裝置之像素內之金屬層1-240之間蝕刻溝槽並在溝槽內沈積吸收材料以形成垂直吸收側壁4-904。

【0131】 一些實施例係關於積體裝置具有定位於個別像素內之介電材料區，其中該等區域具有適宜折射率以改良積體裝置之光檢測器之收集。在一些實施例中，該等區域之折射率可高於可用於將光引向光檢測器之環繞材料(例如光學透明材料，例如二氧化矽)。該等高折射率介電材料區可定位於空間濾波器與光檢測器之間。圖4-10B展示具有定位於個別像素內空間濾波器4-232與光檢測器1-110之間之高折射率材料區4-906之積體裝置的剖面圖。可藉由以下方式來形成區域4-906：在積體裝置之像素內之金屬層1-240之間蝕刻溝槽並在溝槽內沈積高折射率材料以形成垂直吸收側壁4-904。可用於形成區域4-906之適宜材料之實例包含氮化矽、氧

氮化矽及/或其他在特定特徵波長下之折射率在1.5至2.0範圍內之介電材料。應瞭解，積體裝置之一些實施例可包含垂直吸收側壁及高折射率介電材料區。

【0132】 III. 其他系統態樣

【0133】 該系統可包含積體裝置及經構形以與積體裝置界接之儀器。積體裝置可包含像素陣列，其中像素包含試樣孔及至少一個光檢測器。積體裝置之表面可具有複數個試樣孔，其中試樣孔經構形以自置於積體裝置之表面上之樣品接收試樣。樣品可含有多個試樣，且在一些實施例中含有不同類型之試樣。複數個試樣孔可具有適宜尺寸及形狀，從而至少一部分試樣孔自樣品接收一種試樣。在一些實施例中，一個試樣孔內之諸多試樣可分佈於諸多試樣孔內，從而一些試樣孔含有一種試樣，而其他試樣孔含有零種、兩種或更多種試樣。

【0134】 在一些實施例中，樣品可含有多個單鏈DNA模板，且積體裝置表面上之個別試樣孔可經定尺寸及成型以接收單鏈DNA模板。單鏈DNA模板可分佈於積體裝置之諸多試樣孔內，從而積體裝置之至少一部分試樣孔含有單鏈DNA模板。樣品亦可含有經標記三磷酸去氧核苷酸(dNTP)，後者然後進入試樣孔中且可容許在核苷酸納入與試樣孔中之單鏈DNA模板互補之DNA鏈中時鑑別該核苷酸。在此一實例中，「試樣」可係指單鏈DNA及通常由聚合酶納入之經標記dNTP。在一些實施例中，樣品可含有單鏈DNA模板且可隨後隨著將核苷酸納入試樣孔內之DNA互補鏈中來將經標記dNTP引入試樣孔中。以此方式，可藉由將經標記dNTP引入積體裝置之試樣孔中之時間來控制納入核苷酸的時刻。

【0135】 自與積體裝置之像素陣列分隔之激發源來提供激發能。至

少部分地藉由積體裝置之元件將激發光引向一或多個像素以照射試樣孔內之照射區。在位於照射區內時且因應於由激發光照射，標記物可然後發射發射光。在一些實施例中，一或多個激發源係系統儀器之一部分，其中儀器及積體裝置之組件經構形以將激發光引向一或多個像素。

【0136】 然後可藉由積體裝置之像素內之一或多個光檢測器來檢測由試樣發射之發射光。所檢測發射光之特性可提供鑑別與發射光有關之標記物之指示。該等特性可包含任一適宜類型之特性，包含由光檢測器檢測之光子之到達時間、隨時間變化由光檢測器累積之光子量及/或光子在兩個或更多個光檢測器中之分佈。在一些實施例中，光檢測器可具有容許檢測一或多種與試樣發射光有關之時刻特徵(例如螢光壽命)之構形。光檢測器可檢測在激發光脈衝傳播穿過積體裝置之後光子到達時間之分佈，且到達時間之分佈可指示試樣發射光之時刻特性(例如螢光壽命之代替者)。在一些實施例中，一或多個光檢測器會指示由標記物發射之發射光之機率(例如螢光強度)。在一些實施例中，複數個光檢測器可經定尺寸及配置以捕獲發射光之空間分佈。然後可使用來自一或多個光檢測器之輸出信號自複數種標記物區分某一標記物，其中可使用複數種標記物來鑑別樣品內之試樣。在一些實施例中，試樣可由多種激發能激發，且發射光及/或因應於多種激發能由試樣發射之發射光之時刻特性可自複數種標記物區分某一標記物。

【0137】 系統5-100之示意性概述圖解說明於圖5-1中。該系統包括積體裝置5-102及與之界接之儀器5-104。在一些實施例中，儀器5-104可包含一或多個整合為儀器5-104之一部分之激發源5-106。一些實施例中，激發源可位於儀器5-104及積體裝置5-102外部，且儀器5-104可經構形以

接收來自激發源之激發光且將激發光引導至積體裝置。積體裝置可使用任一適宜插孔與儀器介接，該插孔用於接納積體裝置且保持其與激發源精確光學對準。激發源5-106可經構形以向積體裝置5-102提供激發光。如圖5-1中所示意性圖解說明，積體裝置5-102具有複數個像素5-112，其中至少一部分像素可實施試樣之獨立分析。該等像素5-112可稱為「被動式源像素」，此乃因像素自與像素分隔之來源5-106接收激發光，其中來自該來源之激發光激發一些或所有像素5-112。激發源5-106可為任一適宜光源。適宜激發源之實例闡述於標題為「INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES」之美國專利申請案14/821688中，該專利申請案之全部內容以引用方式併入本文中。在一些實施例中，激發源5-106包含多個經組合以將激發光遞送至積體裝置5-102之激發源。多個激發源可經構形以產生多種激發能或波長。

【0138】 像素5-112具有試樣孔5-108 (其經構形以接收試樣)及光檢測器5-110 (其用於檢測因應於使用由激發源5-106提供之激發光照射試樣由試樣發射之發射光)。在一些實施例中，試樣孔5-108可使試樣保持靠近積體裝置5-102之表面，此可易於將激發光遞送至試樣且檢測來自試樣之發射光。

【0139】 用於使激發光自激發光源5-106耦合至積體裝置5-102且將激發光引導至試樣孔5-108之光學元件位於積體裝置5-102及儀器5-104上。源-至-孔光學元件可包括一或多個位於積體裝置5-102上之，該等光柵耦合器使激發光耦合至積體裝置及波導以將激發光自儀器5-104遞送至像素5-112中之試樣孔。一或多個光學分離器元件可定位於光柵耦合器與波導之間。光學分離器可耦合來自光柵耦合器之激發光且將激發光遞送至

至少一個波導。在一些實施例中，光學分離器可具有容許在所有波導中實質上均勻遞送激發光之構形，從而每一波導接收實質上類似量之激發光。該等實施例可藉由改良由積體裝置之試樣孔所接收激發光之均勻性來改良積體裝置之性能。

【0140】 試樣孔5-108、激發源-至-孔光學裝置之一部分及試樣孔-至-光檢測器光學裝置位於積體裝置5-102上。激發源5-106及源-至-孔組件之一部分位於儀器5-104中。在一些實施例中，單一組件可用於將激發光耦合至試樣孔5-108且將來自試樣孔5-108之發射光遞送至光檢測器5-110。包含於積體裝置中之用於將激發光耦合至試樣孔及/或將發射光引導至光檢測器之適宜組件之實例闡述於標題為「INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES」之美國專利申請案14/821,688及標題為「INTEGRATED DEVICE WITH EXTERNAL LIGHT SOURCE FOR PROBING, DETECTING, AND ANALYZING MOLECULES」之美國專利申請案14/543,865中，該等專利申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

【0141】 像素5-112自身具有個別試樣孔5-108及至少一個光檢測器5-110。積體裝置5-102之複數個像素可經配置以具有任何適宜之形狀、尺寸及/或尺寸。積體裝置5-102可具有任一適宜數量之像素。積體裝置2-102中之像素數量可在大約10,000個像素至1,000,000個像素範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些實施例中，像素可配置成512個像素×512個像素之陣列。積體裝置5-102可與儀器5-104以任一適宜方式界接。在一些實施例中，儀器5-104可具有以可拆卸方式耦合至積體裝置5-102之界面，從而使用者可將積體裝置5-102連接至儀器5-104以使用積體

裝置5-102分析試樣及自儀器5-104去除積體裝置5-102以容許連接另一積體裝置。儀器5-104之界面可定位積體裝置5-102以與儀器5-104之電路耦合，從而容許來自一或多個光檢測器之讀出信號透射至儀器5-104。積體裝置5-102及儀器5-104可包含用於處置與大像素陣列(例如大於10,000個像素)有關之數據之多通道、高速通信連接。

【0142】 儀器5-104可包含使用者界面以控制儀器5-104及/或積體裝置5-102之操作。使用者界面可經構形以容許使用者將資訊輸入儀器中(例如用於控制儀器之運作之命令及/或設置)。在一些實施例中，使用者界面可包含按鈕、開關、撥號盤及用於語音命令之麥克風。使用者界面可容許使用者接收關於儀器及/或積體裝置之性能之反饋(例如合理對準及/或藉由來自積體裝置上之光檢測器之讀出信號獲得之資訊)。在一些實施例中，使用者界面可使用揚聲器提供反饋以提供聽覺反饋。在一些實施例中，使用者界面可包含指示燈及/或顯示螢幕以向使用者提供視覺反饋。

【0143】 在一些實施例中，儀器5-104可包含經構形以與計算裝置連結之電腦界面。電腦界面可為USB界面、FireWire界面或任一其他適宜電腦界面。計算裝置可為任一通用電腦，例如膝上型電腦或桌上型電腦。在一些實施例中，計算裝置可為可經由適宜電腦界面在無線網絡上訪問之伺服器(例如雲端伺服器)。電腦界面可促進儀器5-104與計算裝置之間之資訊通信。可將用於控制及/或構形儀器5-104之輸入資訊提供至計算裝置且經由電腦界面傳輸至儀器5-104。可藉由計算裝置經由電腦界面接收由儀器5-104生成之輸出資訊。輸出資訊可包含關於儀器5-104之性能、積體裝置5-112之性能及/或自光檢測器5-110之讀出信號生成之數據的反饋。

【0144】 在一些實施例中，儀器5-104可包含處理裝置，該處理裝

置經構形以分析自積體裝置5-102之一或多個光檢測器接收之數據且/或將控制信號傳輸至激發源2-106。在一些實施例中，處理裝置可包括通用處理器、專用處理器(例如中央處理單元(CPU) (例如一或多個微處理器或微控制器核心)、現場可程式化閘陣列(FPGA)、特定應用積體電路(ASIC)、定製積體電路、數位信號處理器(DSP)或其組合)。在一些實施例中，可藉由儀器5-104之處理裝置及外部計算裝置來處理來自一或多個光檢測器之數據。在其他實施例中，可刪去外部計算裝置且可僅藉由積體裝置5-102之處理裝置來處理來自一或多個光檢測器之數據。

【0145】 實例性儀器5-104可包括一或多個以可替換模組形式安裝於儀器內或另外耦合至儀器之鎖模雷射模組5-258，如圖5-2A中所繪示。儀器5-104可包含光學系統5-255及分析系統5-260。光學系統5-255可包含光學組件之一些組合(其可包含(例如)以下每一者中之零者、一者或多者：透鏡、鏡子、光學濾波器、衰減器、光束轉向組件、光束塑形組件)且經構形以加以操作且/或將輸出光學脈衝5-252自鎖模雷射模組5-258遞送至分析系統5-260。分析系統可包含複數個組件5-140，該等組件經配置以將光學脈衝引導至至少一種擬分析試樣，自至少一種試樣接收一或多種光學信號(例如螢光、背向散射輻射)，且產生一或多種代表所接收光學信號之電信號。在一些實施例中，分析系統5-260可包含一或多個光檢測器及經構形以處理來自光檢測器之電信號之信號處理電子裝置(例如一或多個微控制器、一或多個現場可程式化閘陣列、一或多個微處理器、一或多個數位信號處理器、邏輯閘等)。分析系統5-260亦可包含數據透射硬體，該數據透射硬體經構形以經由一或多個數據通信連接往返外部裝置傳輸及接收數據。在一些實施例中，分析系統5-260可經構形以接納積體裝置5-

102，該積體裝置可接收一或多種擬分析試樣。

【0146】圖5-2B繪示輸出脈衝5-252之時間強度特徵。在一些實施例中，發射脈衝之峰強度值可大致相等，且該等特徵可具有高斯型時間特徵(Gaussian temporal profile)，但可能為其他特徵(例如雙曲正割²特徵)。在一些情形下，脈衝可並不具有對稱時間特徵且可具有其他時間形狀。可藉由半高全寬(FWHM)值來表徵每一脈衝之持續時間，如圖5-2B中所指示。根據鎖模雷射之一些實施例，超短光學脈衝可具有小於100皮秒(ps)之FWHM值。在一些情形下，FWHM值可介於大約5 ps與大約30 ps之間。

【0147】輸出脈衝5-252可相隔規則間隔 T 。舉例而言，可藉由輸出耦合器與雷射模組5-258之腔端鏡之間之來回行進時間來測定 T 。根據一些實施例，脈衝間隔 T 可在大約1 ns至大約30 ns範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍。在一些情形下，脈衝間隔 T 可在大約5 ns至大約20 ns範圍內，此對應於雷射腔長度(雷射模組5-258之雷射腔內之光學軸之近似長度)介於約0.7米與約3米之間。

【0148】根據一些實施例，期望脈衝間隔 T 及雷射腔長度可取決於以下各項之組合：積體裝置5-102上之試樣孔數量、螢光發射特性及數據處置電路自積體裝置5-102讀取數據之速度。發明者已認識到且瞭解，可藉由不同螢光衰減速率或特徵性壽命來區分不同螢光團。因此，需要足夠脈衝間隔 T 來收集所選螢光團之適當統計學以區分其不同衰減速率。另外，若脈衝間隔 T 過短，則數據處置電路不能保持大量數據由大量試樣孔收集。發明者已認識到且瞭解，介於約5 ns與約20 ns之間之脈衝間隔 T 適用於衰減速率高達約2 ns之螢光團且處置來自約60,000至600,000個試樣

孔之數據。

【0149】 根據一些實施方案，光束轉向模組可自鎖模雷射模組5-125接收輸出脈衝且經構形以至少將光學脈衝之位置及入射角度調節至朝向積體裝置5-102之光學耦合器。在一些情形下，可藉由光束轉向模組操作來自鎖模雷射模組之輸出脈衝以另外或替代地改變積體裝置5-102之光學耦合器處之光束形狀及/或光束旋轉。在一些實施方案中，光束轉向模組可另外提供輸出脈衝光束在光學耦合器上之聚焦/或偏振調節。光束轉向模組之一實例闡述於2016年5月20日提出申請之標題為「PULSED LASER AND BIOANALYTIC SYSTEM」之美國專利申請案15/161,088號中，該專利申請案以引用方式併入本文中。光束轉向模組之另一實例闡述於標題為「COMPACT BEAM SHAPING AND STEERING ASSEMBLY」之美國專利申請案62/435,679 (其以引用方式併入本文中)中，該申請案具有檔案號R0708.70024US00且在2016年12月16日提出申請。

【0150】 參照圖5-3，來自鎖模雷射模組之輸出脈衝5-522可耦合至積體裝置上之一或多個光學波導5-312。在一些實施例中，光學脈衝可經由光柵耦合器5-310耦合至一或多個波導，但可在一些實施例中耦合至積體裝置上之一或多個光學波導之一端。根據一些實施例，象限檢測器5-320可位於半導體基板5-305 (例如矽基板)上以有助於使光學脈衝5-122之光束與光柵耦合器5-310對準。可將一或多個波導5-312及試樣孔5-330整合於相同半導體基板上且將介電層(例如二氧化矽層)插入基板、波導、試樣孔與光檢測器5-322之間。

【0151】 每一波導5-312可在試樣孔5-330下方包含錐形部分5-315

以平衡沿波導耦合至試樣孔之光學功率。減小斜度可迫使更多光學能量離開波導核心，從而更多程度地耦合至試樣孔且補償沿波導之光學損失(包含耦合至試樣孔之光損失)。第二光柵耦合器5-317可位於每一波導之一端以將光學能量引導至積體光二極體5-324。積體光二極體可檢測沿波導向下耦合之功率量且將檢測信號提供至控制光束轉向模組之反饋電路。

【0152】 試樣孔5-330可與波導之錐形部分5-315對準且凹陷於槽座5-340中。時間方格化光檢測器5-322可位於每一試樣孔5-330之半導體基板5-305上。金屬塗層及/或多層塗層5-350可形成於試樣孔周圍及波導上方以防止或減小並非在試樣孔中(例如分散於試樣孔上方之溶液中)之螢光團之光學激發。金屬塗層及/或多層塗層5-350可升高至超過槽座5-340之邊緣以減小波導5-312中在每一波導之輸入端及輸出端之光學能量的吸收損失。

【0153】 可在積體裝置上存在複數列波導、試樣孔及時間方格化光檢測器。舉例而言，在一些實施方案中，可存在128列，每一列具有512個試樣孔，且總共具有65,536個試樣孔。其他實施方案可包含更少或更多之試樣孔，且可包含其他佈置構形。可經由位於積體裝置之光學耦合器與複數個波導之間之一或多個星形耦合器及/或多模式干擾耦合器或藉由任一其他構件將來自鎖模雷射的光學功率分佈至多個波導。

【0154】 圖5-4圖解說明光學能量自波導5-315內之光學脈衝5-122耦合至試樣孔5-330。波導5-315可考慮通道波導。該圖式係自光學波之電磁場模擬所產生，該電磁場模擬考慮了波導尺寸、試樣孔尺寸、不同材料之光學性質及波導5-315距試樣孔5-330之距離。舉例而言，波導可自二氧化矽之環繞介質5-410中之氮化矽形成。波導、環繞介質及試樣孔可藉由

闡述於2015年8月7日提出申請且標題為「INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES」之美國專利申請案第14/821,688號中之微製作製程來形成。根據一些實施例，漸逝光場5-420將由波導傳輸之光學能量耦合至試樣孔5-330。

【0155】 發生於試樣孔5-330中之生物反應之非限制性實例繪示於圖5-5中。在此實例中，在試樣孔中將核苷酸及/或核苷酸類似物依序納入靶核酸之互補生長鏈中。可檢測依序納入以對一系列核酸(例如DNA、RNA)測序。試樣孔之深度可在大約100 nm至大約500 nm範圍內或為該範圍內之任一值或值範圍，且直徑在大約80 nm至大約200 nm範圍內。可將金屬化層5-540 (例如針對參考電位金屬化)圖案化於光檢測器上方以提供孔口來阻斷來自毗鄰試樣孔及其他不期望光源之雜散光。根據一些實施例，聚合酶5-520可位於試樣孔5-330內(例如連接至試樣孔之基底)。聚合酶可吸收靶核酸5-510 (例如衍生自DNA之一部分核酸)，且對互補核酸之生長鏈測序以產生DNA生長鏈5-512。經不同螢光團標記之核苷酸及/或核苷酸類似物可分散於試樣孔上方及內部之溶液中。

【0156】 在將經標記核苷酸及/或核苷酸類似物5-610納入互補核酸之生長鏈中時(如圖5-6中所繪示)，一或多種連接螢光團5-630可由自波導5-315耦合至試樣孔5-330之光學能量之脈衝重複激發。在一些實施例中，可使用任一適宜連接體5-620將一或多種螢光團5-630連接至一或多種核苷酸及/或核苷酸類似物5-610。納入事件可持續最長約100 ms之時間段。在此時間期間，可使用時間方格化光檢測器5-322檢測藉由鎖模雷射脈衝激發螢光團所產生之螢光發射脈衝。藉由將具有不同發射特性(例如螢光衰減速率、強度、螢光波長)之螢光團連接至不同核苷酸(A、C、G、T)，可

檢測及區分不同發射特性，同時DNA鏈5-512納入核酸且使得能夠測定DNA生長鏈之核苷酸序列。

【0157】 根據一些實施例，經構形以基於螢光發射特性來分析試樣之儀器5-104可檢測不同螢光分子之間之螢光壽命及/或強度差異及/或相同螢光分子在不同環境中之壽命及/或強度差異。藉由闡釋方式，圖5-7繪示兩個不同螢光發射機率曲線(A及B)，其可代表(例如)來自兩種不同螢光分子之螢光發射。參照曲線A (虛線)，在由短或超短光學脈衝激發之後，來自第一分子之螢光發射之機率 $p_A(t)$ 可隨時間衰減，如圖所繪示。在一些情形下，隨時間所發射光子之降低機率可由指數衰減函數 $p_A(t) = P_{A0} e^{-t/\tau_A}$ 表示，其中 P_{A0} 係初始發射機率且 τ_A 係與第一螢光分子有關之描述發射衰減機率之時間參數。 τ_A 可稱為第一螢光分子之「螢光壽命」、「發射壽命」或「壽命」。在一些情形下，可藉由螢光分子之局部環境來改變 τ_A 值。其他螢光分子可具有不同於曲線A中所展示者之發射特性。舉例而言，另一螢光分子可具有不同於單一指數衰減之衰減特徵，且其壽命可藉由半衰期值或一些其他度量來表徵。

【0158】 第二螢光分子可具有指數式衰減特徵，但具有可量測之不同壽命 τ_B ，如圖5-7中之曲線B所繪示。在所展示實例中，曲線B之第二螢光分子之壽命短於曲線A之壽命，且在激發第二分子之後不久之發射機率高於曲線A。在一些實施例中，不同螢光分子可具有介於約0.1 ns至約20 ns之間之壽命或半衰期值。

【0159】 發明者已認識到且瞭解，可使用螢光發射壽命之差異來辨別不同螢光分子之存在或不存在且/或辨別螢光分子所經受之不同環境或條件。在一些情形下，基於壽命(而非例如發射波長)來辨別螢光分子可簡

化儀器5-104之態樣。作為一實例，在基於壽命辨別螢光分子時，可減小波長區分性光學裝置(例如波長濾波器、針對每一波長之專用檢測器、不同波長下之專用脈衝光學來源及/或繞射光學裝置)之數量或消除該等光學裝置。在一些情形下，可使用在單一特徵波長下操作之單一脈衝光學來源來激發在光譜之相同波長區域內發射但具有可量測不同壽命之不同螢光分子。使用單一脈衝光學來源而非在不同波長下操作之多個來源來激發且辨別發射於相同波長區域中之不同螢光分子之分析系統可具有較不複雜的操作及維持性，更為緊湊，且可以較低成本製得。

【0160】 儘管基於螢光壽命分析之分析系統可具有某些益處，但可藉由容許其他檢測技術來增加藉由分析系統獲得之資訊量及/或檢測準確度。舉例而言，一些分析系統5-160可進一步經構形以基於螢光波長及/或螢光強度來辨別試樣之一或多種性質。

【0161】 再次參照圖5-7，根據一些實施例，可使用經構形以在激發螢光分子後對螢光發射事件進行時間分方格之光檢測器來區分不同螢光壽命。時間分方格可發生於光檢測器之單一電荷累積循環期間。電荷累積循環係讀出事件之間之間隔，在此期間光生成載流子累積於時間方格化光檢測器之方格中。藉由發射事件之時間分方格來測定螢光壽命之概念以圖形形式介紹於圖5-8中。在 t_1 之前即刻之時間 t_e 下，藉由短或超短光學脈衝來激發螢光分子或相同類型(例如對應於圖5-7之曲線B之類型)之螢光分子之系綜。對於較大分子系綜而言，發射強度可具有類似於曲線B之時間特徵，如圖5-8中所繪示。

【0162】 然而，對於單一分子或少量分子而言，在此實例中，螢光光子之發射係根據圖5-7中之曲線B之統計學來發生。時間方格化光檢測

器5-322可在離散時間方格(三個指示於圖5-8中)累積自發射事件生成之載流子，該等離散時間方格係針對螢光分子之激發時間來暫時解析)。在總結大量發射事件時，累積於時間方格中之載流子可近似於圖5-8中所展示之衰減強度曲線，且可使用分方格信號來區分不同螢光分子或螢光分子所處之不同環境。

【0163】時間方格化光檢測器之實例闡述於2015年8月7日提出申請且標題為「INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS」之美國專利申請案第14/821,656號中，該專利申請案以引用方式併入本文中。出於闡釋目的，時間方格化光檢測器之一非限制性實施例繪示於圖5-9A中。單一時間方格化光檢測器5-900可包括光子吸收/載流子生成區5-902、載流子行進/捕獲區5-906及載流子儲存區，該載流子儲存區具有一或多個可對應於時間方格之電荷載流子儲存區5-908a、5-908b、5-908c。載流子行進/捕獲區可藉由載流子傳輸通道5-907連結至電荷載流子儲存區。僅展示三個載流子儲存方格，但可存在更多或更少。在一些實施例中，單一時間方格化光檢測器5-900包含至少兩個電荷載流子儲存區。可存在連結至電荷載流子儲存區之讀出通道5-910。可藉由局部摻雜半導體及/或形成毗鄰絕緣區以提供照光檢測能力並限制載流子來形成光子吸收/載流子生成區5-902、載流子行進/捕獲區5-906、電荷載流子儲存區5-908a、5-908b、5-908c及讀出通道5-910。時間方格化光檢測器5-900可包含經形成與載流子行進/捕獲區5-906連結之汲極5-904。汲極5-904可經構形以在特定時間下丟棄電荷載流子。藉由以此方式去除光生成電荷載流子，可丟棄因應於激發光所產生之不期望電荷載流子。時間方格化光檢測器5-900可包含複數個形成於基板上之電極5-920、

5-922、5-932、5-934、5-936、5-940，該等電極經構形以在裝置中生成用於使電荷載流子傳輸穿過光檢測器之電場。複數個電極可確立電位梯度，從而電荷載流子朝向汲極5-904行進。

【0164】 在操作時，螢光光子可在不同時間下接收於光子吸收/載流子生成區5-902此且生成載流子。舉例而言，在大約時間 t_1 下，在光子吸收/載流子生成區5-902之消耗區中，三個螢光光子可生成三個載流子電子。裝置中之電場(因摻雜及/或自外部向電極5-920及5-922及視情況或替代地5-932、5-934、5-936施加偏壓)可使載流子移動至載流子行進/捕獲區5-906。在載流子行進/捕獲區中，行進距離轉換成在激發螢光分子之後之時間。在後續時間 t_5 下，另一螢光光子可接收於光子吸收/載流子生成區5-902中且生成額外載流子。此時，前三個載流子已行進至載流子行進/捕獲區5-906中毗鄰第二儲存方格5-908b之位置。在後續時間 t_7 下，可將電偏壓施加於電極5-932、5-934、5-936及電極5-940之間以將載流子自載流子行進/捕獲區5-906側向傳輸至儲存方格。前三個載流子然後可傳輸至第一方格5-908a並保留於其中，且隨後生成之載流子可傳輸至第三方格5-908c並保留於其中。在一些實施方案中，對應於每一儲存方格之時間間隔為亞奈秒時間標度，但較長時間規模可用於一些實施例中(例如在螢光團具有較長衰減時間之實施例中)。

【0165】 在光檢測器5-900之單一電荷累積循環期間，在激發事件(例如來自脈衝光學來源之激發脈衝)之後生成及時間分方格電荷載流子之過程可在單一激發脈衝之後發生一次或在多個激發脈衝之後重複多次。在完成電荷累積之後，可自儲存方格經由讀出通道5-910讀出載流子。舉例而言，可將適當偏壓序列施加至至少電極5-940及下游電極(未展示)以自

儲存方格5-908a、5-908b、5-908c去除載流子。

【0166】時間方格化光檢測器5-900可經構形以丟棄自激發光或其他不期望光之光子所產生之電荷載流子。可將在載流子行進/捕獲區5-906內產生一或多個電位障壁之時刻定時，從而由不期望光(包含激發光)產生之光生成載流子朝向汲極5-904行進且並不朝向電荷載流子儲存區5-908a、5-908b、5-908c行進。向電極(例如電極5-922)施加電壓以產生電位障壁之時刻可位於一定時間段之後，從而在該時間段期間生成之一些或所有電荷載流子朝向汲極5-904行進且並不引向電荷載流子儲存區5-908a、5-908b、5-908c。可將在該時間段之後生成之後續電荷載流子選擇性引導至電荷載流子儲存區5-908a、5-908b、5-908c。在一些實施例中，激發光係激發光脈衝，且時間方格化光檢測器5-900可經構形以丟棄在第一時間段中自激發光脈衝光子產生之至少一些電荷載流子。在第一時間段之後，時間方格化光檢測器5-900可在第二時間段中基於電荷載流子之產生時間將藉由入射光子產生之電荷載流子選擇性引導至一或多個各別電荷載流子儲存區。

【0167】在諸多激發事件之後，可讀出每一電子儲存方格中之累積信號以提供具有代表(例如)螢光發射衰減速率之相應方格之直方圖。此一過程圖解說明於圖5-10A及圖5-10B中。直方圖之方格可指示在激發試樣孔中之螢光團之後於每一時間間隔期間所檢測之諸多光子。在一些實施例中，方格信號將累積於大量激發脈衝後，如圖5-10A中所繪示。激發脈衝可出現於時間 t_{e1} 、 t_{e2} 、 t_{e3} ... t_{eN} 下，該等時間相隔脈衝間隔時間 T 。在電子儲存方格中之信號累積期間可向試樣孔施加 10^5 至 10^7 個激發脈衝。在一些實施例中，一個方格(方格0)可經構形以檢測使用每一光學脈衝遞送之

激發光之幅值，且用作參考信號(例如用以正規化數據)。

【0168】 在一些實施例中，時間方格化光檢測器可在光子吸收/載流子生成區中生成電荷載流子且將電荷載流子直接轉移至電荷載流子儲存區中之電荷載流子儲存方格。在該等實施例中，時間方格化光檢測器可不包含載流子行進/捕獲區。此一時間方格化光檢測器可稱為「直接分方格像素。」 時間方格化光檢測器(包含直接分方格像素)之實例闡述於2016年12月22日提出申請且標題為「INTEGRATED PHOTODETECTOR WITH DIRECT BINNING PIXEL」之美國專利申請案第62/438,051號中，該專利申請案以引用方式併入本文中。出於闡釋目的，時間方格化光檢測器之一非限制性實施例繪示於圖5-9B中。如圖5-9B中所展示，時間方格化光檢測器5-950包含光子吸收/載流子生成區5-952、電荷載流子儲存區5-958之方格及讀出電路5-960，該讀出電路來自電荷載流子儲存區5-958之方格讀出信號。電荷載流子轉移至之方格係基於光子在產生電荷載流子之光子吸收/載流子生成區5-952中之到達時間。圖5-9B展示在電荷載流子儲存區5-958中具有兩個方格(方格0及方格1)之時間方格化光檢測器之一實例。在一些情況下，方格0可聚集在觸發事件(例如激發光脈衝)後之一定時段中接收之電荷載流子，且方格1可聚集相對於觸發事件之後續時間段中所接收之電荷載流子。然而，電荷儲存區5-958可具有任一數量之方格，例如一個方格、三個方格、四個方格或更多個方格。時間方格化光檢測器5-950可包含電極5-953、5-955及5-956，該等電極可經構形以施加電壓，從而確立引導電荷載流子之電位梯度。時間方格化光檢測器5-950可包含抑制區5-965，該抑制區可用作汲極或進一步經構形以丟棄在光子吸收/載流子生成區5-952中所產生之電荷載流子。藉由抑制區5-965抑制電荷載流

子時之時間段可經定時以出現於觸發事件(例如激發光脈衝)期間。

【0169】 因激發光脈衝可在光子吸收/載流子生成區5-952中產生諸多不期望電荷載流子，故可在像素5-950中確立電位梯度以在抑制期期間將該等電荷載流子引導抑制區5-965。作為一實例，抑制區5-965可包含在其中將電子引導至電源電壓之高電位擴散區。抑制區5-965可包含使區域5-952直接電荷耦合至抑制區5-965之電極5-956。電極5-956之電壓可有所變化以在光子吸收/載流子生成區5-952中確立期望電位梯度。在抑制期期間，電極5-956之電壓可設定於將載流子自光子吸收/載流子生成區5-952汲取至電極5-956中並輸出為電源電壓之值。舉例而言，電極5-956之電壓可設定為正電壓以吸引電子，從而將該等電子自光子吸收/載流子生成區5-952汲取至抑制區5-965中。抑制區5-965可視為「側向抑制區」，此乃因其容許將載流子自區域5-952側向轉移至汲極。

【0170】 在抑制期後，可對光子吸收/載流子生成區5-952中所產生之光生成電荷載流子進行時間分方格。可基於到達時間將個別電荷載流子引導至方格中。為此，可在各別時間段中改變光子吸收/載流子生成區5-952與電荷載流子儲存區5-958之間之電位以確立電位梯度，從而將光生成電荷載流子引導至各別時間方格。舉例而言，在第一時間段期間，可降低由電極5-953形成之障壁5-962，且可自光子吸收/載流子生成區5-952至方格0確立電位梯度，從而將在此時段期間生成之載流子轉移至方格0。然後，在第二時間段期間，可降低由電極5-955形成之障壁5-964，且可自光子吸收/載流子生成區5-952至方格1確立電位梯度，從而將在此後續時段期間生成之載流子轉移至方格1。

【0171】 在一些實施方案中，平均而言，在激發事件後僅可自螢光

團發射單一光子，如圖5-10A中所繪示。在時間 t_{e1} 下之第一激發事件之後，時間 t_{f1} 下之發射光子可出現於第一時間間隔內，從而所得電子信號累積於第一電子儲存方格中(有助於方格1)。在時間 t_{e2} 下之後續激發事件中，時間 t_{f2} 下之發射光子可出現於第二時間間隔內，從而所得電子信號有助於方格2。

【0172】 在大量激發事件及信號累積之後，可讀出時間方格化光檢測器5-322之電子儲存方格以提供試樣孔之多值信號(例如兩個或更多個值之直方圖、N維向量等)。每一方格之信號值可取決於螢光團之衰減速率。舉例而言且再次參照圖5-8，具有衰減曲線B之螢光團之方格1對方格2信號比高於具有衰減曲線A之螢光團。可分析方格值且針對校準值及/或彼此比較以測定特定螢光團，此繼而鑑別試樣孔中連接至螢光團之核苷酸或核苷酸類似物(或所關注之任一其他分子或樣品)。

【0173】 為進一步有助於理解信號分析，舉例而言，累積之多方格值可繪示為直方圖，如圖5-10B中所繪示，或可記錄為N維空間中之向量或位置。可單獨實施校準實驗以獲取連接至4種核苷酸或核苷酸類似物之4不同螢光團之多值信號的校準值(例如校準直方圖)。作為一實例，校準直方圖可表示為圖5-11A (螢光標記與T核苷酸締合)、圖5-11B (螢光標記與A核苷酸締合)、圖5-11C (螢光標記與C核苷酸締合)及圖5-11D (螢光標記與G核苷酸締合)中所繪示一般。所量測多值信號(對應於圖5-10B之直方圖)與校準多值信號之對比可確定納入DNA生長鏈中之核苷酸或核苷酸類似物之屬性「T」(圖5-11A)。

【0174】 在一些實施方案中，可另外或替代地使用螢光強度來區分不同螢光團。舉例而言，一些螢光團可在顯著不同之強度下發射或具有顯

著激發機率差異(例如至少相差約35%)，即使其衰減速率可係類似的。藉由參照分方格信號(方格1-3)與所量測激發光方格0，可基於強度值來區分不同螢光團。

【0175】 在一些實施例中，不同數量之相同類型螢光團可連接至不同核苷酸或核苷酸類似物，從而可基於螢光團強度來鑑別核苷酸。舉例而言，兩個螢光團可連接至第一核苷酸(例如「C」)或核苷酸類似物且4個或更多個螢光團可連接至第二核苷酸(例如「T」)或核苷酸類似物。因螢光團數量不同，故可存在與不同核苷酸有關之不同激發及螢光團發射機率。舉例而言，「T」核苷酸或核苷酸類似物在信號累積間隔期間可存在較多發射事件，從而方格之表觀強度顯著高於「C」核苷酸或核苷酸類似物。

【0176】 發明者已認識到且瞭解，基於螢光團衰減速率及/或螢光團強度來區分核苷酸或任何其他生物或化學樣品使得能夠簡化儀器5-104中之光學激發及檢測系統。舉例而言，可使用單一波長來源(例如產生一種特徵波長之來源，而非多個來源或在多個不同特徵波長下操作之來源)來實施光學激發。另外，在檢測系統中可能無需區分波長之光學裝置及濾波器。同樣，每一試樣孔可使用單一光檢測器以檢測來自不同螢光團之發射。經簡化光學激發及檢測系統促進了自試樣孔至光檢測器之較短光學路徑，此可改良信號收集且/或容許像素在積體裝置中佔據較小覆蓋區域。

【0177】 片語「特徵波長」或「波長」用於係指有限輻射帶寬內之中心或主要波長(例如脈衝光學來源之20 nm帶寬輸出內之中心或峰波長)。在一些情形下，「特徵波長」或「波長」可用於係指一定來源之輻射輸出總帶寬內之峰波長。

【0178】 發明者已認識到且瞭解，發射波長在約560 nm至約900

nm範圍內之螢光團可提供擬藉由時間方格化光檢測器(其可使用CMOS製程製作於矽晶圓上)檢測之適當量螢光。該等螢光團可連接至所關注生物分子(例如核苷酸或核苷酸類似物)。可在基於矽之光檢測器中以高於較長波長螢光之反應性檢測到此波長範圍中之螢光發射。另外，此波長範圍中之螢光團及相關連接體可不干擾核苷酸或核苷酸類似物在DNA生長鏈中之納入。發明者亦已認識到且瞭解，可使用單一波長來源來以光學方式激發發射波長在約560 nm至約660 nm範圍內之螢光團。此範圍中之一實例性螢光團係Alexa Fluor 647，其可自Thermo Fisher Scientific Inc.，Waltham, Massachusetts獲得。發明者亦已認識到且瞭解，可需要較短波長(例如介於約500 nm與約650 nm之間)下之激發光來激發在介於約560 nm與約900 nm之間之波長下發射之螢光團。在一些實施例中，時間方格化光檢測器可(例如)藉由將其他材料(例如Ge)納入光檢測器主動區中來有效檢測來自試樣之較長波長發射。

【0179】 儘管使用發射單一特徵波長之激發源對DNA進行測序之前景可簡化一些光學系統，但其可對激發源提出技術上有挑戰性之要求，如上所述。舉例而言，發明者已認識到且瞭解，在上述檢測方案中，來自激發源之光學脈衝應迅速熄滅，從而激發光並不淹沒或干擾隨後檢測之螢光信號。在一些實施例中且再次參照圖5-5，可在波導5-315與時間方格化光檢測器5-322之間不存在波長濾波器。為避免激發光干擾後續信號收集，激發脈衝可能需要在約100 ps內自激發脈衝之峰將強度減小至少50 dB。在一些實施方案中，激發脈衝可能需要在約100 ps內自激發脈衝之峰將強度減小至少80 dB。發明者已認識到且瞭解，鎖模雷射可提供該快速關斷特性。然而，鎖模雷射可能難以以穩定鎖模狀態操作延長時間段。同樣，

因脈衝重複速率可能需要低於100 MHz以用於數據獲取目的，故鎖模雷射腔之長度可變得極長。該等較長長度不同於可納入可攜式桌上型儀器中之緊湊光學來源。另外，鎖模雷射必須在每一脈衝中提供適當能量(或高平均功率)以用於在低於660 nm之波長下激發螢光團，從而可使用積體光二極體平行檢測數千或甚至數百萬個試樣孔之螢光。發明者另外已認識到且瞭解，鎖模雷射之光束品質應較高(例如 M^2 值小於1.5)，從而可(例如)有效耦合至積體裝置5-102之光學耦合器及波導。當前，尚無具有以下特徵之商業可用之鎖模雷射系統：在重複速率50 MHz至200 MHz、波長500 nm至650 nm、平均功率250 mW至1 W下提供脈衝，且呈可納入可攜式桌上型儀器中且保持穩定延長時間段之緊湊模組之形式(例如佔據小於 0.1 ft^3 之體積)。

【0180】 在一些實施例中，可使用一或多種標記物標記試樣，且可藉由儀器辨別與標記物有關之發射。舉例而言，光檢測器可經構形以將來自發射光之光子轉化成電子以形成電信號，可使用該電信號來辨別取決於之來自特定標記物之發射光之壽命。藉由使用具有不同壽命之標記物來標記試樣，可基於藉由光檢測器檢測之所得電信號來鑑別特定試樣。

【0181】 試樣可含有多類分子且不同發光標記物可獨特地與一類分子締合。在激發期間或之後，發光標記物可發射發射光。可使用發射光之一或多種性質來鑑別試樣中之一或多類分子。用於區分分子類型之發射光性質可包含螢光壽命值、強度及/或發射波長。光檢測器可檢測光子(包含發射光之光子)，且提供指示該等性質中之一或多者之電信號。在一些實施例中，來自光檢測器之電信號可提供關於在一或多個時間間隔中之光子到達時間分佈之資訊。光子到達時間分佈可對應於在藉由激發源發射激發

光脈衝之後檢測到光子之時間。時間間隔值可對應於在該時間間隔期間檢測之光子數。多個時間間隔中之相對值可指示發射光之時間特性(例如壽命)。試樣分析可包含藉由比較分佈內兩個或更多個不同時間間隔之值來區分標記物。在一些實施例中，可藉由測定分佈中所有時間方格中之光子數來提供強度指示。

【0182】 IV. 總結

【0183】 已由此闡述本申請案之技術之若干態樣及實施例後，應瞭解，熟習此項技術者易於明瞭各種改變、修改及改良。該等改變、修改及改良意欲屬本申請案中所闡述技術之精神及範圍內。因此，應理解，前述實施例僅係以舉例方式呈現且在隨附申請專利範圍及其等效物之範圍內，可不同於所特定闡述來實踐發明性實施例。另外，若特徵、系統、物件、材料、套組及/或方法並不相互矛盾，則兩個或更多個該等特徵、系統、物件、材料、套組及/或方法之任一組合包含於本發明範圍內。

【0184】 同樣，如所闡述，一些態樣可體現為一或多種方法。作為方法之一部分實施之行動可以任一適宜方式排序。因此，實施例可經構築，其中以不同於所闡釋之次序實施行動，其可包含同時實施一些行動，即使在闡釋性實施例中展示為依序行動。

【0185】 本文所定義及使用之所有定義應理解為控制在辭典定義、以引用方式併入之文檔中之定義及/或所定義術語之普遍意義以內。

【0186】 除非明確指示為相反，否則如本文在說明書及在申請專利範圍中使用之不定冠詞「一(a及an)」應理解為意指「至少一個」。

【0187】 如本文在說明書及申請專利範圍中所用，片語「及/或」應理解為意指如此結合之要素中之「任一者或兩者」，亦即，在一些情形下

以結合方式存在且在其他情形下以分離方式存在之要素。

【0188】 如本文在說明書中及在申請專利範圍中所用，提及一或多個要素之清單之片語「至少一個」應理解為意指至少一個選自要素清單中之任一或多個要素之要素，但未必包含要素清單內特定列出之各自及每一要素中之至少一者，且不排除要素清單中要素之任何組合。此定義亦容許可視情況存在除片語「至少一個」所指之要素清單內特定鑑別之要素外之要素，不論與特定鑑別之彼等要素相關抑或不相關。

【0189】 在申請專利範圍以及在上文說明書中，所有過渡性片語(例如「包括」、「包含」、「攜載」、「具有」、「含有」、「涉及」、「固持」、「由……構成」及諸如此類)應理解為係開放式，亦即意指包含但不限於。過渡性片語「由……構成」及「基本上由……構成」分別應係封閉式或半封閉式過渡性片語。

【符號說明】

【0190】

- 1-102 積體裝置
- 1-106 金屬層
- 1-108 試樣孔
- 1-110 光檢測器
- 1-112 像素
- 1-201 耦合區
- 1-202 路由區
- 1-203 像素區
- 1-216 光柵耦合器

- 1-220 波導
- 1-230 光子結構
- 1-240 金屬層
- 2-108 試樣孔
- 2-110 高折射率材料
- 2-112 低折射率材料
- 2-114 空間濾波器
- 2-116 開口
- 2-220 波導
- 3-108 試樣孔
- 3-110 光檢測器
- 3-220 波導
- 3-230 偏振濾波器
- 4-102 積體裝置
- 4-112 像素
- 4-202 第一層
- 4-204 第二層
- 4-206 第三層
- 4-208 第四層
- 4-210 光學透明材料
- 4-230 光譜濾波器
- 4-232 第二空間濾波器
- 4-234 第一空間濾波器

- 4-240 開口
- 4-240b 開口
- 4-240c 開口
- 4-240d 開口
- 4-240e 開口
- 4-240f 開口
- 4-242 開口
- 4-402 積體裝置
- 4-702 積體裝置
- 4-704 垂直吸收側壁
- 4-802 基板
- 4-804 溝槽
- 4-806 介電材料
- 4-808 介電材料
- 4-904 垂直吸收側壁
- 4-906 高折射率材料區
- 5-100 系統
- 5-102 積體裝置
- 5-104 儀器
- 5-106 激發源
- 5-108 試樣孔
- 5-110 光檢測器
- 5-112 像素

- 5-122 光學脈衝
- 5-140 複數個組件
- 5-160 分析系統
- 5-252 輸出光學脈衝
- 5-255 光學系統
- 5-258 鎖模雷射模組
- 5-305 半導體基板
- 5-310 光柵耦合器
- 5-312 光學波導
- 5-315 錐形部分
- 5-317 第二光柵耦合器
- 5-320 象限檢測器
- 5-322 時間方格化光檢測器
- 5-324 積體光二極體
- 5-330 試樣孔
- 5-340 槽座
- 5-350 金屬塗層及/或多層塗層
- 5-410 環繞介質
- 5-412 漸逝光場
- 5-512 DNA生長鏈
- 5-520 聚合酶
- 5-540 金屬化層
- 5-610 經標記核苷酸及/或核苷酸類似物
- 5-620 連接體

- 5-630 螢光團
- 5-900 時間方格化光檢測器
- 5-902 光子吸收/載流子生成區
- 5-904 汲極
- 5-906 載流子行進/捕獲區
- 5-907 載流子傳輸通道
- 5-908a 電荷載流子儲存區/儲存方格/第一方格
- 5-908b 電荷載流子儲存區/儲存方格/第二儲存方格
- 5-908c 電荷載流子儲存區/儲存方格/第三方格
- 5-910 讀出通道
- 5-920 電極
- 5-922 電極
- 5-932 電極
- 5-934 電極
- 5-936 電極
- 5-940 電極
- 5-950 時間方格化光檢測器/像素
- 5-952 光子吸收/載流子生成區
- 5-953 電極
- 5-955 電極
- 5-956 電極
- 5-958 電荷載流子儲存區
- 5-960 讀出電路

5-962	障壁
5-964	障壁
5-965	抑制區
d	距離
p	間距
T	厚度/脈衝間隔
w	寬度
Y	方向
Z	方向

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種積體裝置，其包括：

複數個試樣孔，其配置於該積體裝置之第一層上，其中該複數個試樣孔之個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光；

至少一個經構形以使激發光耦合至該複數個試樣孔之一部分之波導；

複數個光檢測器，其配置於該積體裝置之第二層上且經定位以接收自該複數個試樣孔發射之發射光之光子，其中該複數個試樣孔之個別試樣孔與該複數個光檢測器之至少一個光檢測器對準；及

至少一個光子結構，其定位於個別試樣孔與其各別至少一個光檢測器之間，該至少一個光子結構經構形以相對於該發射光衰減該激發光，其中由該至少一個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子且該至少一個光子結構配置於該至少一個波導與該第二層之間，且其中該至少一個光子結構具有至少一個在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準之開口。

【第2項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個波導之第一波導經定位以與該部分試樣孔之第一試樣孔及該複數個光檢測器之第一光檢測器沿共軸重疊，其中該至少一個光子結構沿該共軸定位於該第一波導與該第一光檢測器之間。

【第3項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含至少一個具有至少一個開口之空間濾波器，該開口與該複數個試樣孔之至少一部分重疊，及至少一個經構形以阻斷該激發光之至少一部分之透射之金屬層。

【第4項】

如請求項3之積體裝置，其中該積體裝置進一步包括含有該至少一個金屬層之電路，其中該電路電耦合至該複數個光檢測器之至少一個光檢測器。

【第5項】

如請求項3之積體裝置，其中該至少一個空間濾波器包含經定位鄰近該複數個試樣孔之第一空間濾波器及經定位鄰近該複數個光檢測器之第二空間濾波器，其中該第一空間濾波器含有具有第一尺寸之開口且該第二空間濾波器含有具有第二尺寸之開口，該第一尺寸大於該第二尺寸。

【第6項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含至少一個光譜濾波器，其中該至少一個光譜濾波器定位於第一空間濾波器與第二空間濾波器之間且經構形以高於第二範圍波長之量透射第一範圍波長，其中該第一波長範圍包含該發射光之至少一個特徵波長且該第二波長範圍包含該激發光之至少一個特徵波長。

【第7項】

如請求項6之積體裝置，其中該至少一個光譜濾波器包含複數個具有低折射率材料之低折射率層及複數個具有高折射率材料之高折射率層之交替層。

【第8項】

如請求項6之積體裝置，其中該積體裝置進一步包含經構形以接收激發光光束且使激發光光學耦合至該積體裝置之波導之激發源耦合區，其中該至少一個光譜濾波器與該激發源耦合區重疊。

【第9項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含至少一個經構形以衰減橫向電(TE)偏振光之光之透射之偏振濾波器。

【第10項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含至少一個空間濾波器及垂直側壁，該等垂直側壁定位於該至少一個空間濾波器與該複數個光檢測器之至少一部分之間。

【第11項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含第一空間濾波器、第二空間濾波器及定位於該第一空間濾波器與該第二空間濾波器之間之垂直側壁。

【第12項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含空間濾波器，且其中該積體裝置進一步包括具有定位於該空間濾波器與該複數個光檢測器之至少一個光檢測器之間之第一介電材料的區域；及具有定位於該空間濾波器及與該至少一個光檢測器重疊之試樣孔之間之第二介電材料的區域，其中該第一介電材料之折射率高於該第二介電材料。

【第13項】

如請求項1之積體裝置，其中該至少一個光子結構包含至少一個空間濾波器，其中該空間濾波器具有複數個開口，該複數個開口的每個開口與

該複數個試樣孔之各別試樣孔重疊並具有大於其各別試樣孔尺寸之尺寸。

【第14項】

如請求項13之積體裝置，其中該複數個開口的每個開口的尺寸大於其各別式樣孔之底部表面之尺寸，或

該複數個開口的每個開口的面積大於其各別式樣孔之底部表面之面積。

【第15項】

如請求項1之積體裝置，其進一步包含至少一個配置於該第一層及該至少一個光子結構之間之波導。

【第16項】

一種用於分析試樣之系統，其包括：

如請求項1至15中任一項之積體裝置；及

包括以下之儀器：

激發源，其經構形以發射激發光脈衝；及

至少一個對準組件，其經構形以使激發光光束與該積體裝置對準，從而使激發光耦合至該積體裝置之至少一個波導。

【第17項】

一種形成積體裝置之方法，其包括：

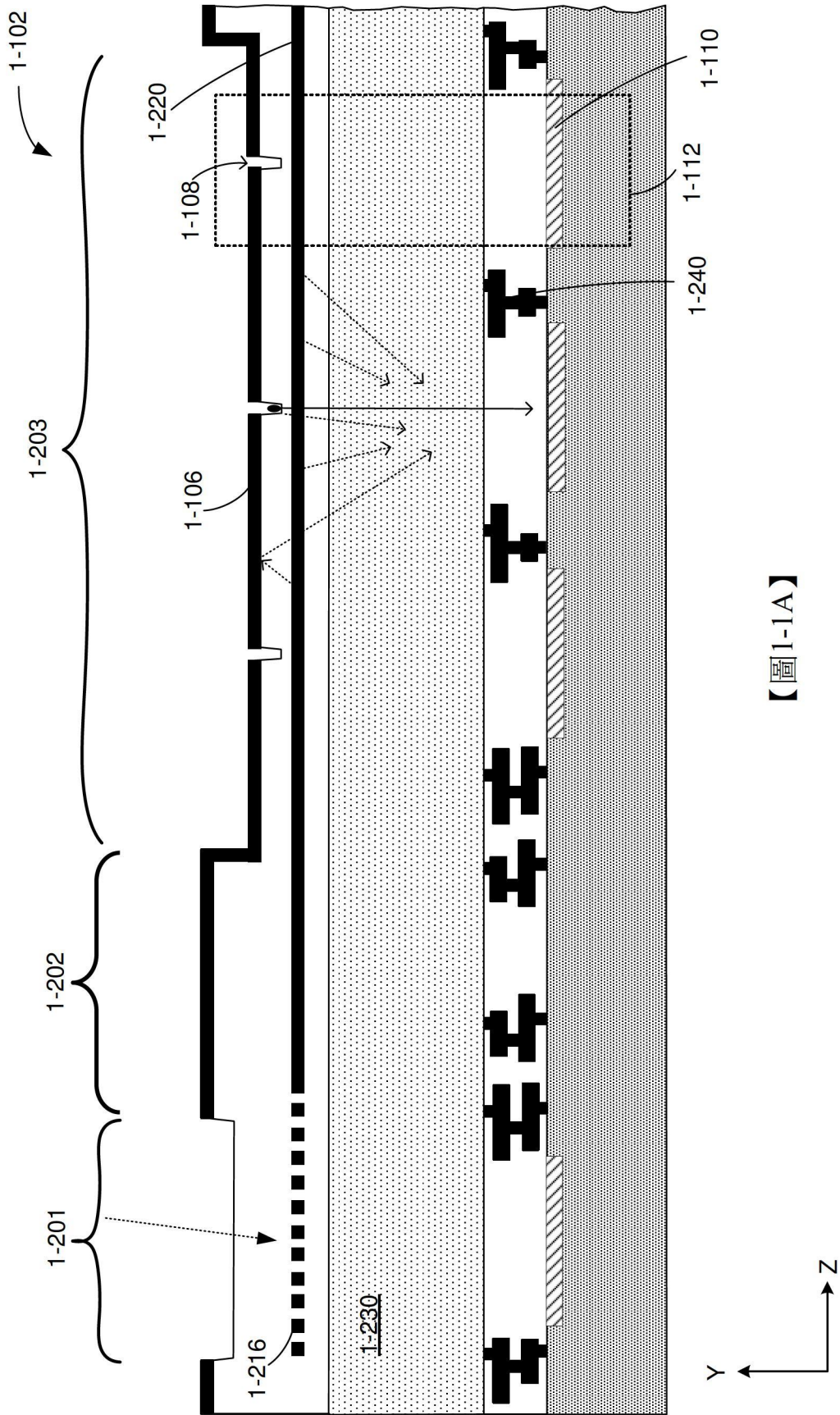
形成複數個配置於該積體裝置之第一層上之試樣孔，其中該複數個試樣孔之個別試樣孔經構形以接收經至少一種螢光標記物標記之試樣，該至少一種螢光標記物經構形以因應於激發光發射發射光；

形成至少一個經構形以使激發光耦合至該複數個試樣孔之一部分之波導；

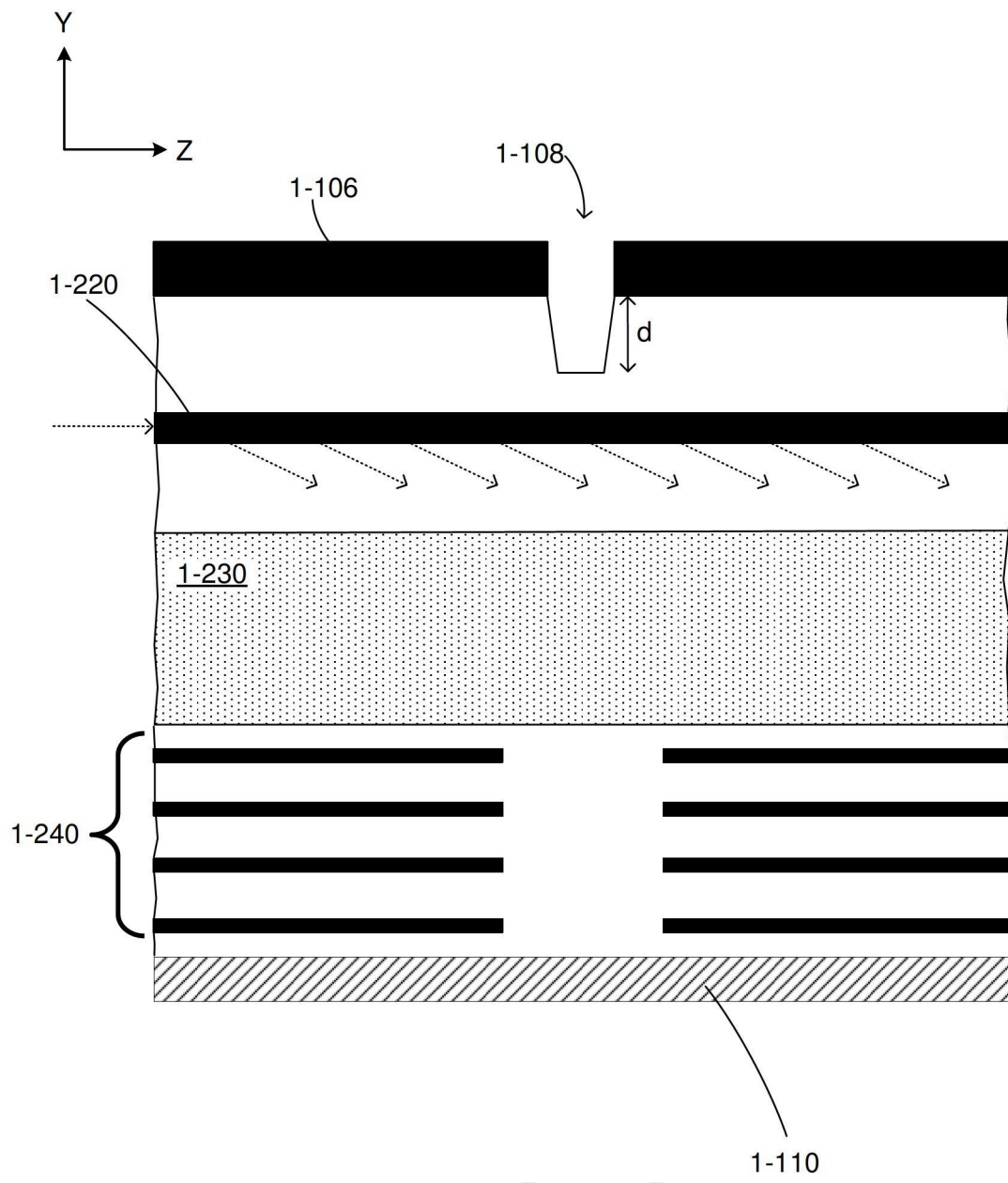
形成複數個配置於該積體裝置之第二層上且經定位以接收自該複數個試樣孔發射之發射光之光子的光檢測器，其中該複數個試樣孔之個別試樣孔與該複數個光檢測器之至少一個光檢測器對準；及

形成至少一個經定位以在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準之光子結構，該至少一個光子結構經構形以相對於該發射光衰減該激發光，其中由該至少一個光檢測器生成之信號指示檢測到發射光之光子，其中該至少一個光子結構配置於該至少一個波導與該第二層之間，且其中該至少一個光子結構具有至少一個在共軸上與個別試樣孔及其各別至少一個光檢測器對準之開口。

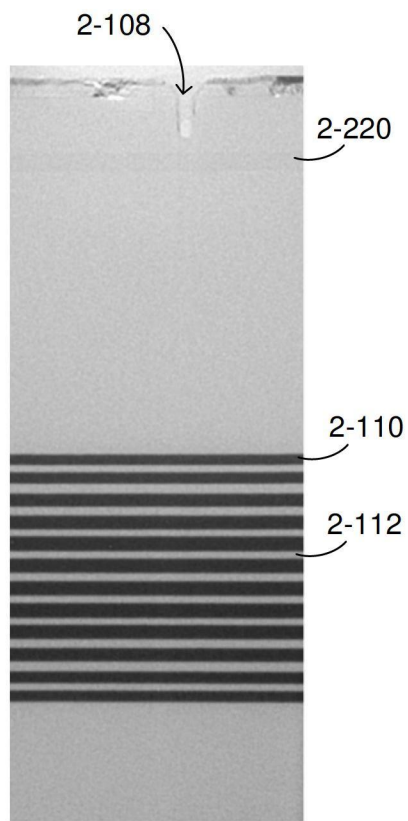
【發明圖式】



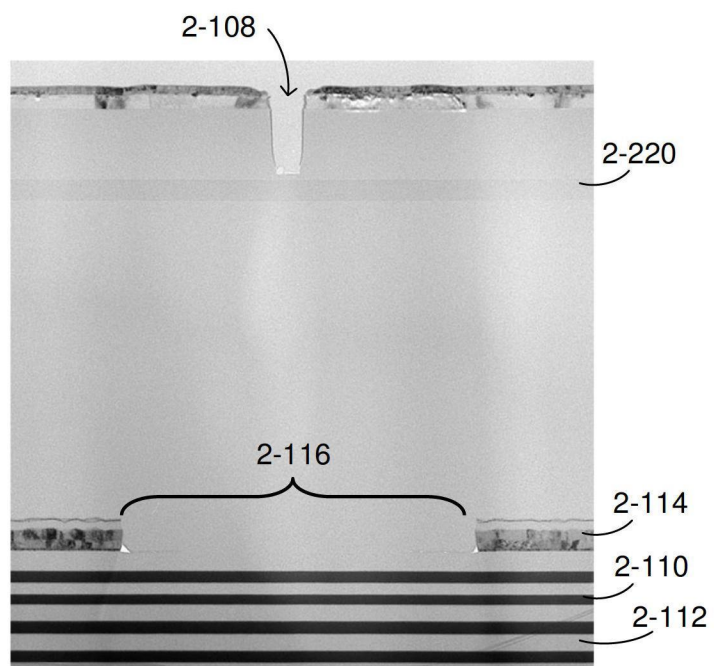
【圖1-1A】



【圖1-1B】

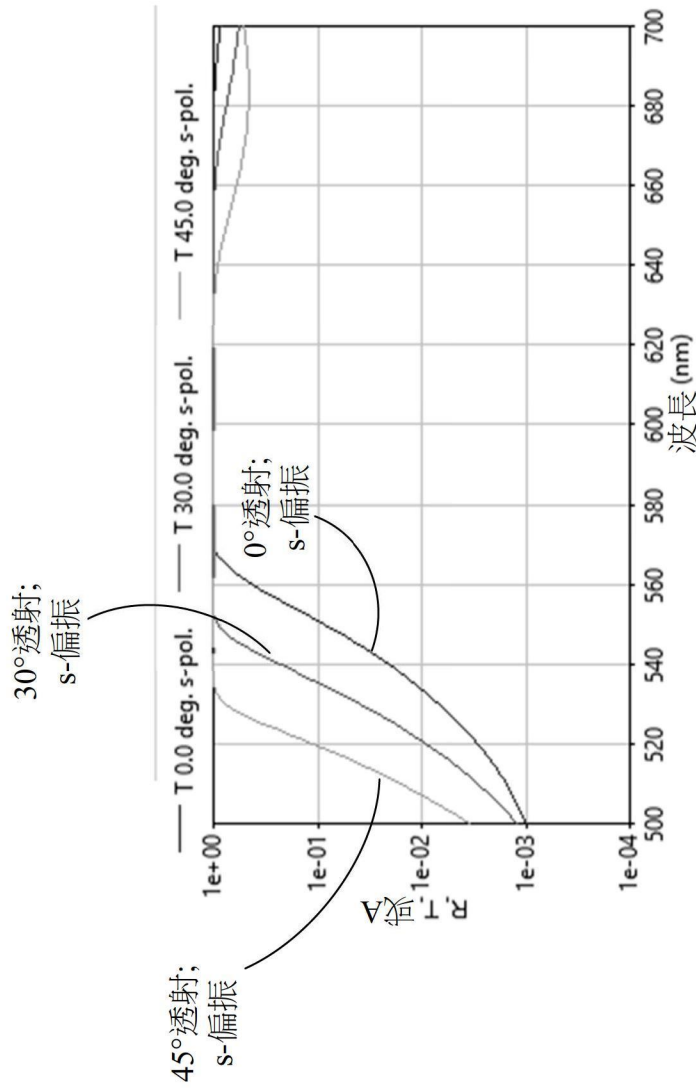


【圖2-1A】



【圖2-1B】

	材料	厚度 (nm)	折射率
1	Ta2O5	59.274	2.1470
2	SiO2	59.354	1.4864
3	Ta2O5	47.566	2.1470
4	SiO2	82.305	1.4864
5	Ta2O5	63.170	2.1470
6	SiO2	84.709	1.4864
7	Ta2O5	62.764	2.1470
8	SiO2	69.569	1.4864
9	Ta2O5	59.040	2.1470
10	SiO2	71.175	1.4864
11	Ta2O5	65.514	2.1470
12	SiO2	82.895	1.4864
13	Ta2O5	65.171	2.1470
14	SiO2	78.040	1.4864
15	Ta2O5	61.186	2.1470
16	SiO2	62.900	1.4864
17	Ta2O5	61.279	2.1470
18	SiO2	82.861	1.4864
19	Ta2O5	64.271	2.1470
20	SiO2	88.127	1.4864
21	Ta2O5	61.653	2.1470
22	SiO2	54.728	1.4864
23	Ta2O5	43.201	2.1470

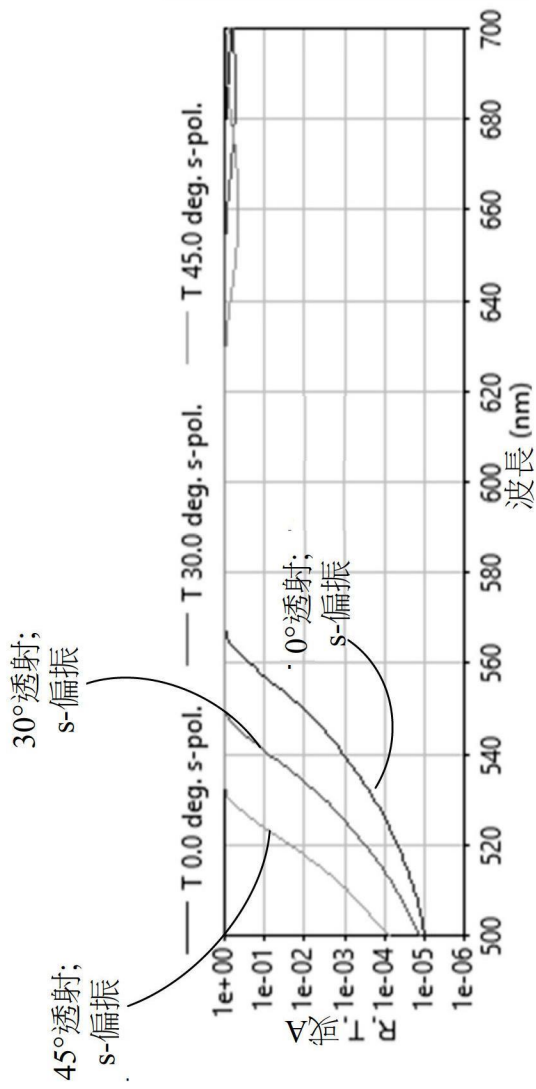


【圖2-2B】

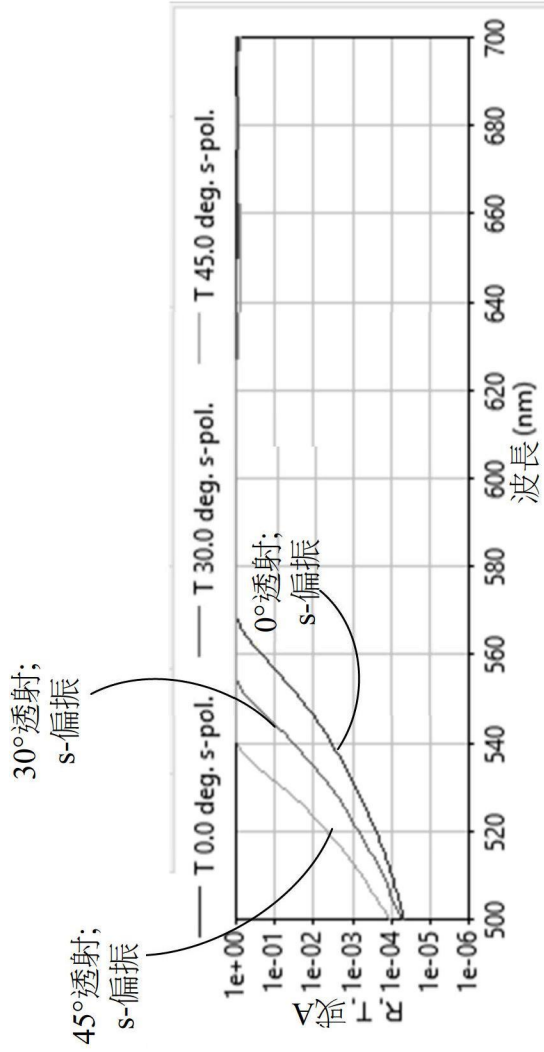
【圖2-2A】

材料	厚度 (nm)	折射率
1 Ta2O5	51.999	2.1470
2 SiO2	44.652	1.4864
3 Ta2O5	66.153	2.1470
4 SiO2	67.139	1.4864
5 Ta2O5	62.924	2.1470
6 SiO2	83.212	1.4864
7 Ta2O5	59.888	2.1470
8 SiO2	74.127	1.4864
9 Ta2O5	55.266	2.1470
10 SiO2	79.927	1.4864
11 Ta2O5	59.916	2.1470
12 SiO2	87.657	1.4864
13 Ta2O5	59.863	2.1470
14 SiO2	85.505	1.4864
15 Ta2O5	54.872	2.1470
16 SiO2	80.813	1.4864
17 Ta2O5	54.850	2.1470
18 SiO2	85.685	1.4864
19 Ta2O5	59.595	2.1470
20 SiO2	88.682	1.4864
21 Ta2O5	60.295	2.1470
22 SiO2	81.652	1.4864
23 Ta2O5	57.196	2.1470
24 SiO2	71.303	1.4864
25 Ta2O5	62.348	2.1470
26 SiO2	77.027	1.4864
27 Ta2O5	70.593	2.1470
28 SiO2	78.038	1.4864
29 Ta2O5	67.413	2.1470
30 SiO2	61.810	1.4864
31 Ta2O5	55.030	2.1470
32 SiO2	78.447	1.4864
33 Ta2O5	60.988	2.1470
34 SiO2	100.164	1.4864
35 Ta2O5	57.054	2.1470
36 SiO2	66.573	1.4864
37 Ta2O5	30.003	2.1470

【圖2-3A】



【圖2-3B】



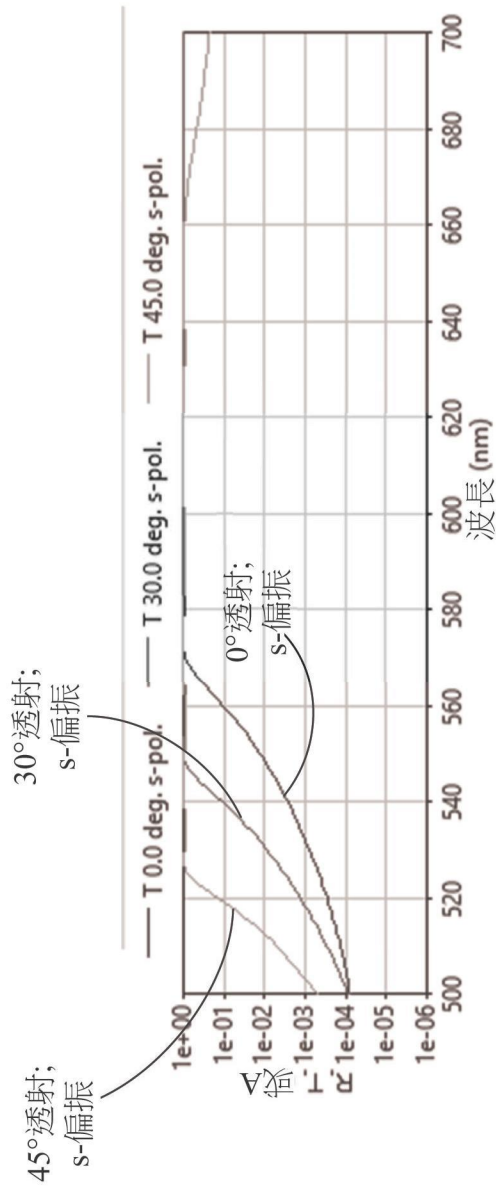
【圖2-4B】

材料	厚度 (nm)	折射率	
1	TiO2	48.867	2.3611
2	SiO2	52.535	1.4864
3	TiO2	50.239	2.3611
4	SiO2	78.014	1.4864
5	TiO2	56.154	2.3611
6	SiO2	76.306	1.4864
7	TiO2	53.028	2.3611
8	SiO2	71.589	1.4864
9	TiO2	56.162	2.3611
10	SiO2	73.475	1.4864
11	TiO2	56.841	2.3611
12	SiO2	73.262	1.4864
13	TiO2	55.617	2.3611
14	SiO2	74.310	1.4864
15	TiO2	56.545	2.3611
16	SiO2	75.396	1.4864
17	TiO2	57.061	2.3611
18	SiO2	68.496	1.4864
19	TiO2	53.818	2.3611
20	SiO2	73.232	1.4864
21	TiO2	55.665	2.3611
22	SiO2	84.259	1.4864
23	TiO2	56.095	2.3611
24	SiO2	59.851	1.4864
25	TiO2	33.926	2.3611

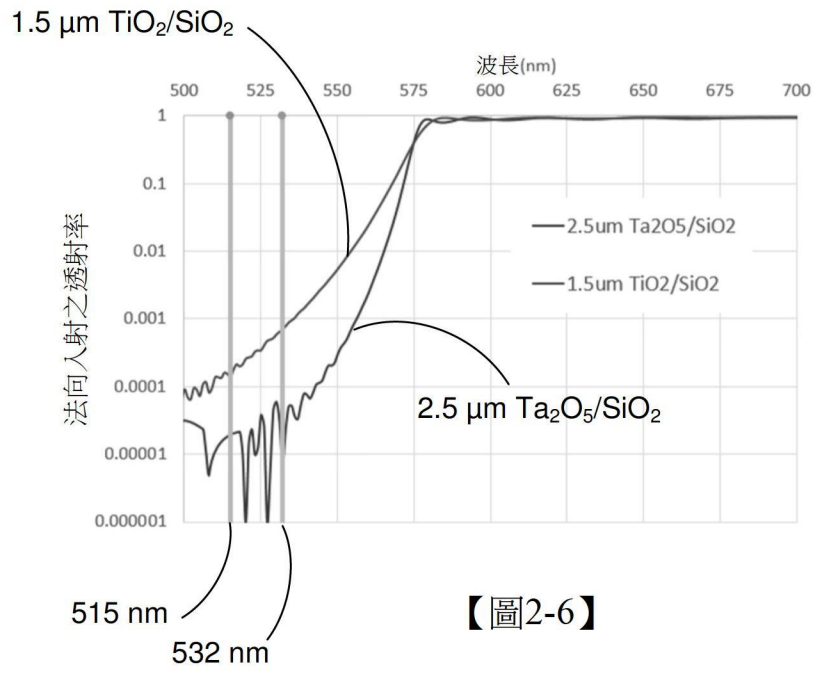
【圖2-4A】

	材料	厚度 (nm)	折射率
1	TiO ₂ x	54.279	2.7555
2	SiO ₂	31.139	1.4931
3	TiO ₂ x	52.005	2.7555
4	SiO ₂	72.099	1.4931
5	TiO ₂ x	61.185	2.7555
6	SiO ₂	42.571	1.4931
7	TiO ₂ x	62.915	2.7555
8	SiO ₂	39.405	1.4931
9	TiO ₂ x	62.388	2.7555
10	SiO ₂	72.649	1.4931
11	TiO ₂ x	63.924	2.7555
12	SiO ₂	23.617	1.4931
13	TiO ₂ x	63.924	2.7555
14	SiO ₂	72.649	1.4931
15	TiO ₂ x	62.388	2.7555
16	SiO ₂	39.405	1.4931
17	TiO ₂ x	62.915	2.7555
18	SiO ₂	42.570	1.4931
19	TiO ₂ x	61.185	2.7555
20	SiO ₂	72.098	1.4931
21	TiO ₂ x	52.005	2.7555
22	SiO ₂	31.138	1.4931
23	TiO ₂ x	54.278	2.7555

【圖2-5A】



【圖2-5B】

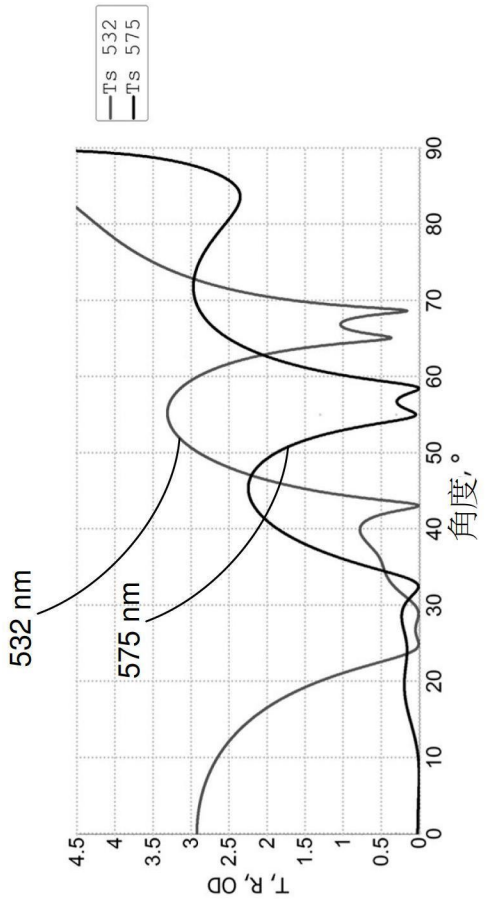


【圖2-6】

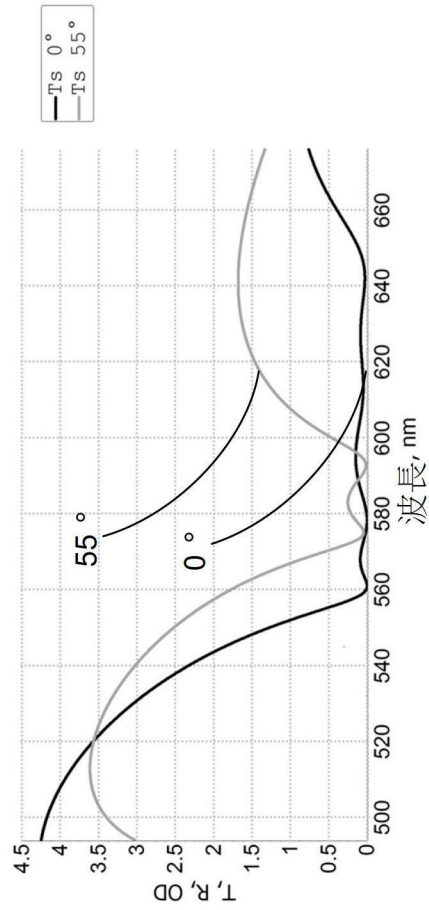
#	物理厚度
1	58.756
2	257.806
3	49.265
4	63.359
5	54.079
6	83.69
7	57.456
8	242.438
9	56.22
10	93.409
11	54.05
12	95.754
13	29.485
14	91.392
15	48.503
16	84.762
17	48.991
18	82.036
19	53.215
20	252.033
21	51.358
22	78.926
23	51.435

Nb_2O_5 (layers 1-4)
 SiO_2 (layers 5-23)

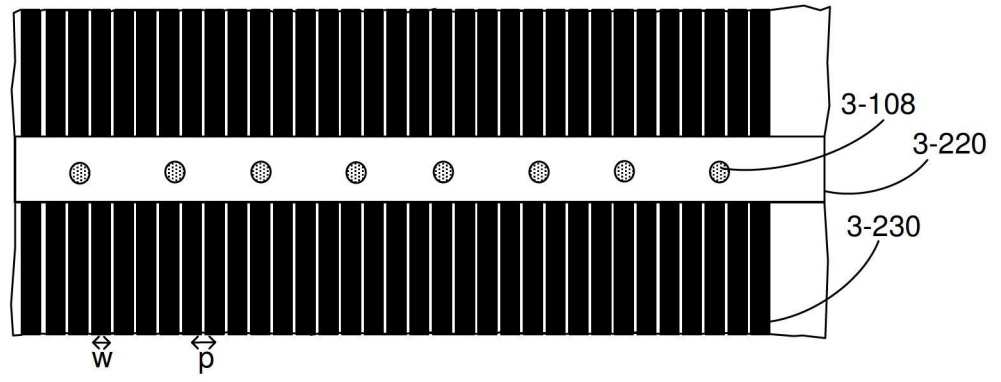
【圖2-7A】



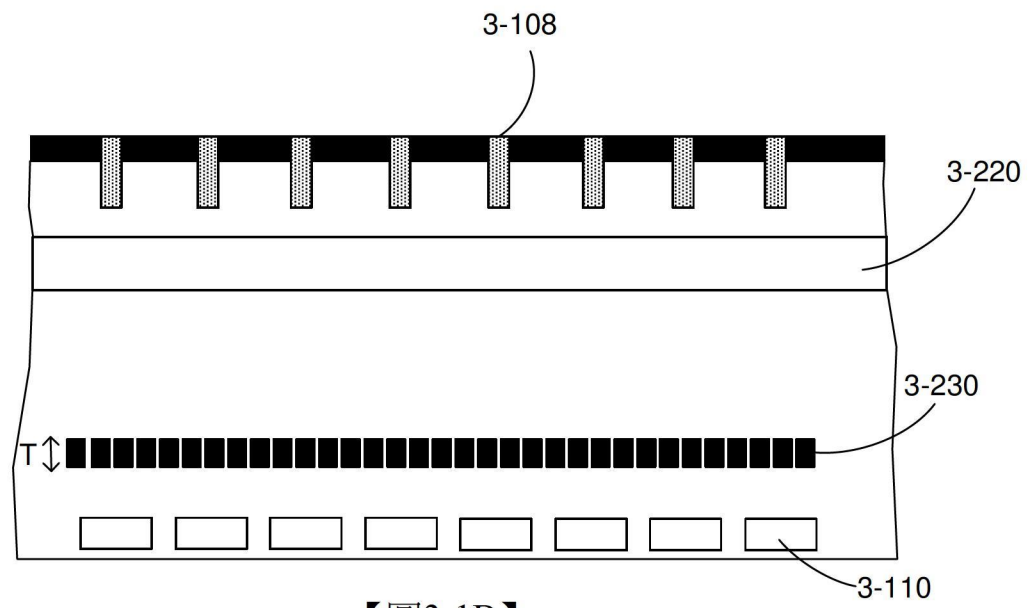
【圖2-7B】



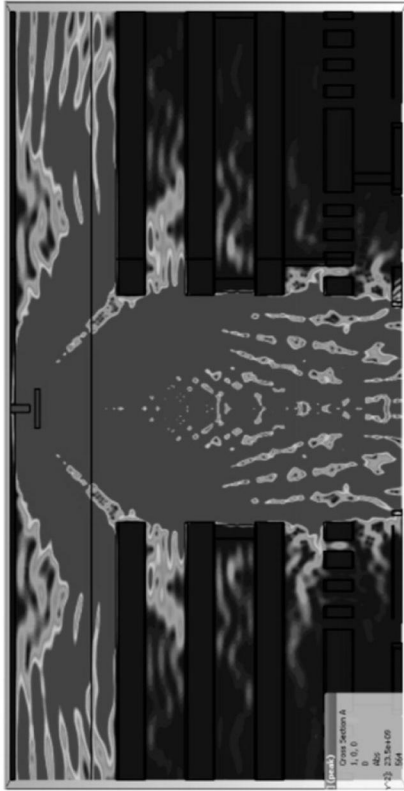
【圖2-7C】



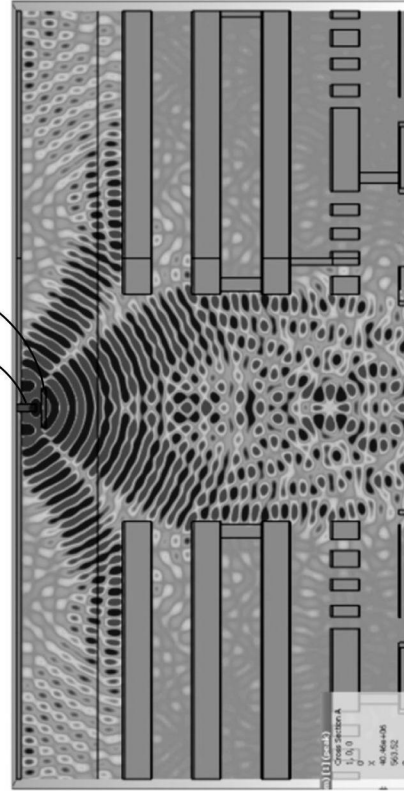
【圖3-1A】



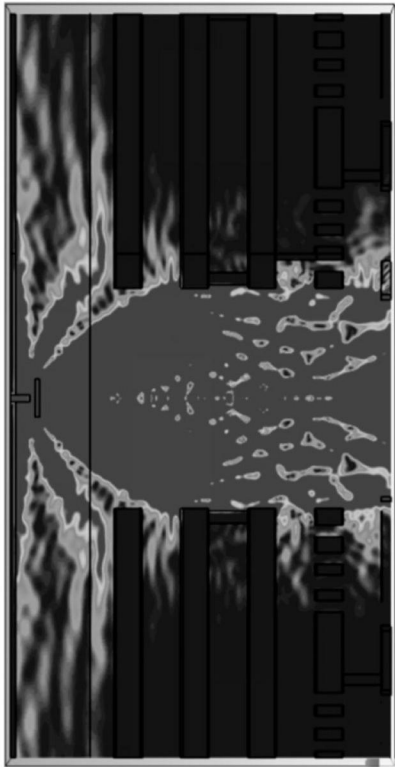
【圖3-1B】



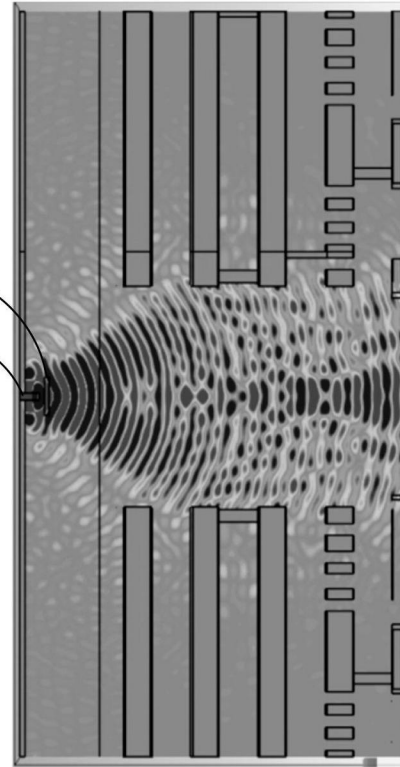
【圖3-2C】



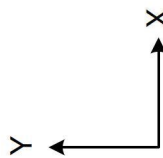
【圖3-2D】

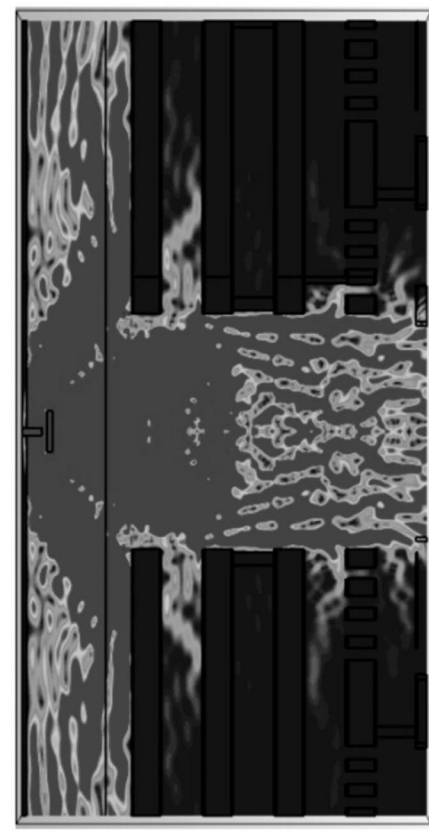


【圖3-2A】

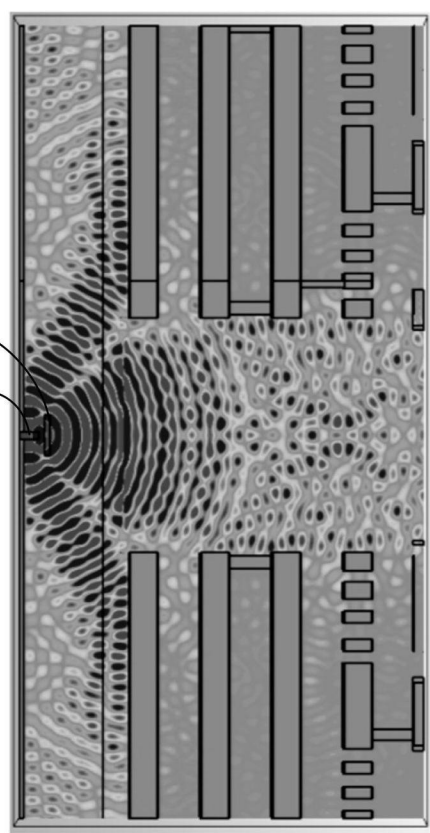


【圖3-2B】

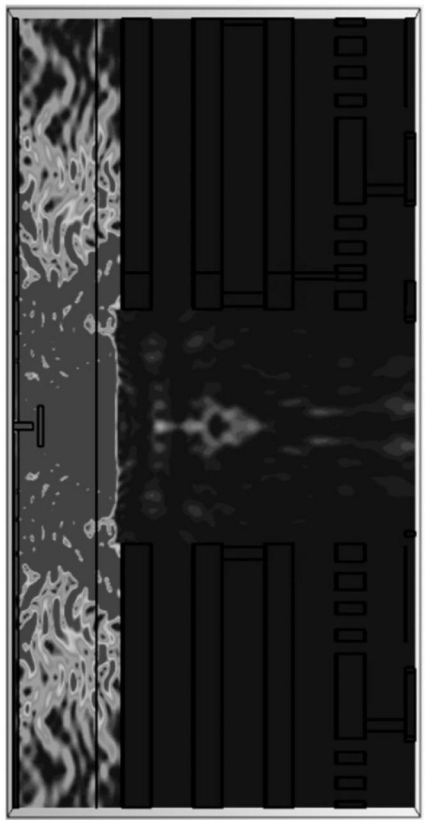




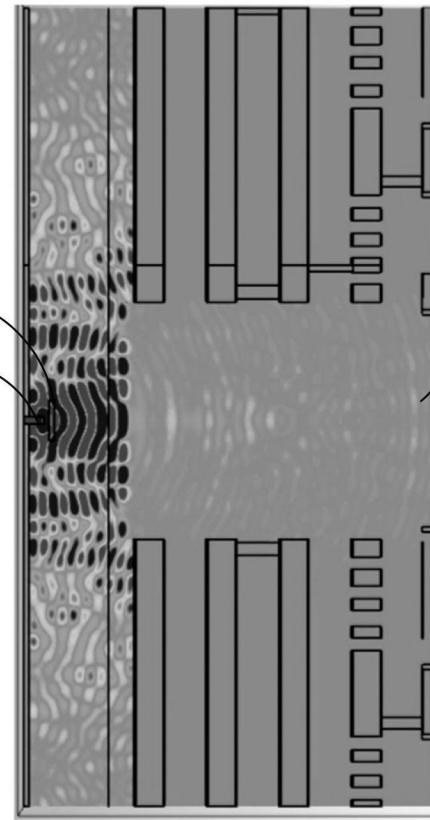
【圖3-3C】



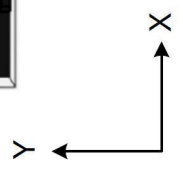
【圖3-3D】

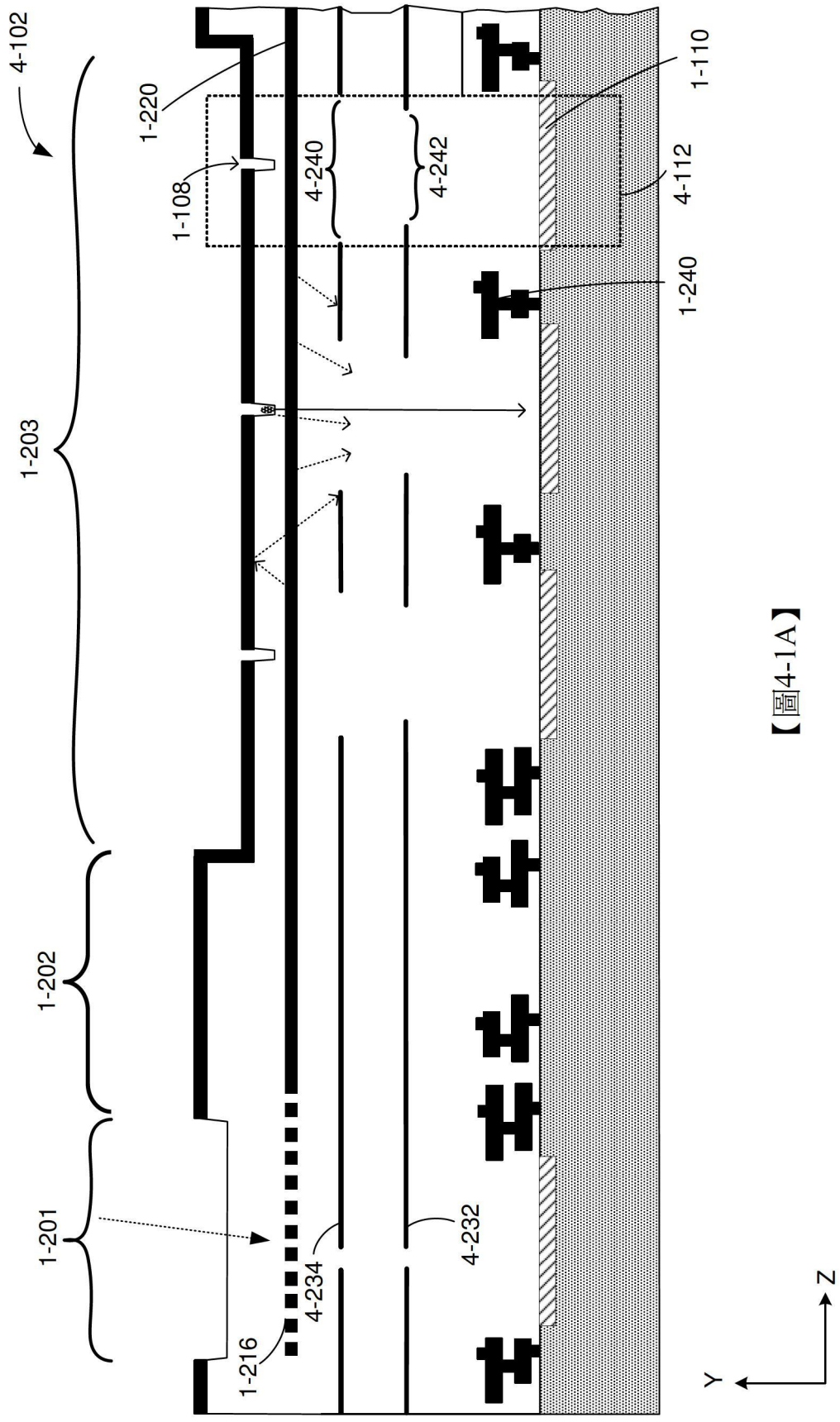


【圖3-3A】

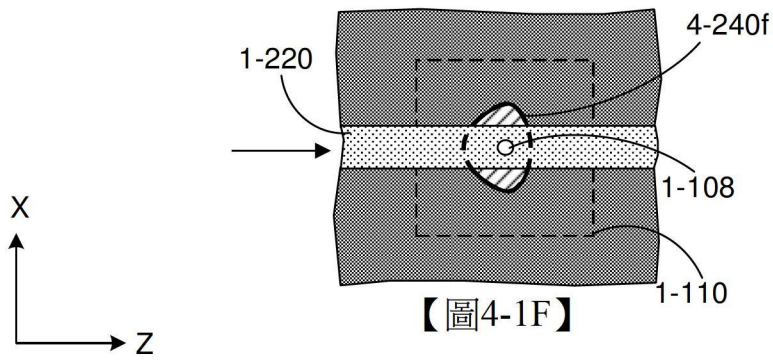
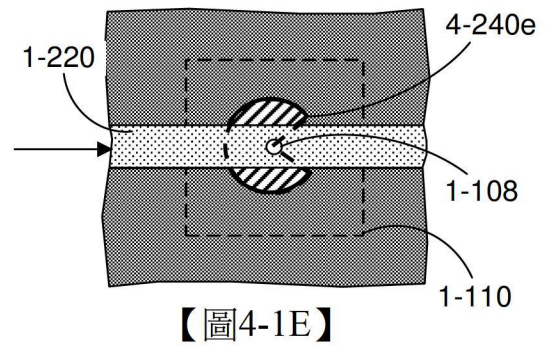
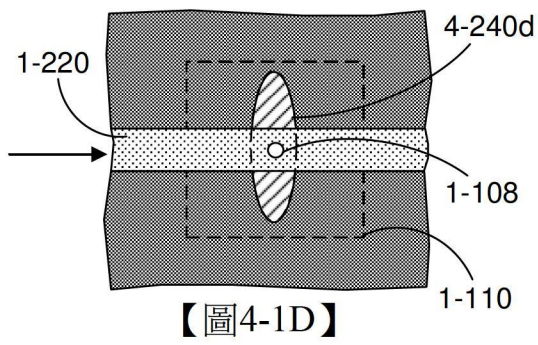
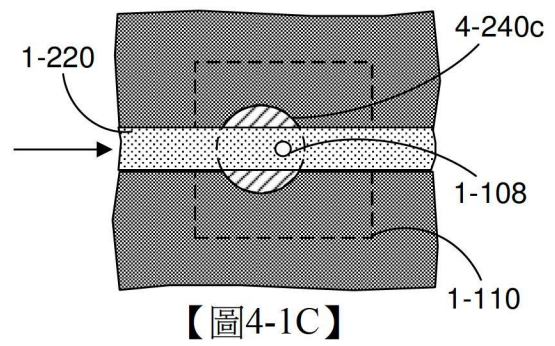
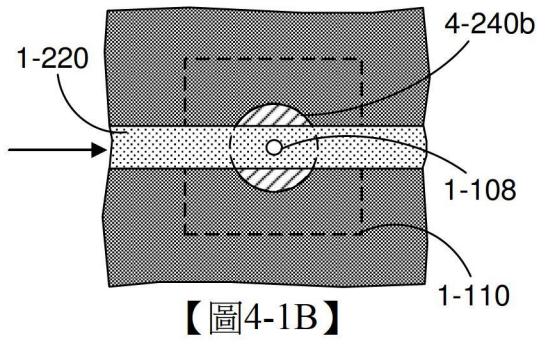


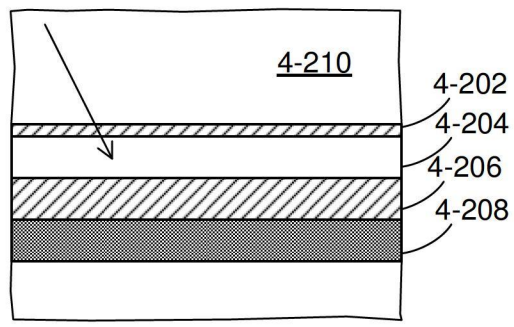
【圖3-3B】



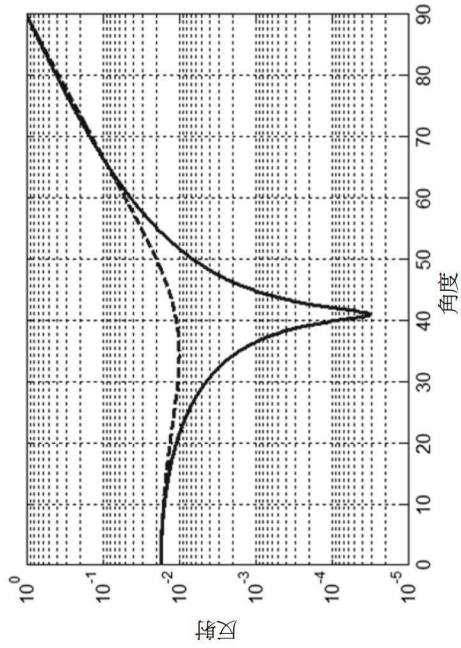


【圖4-1A】

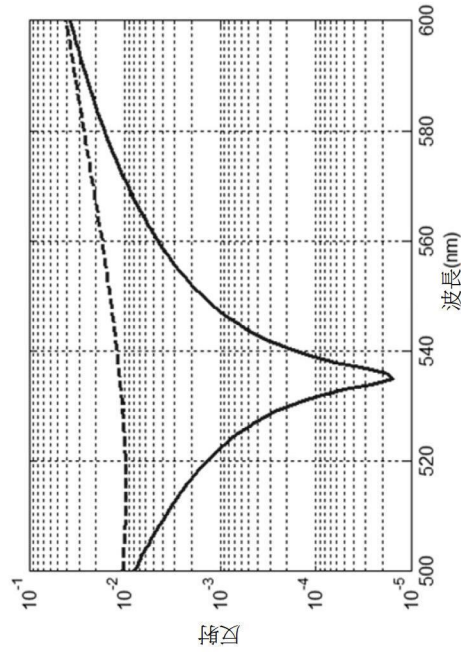




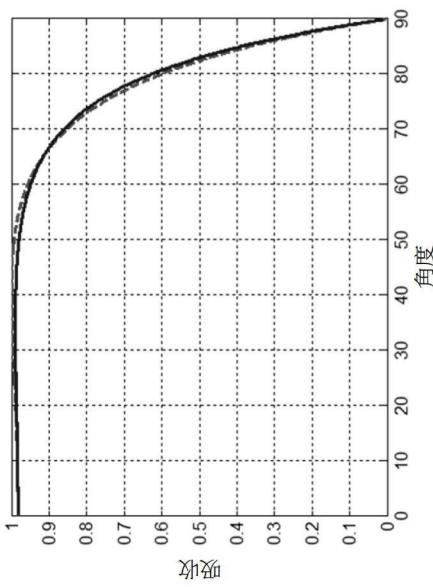
【圖4-2】



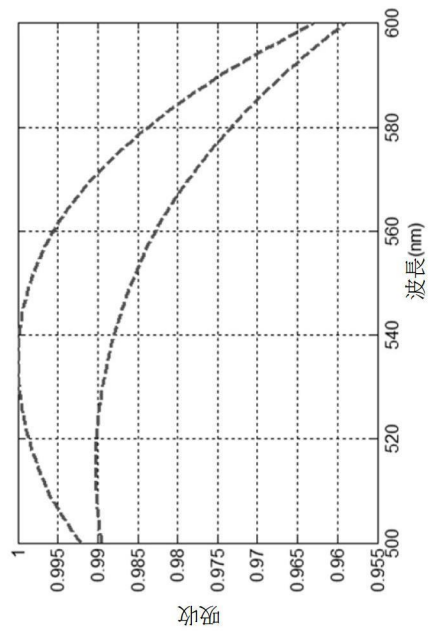
【圖4-3C】



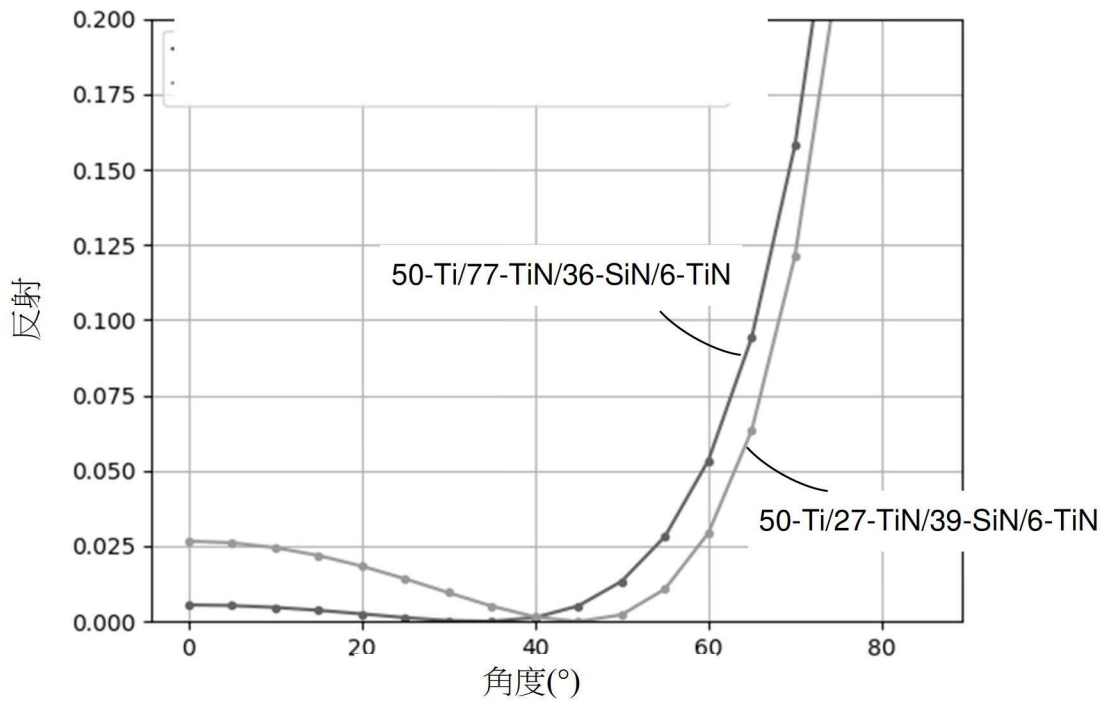
【圖4-3D】



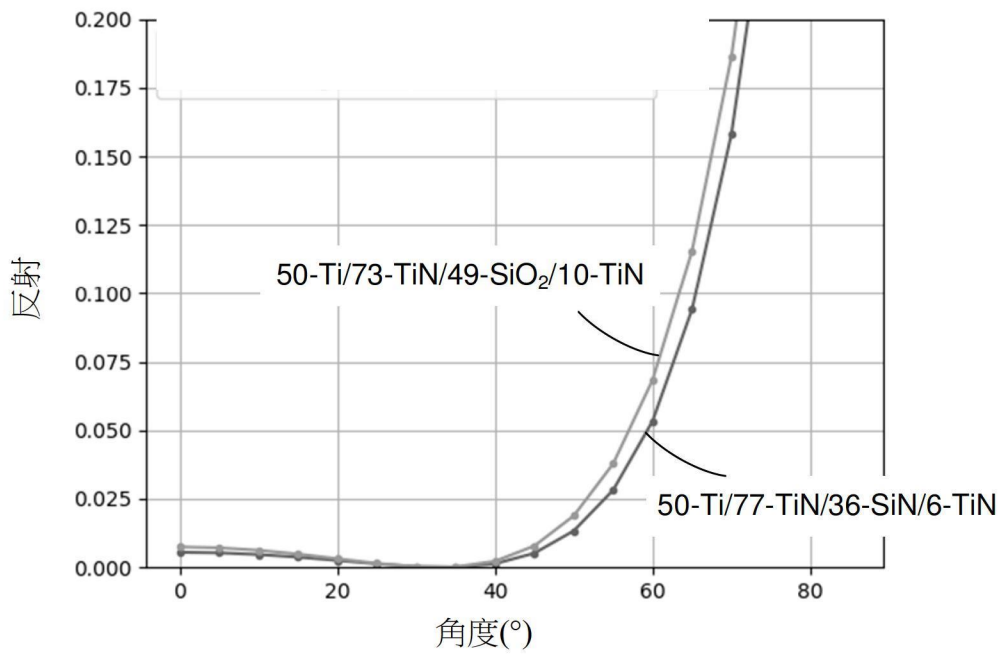
【圖4-3A】



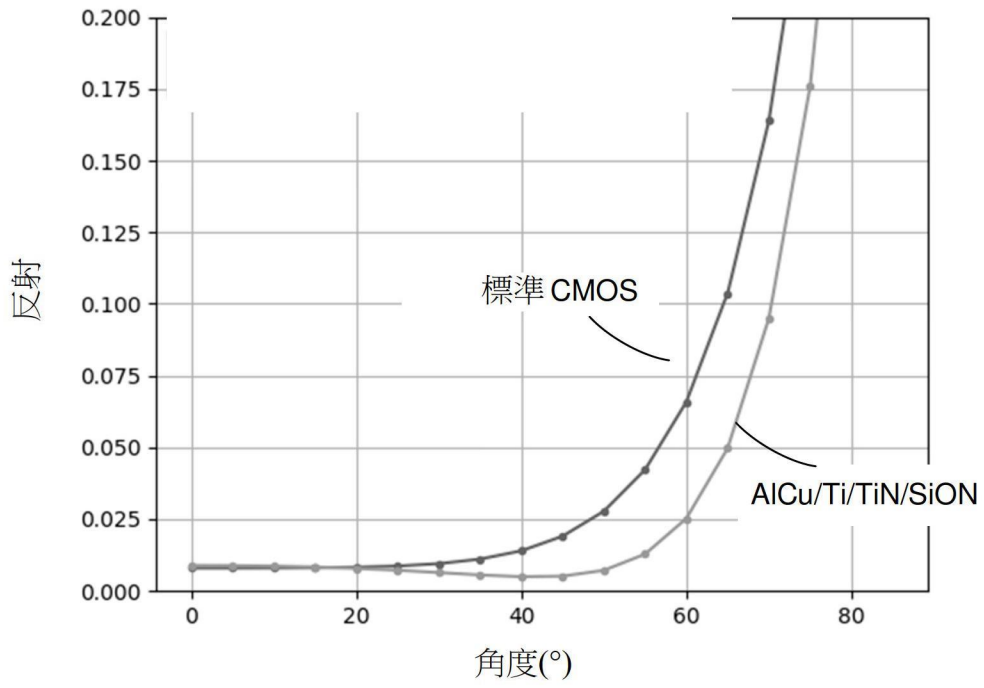
【圖4-3B】



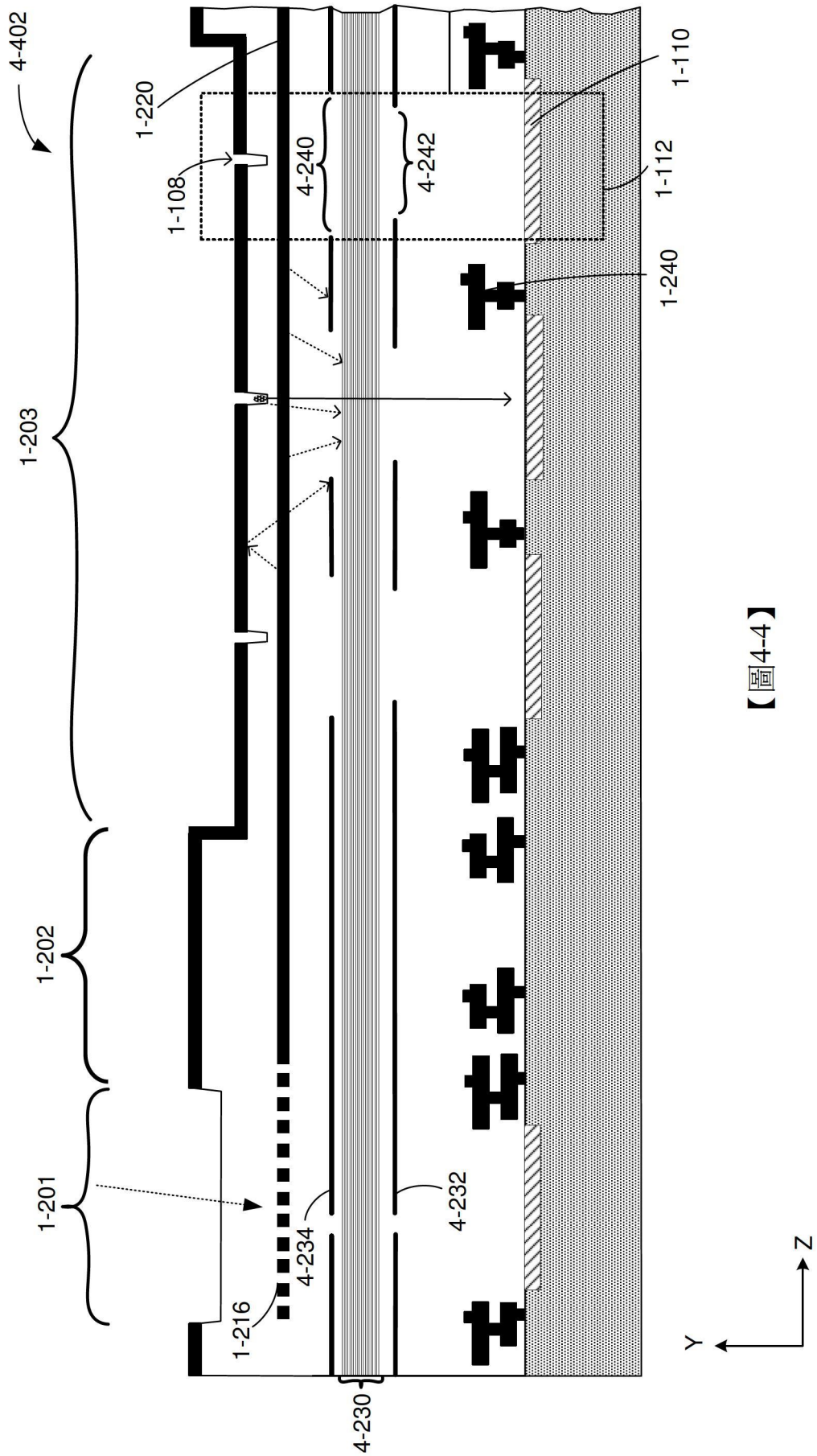
【圖4-3E】



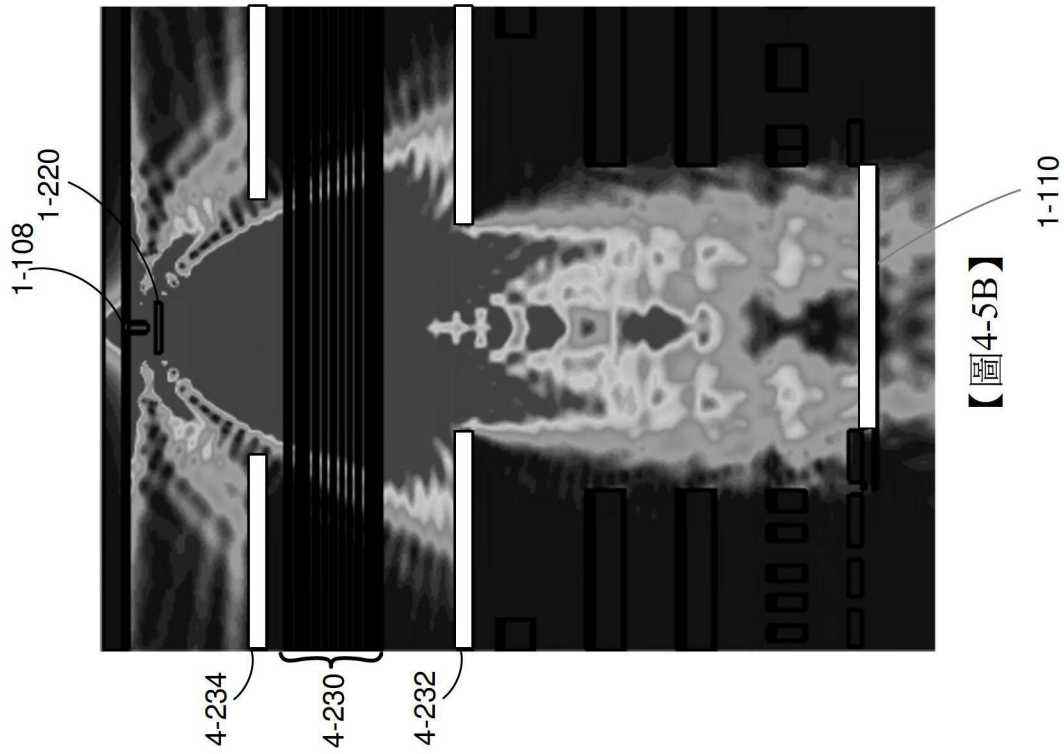
【圖4-3F】



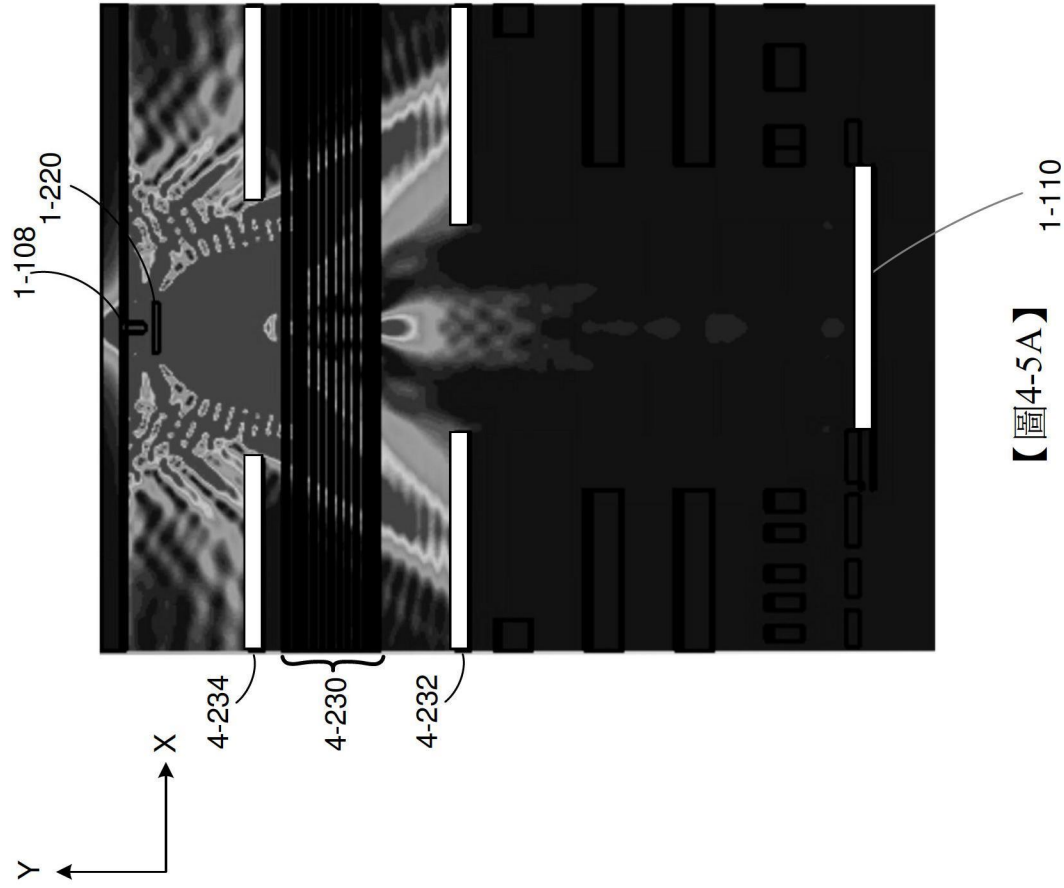
【圖4-3G】



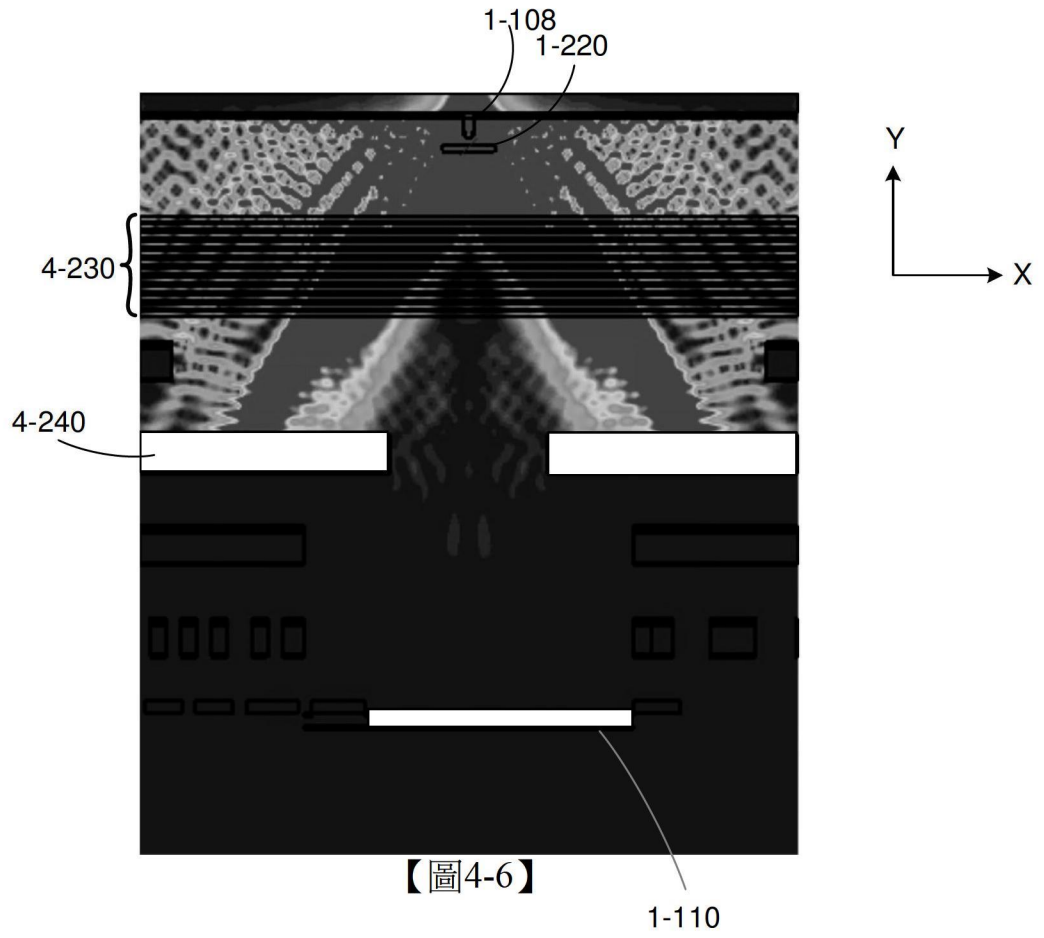
【圖4-4】



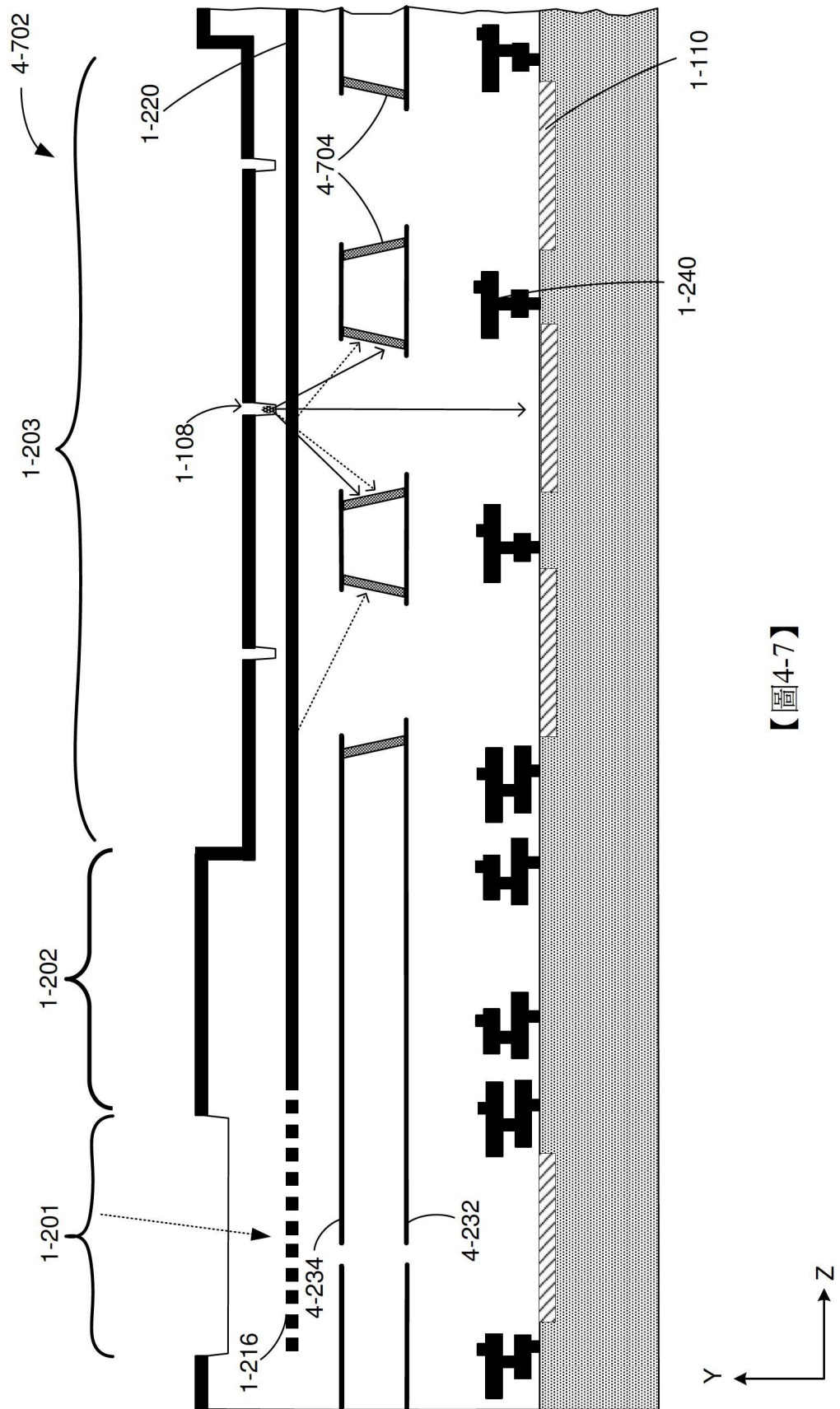
【圖4-5A】



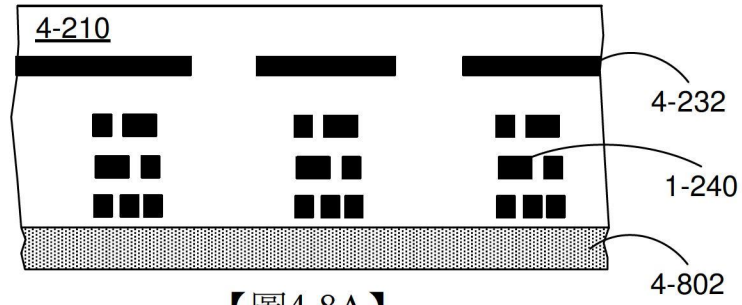
【圖4-5B】



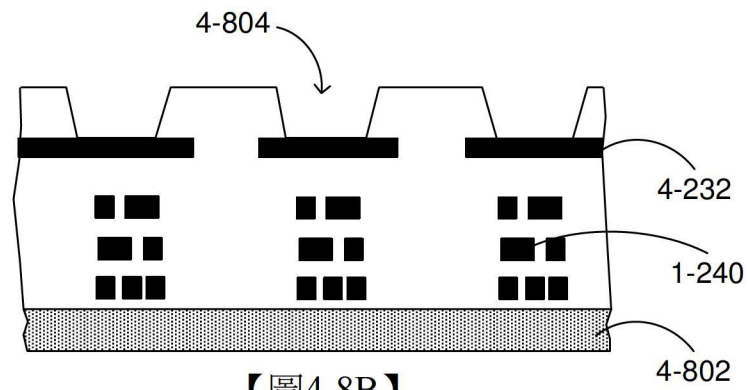
【圖4-6】



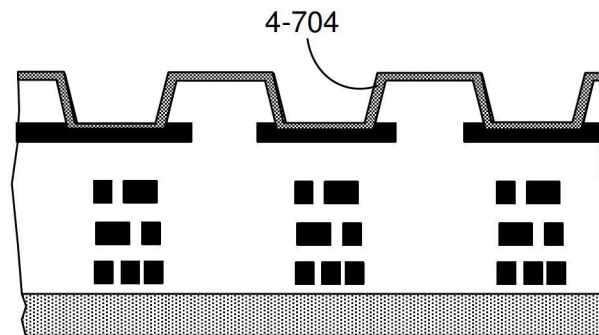
【圖4-7】



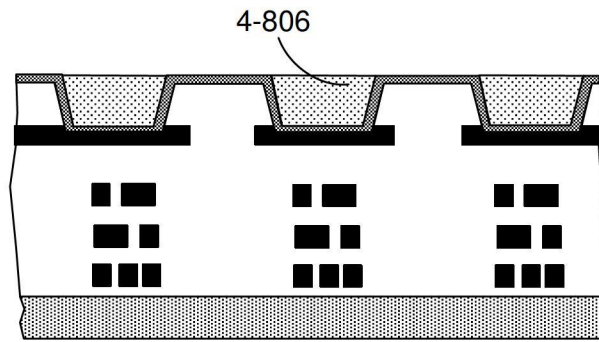
【圖4-8A】



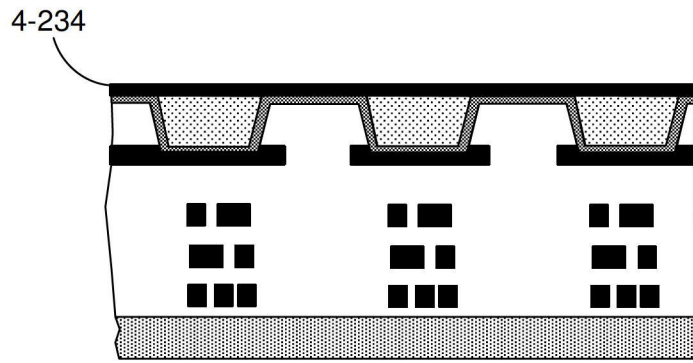
【圖4-8B】



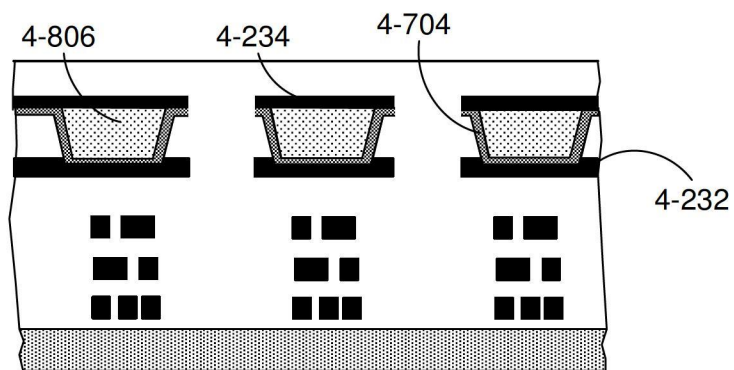
【圖4-8C】



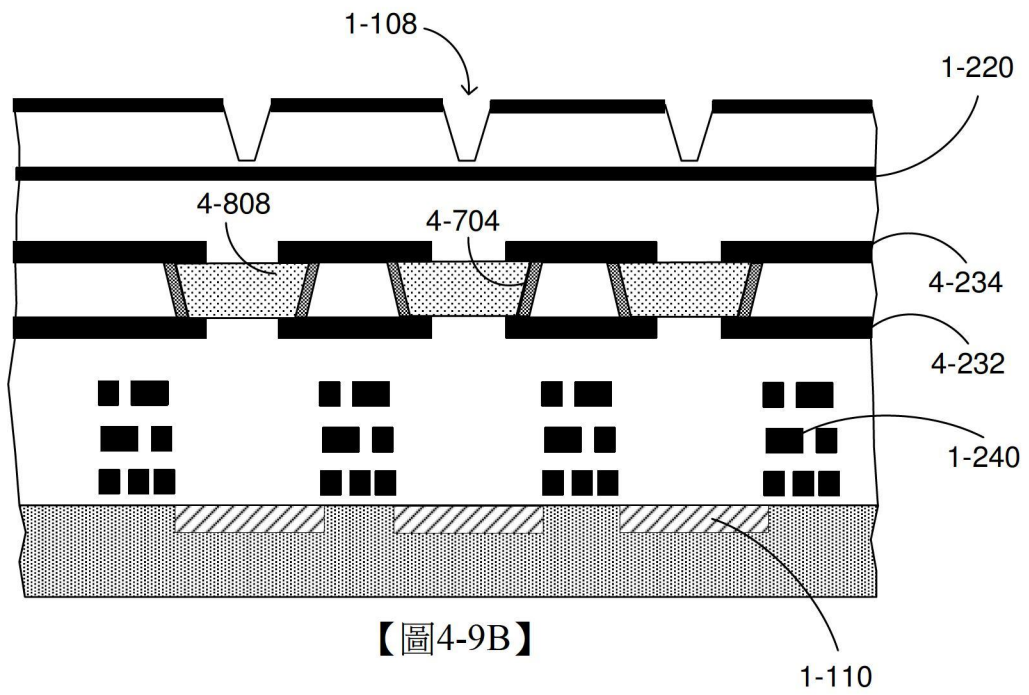
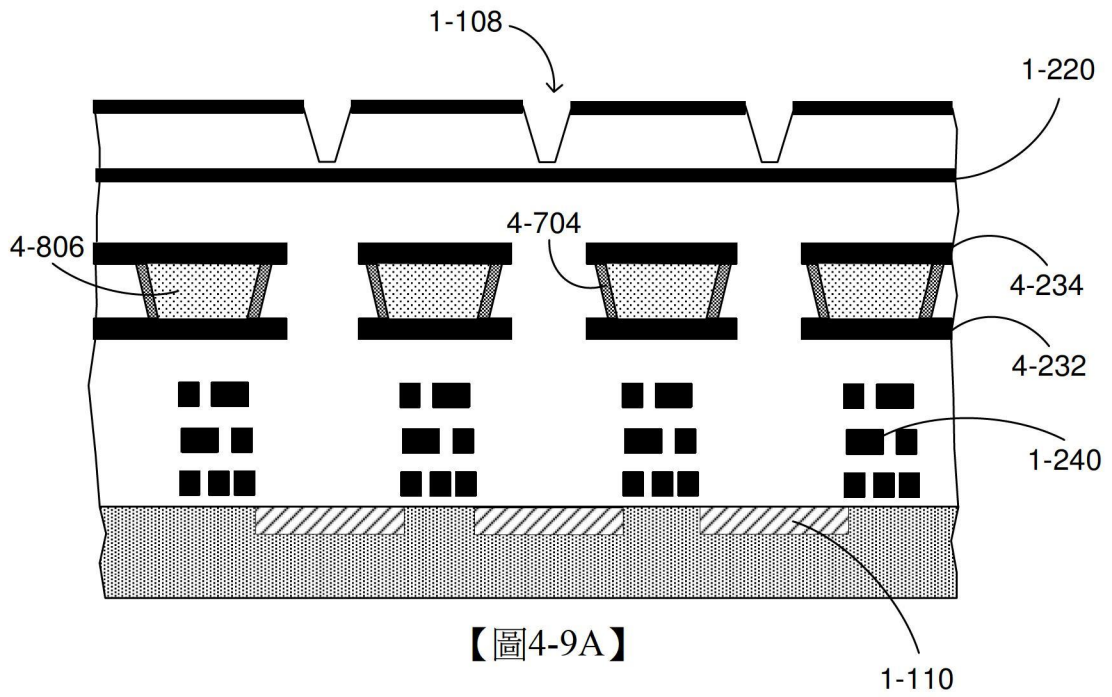
【圖4-8D】

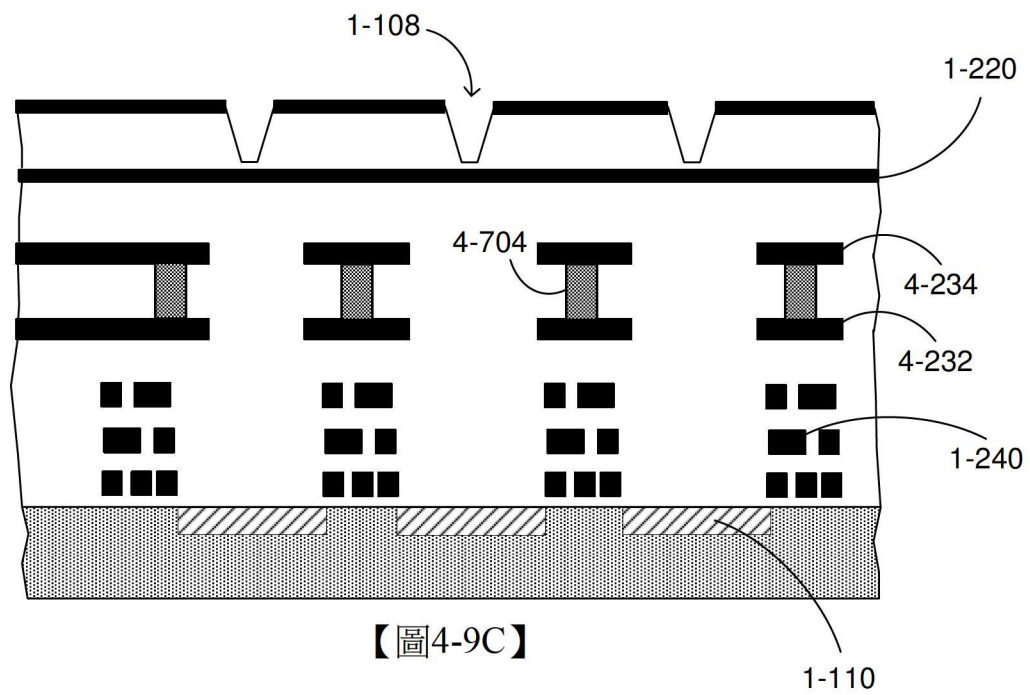


【圖4-8E】

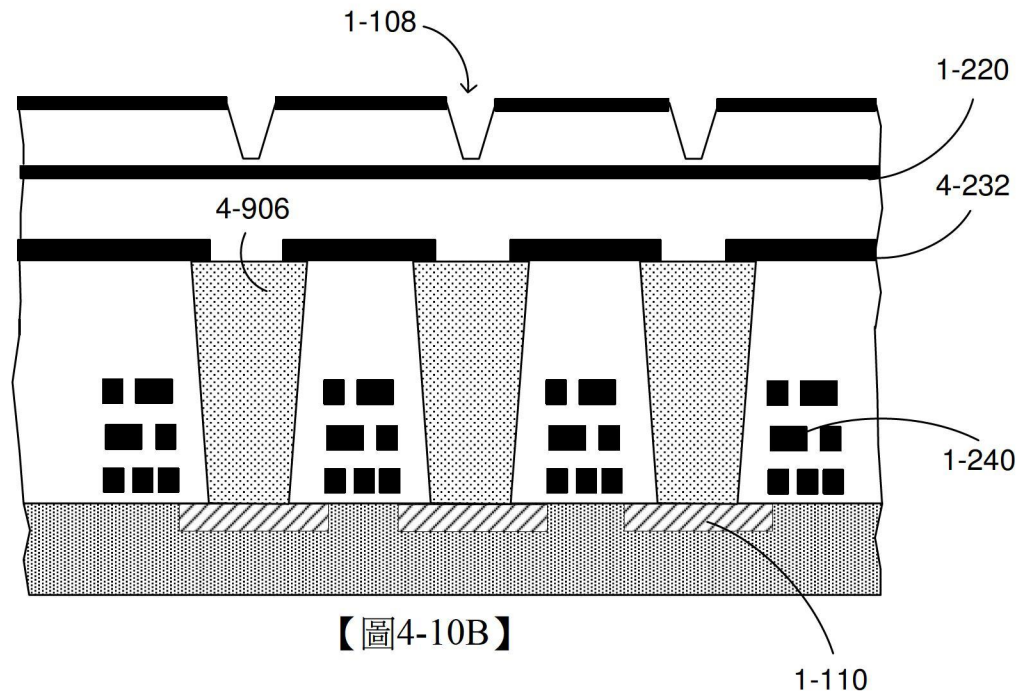
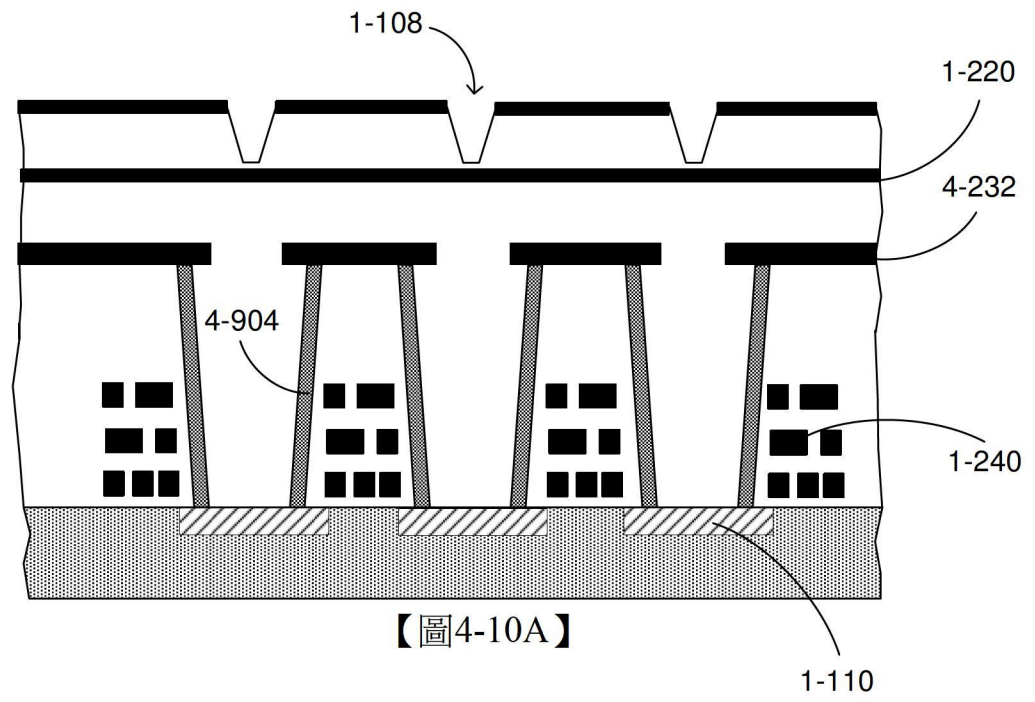


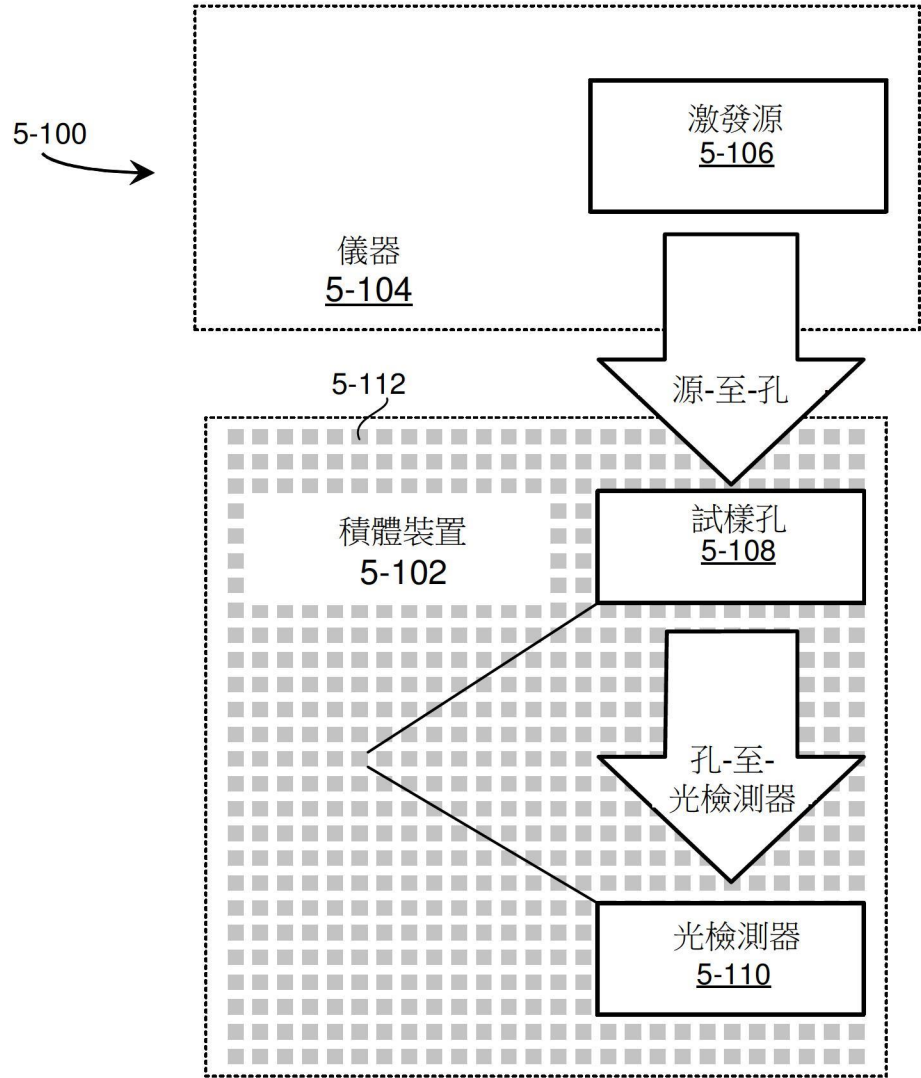
【圖4-8F】



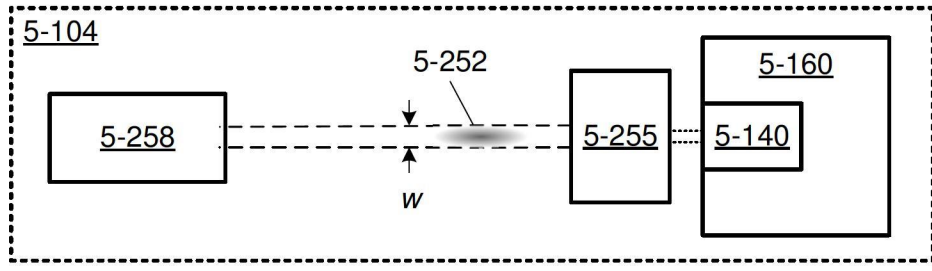


【圖4-9C】

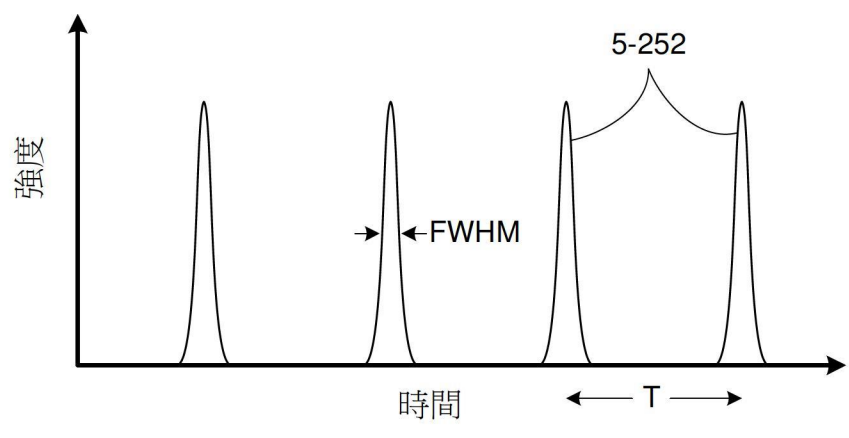




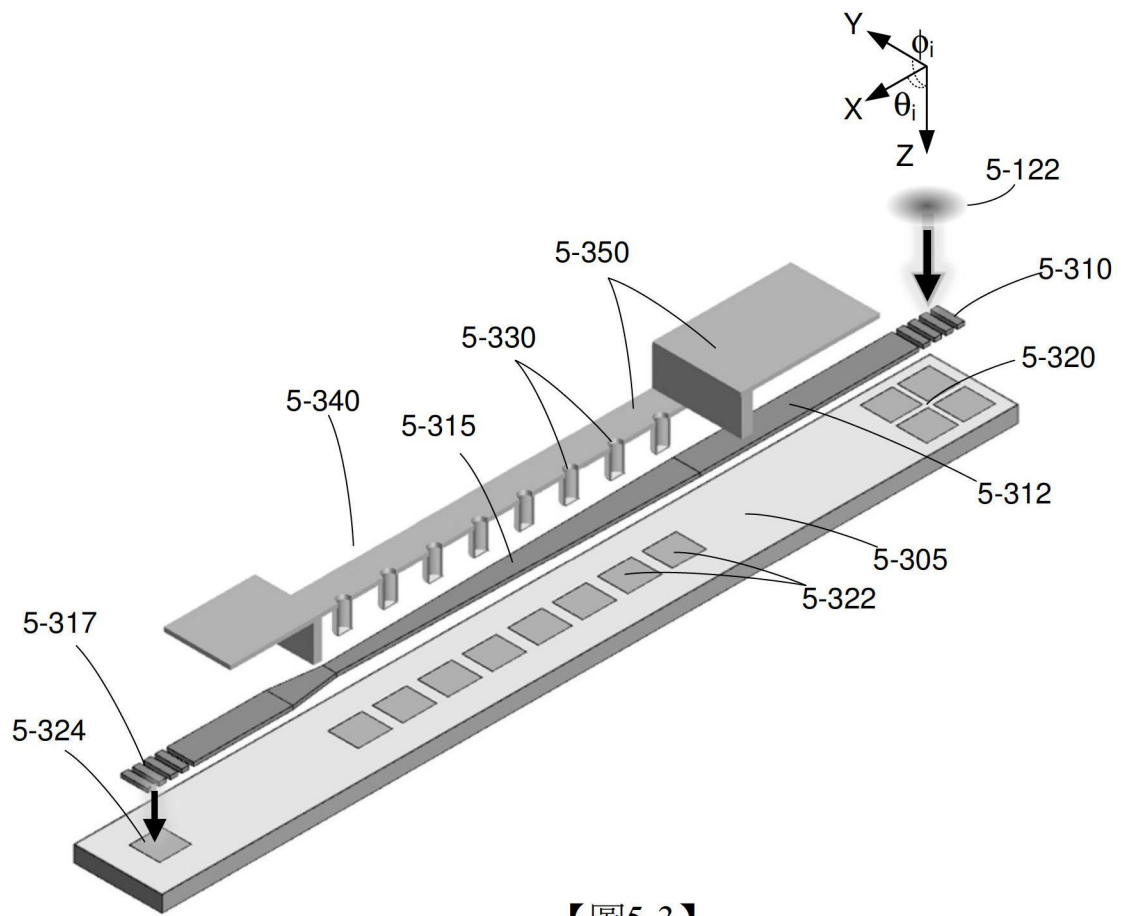
【圖5-1】



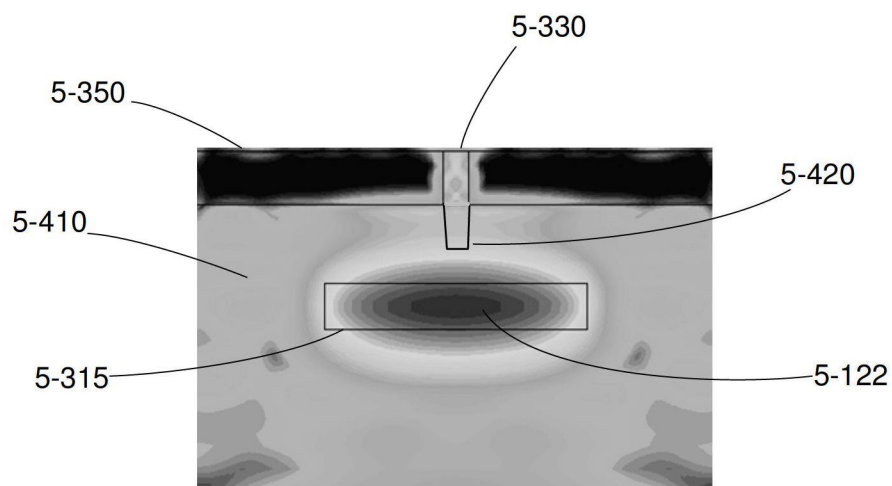
【圖5-2A】



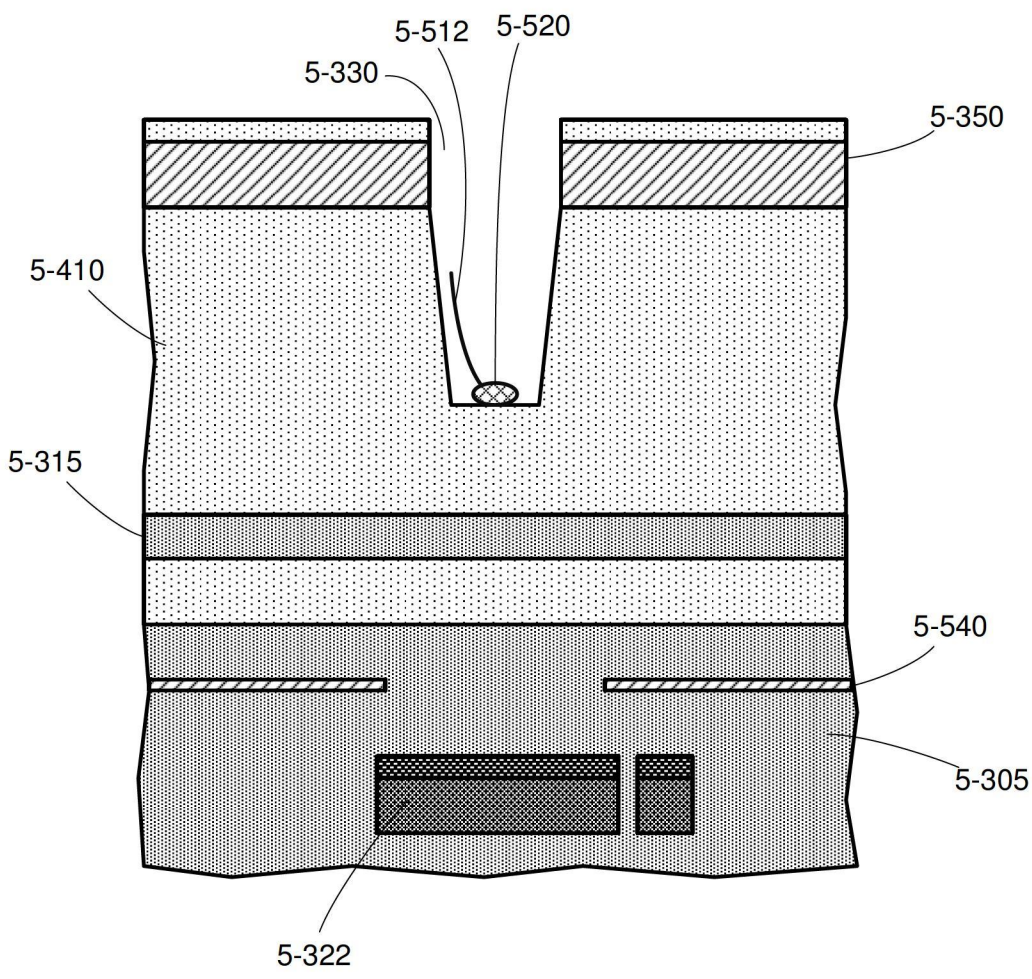
【圖5-2B】



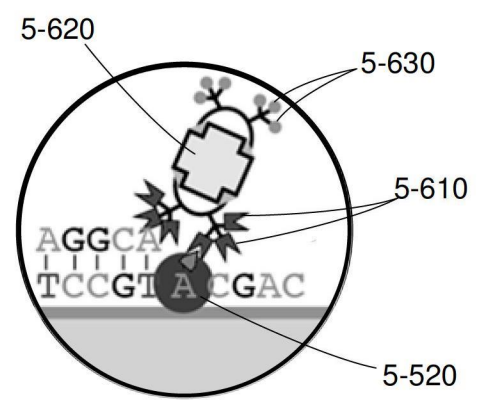
【圖5-3】



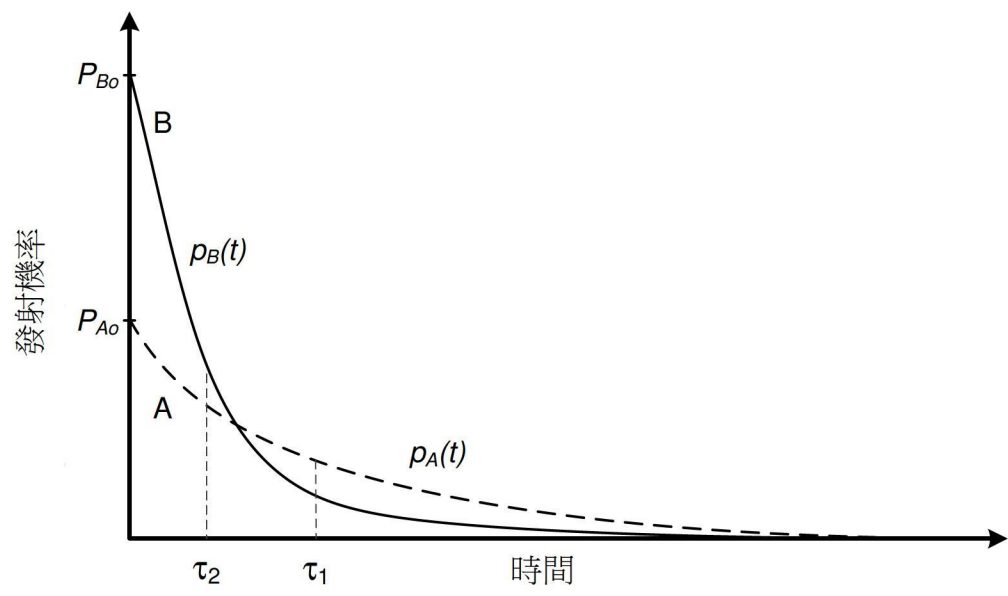
【圖5-4】



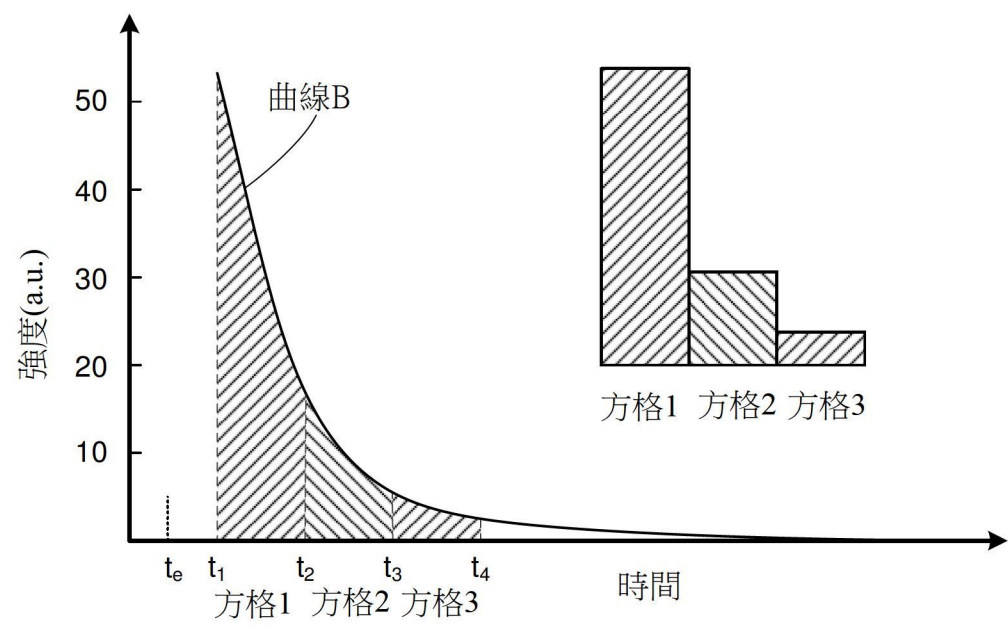
【圖5-5】



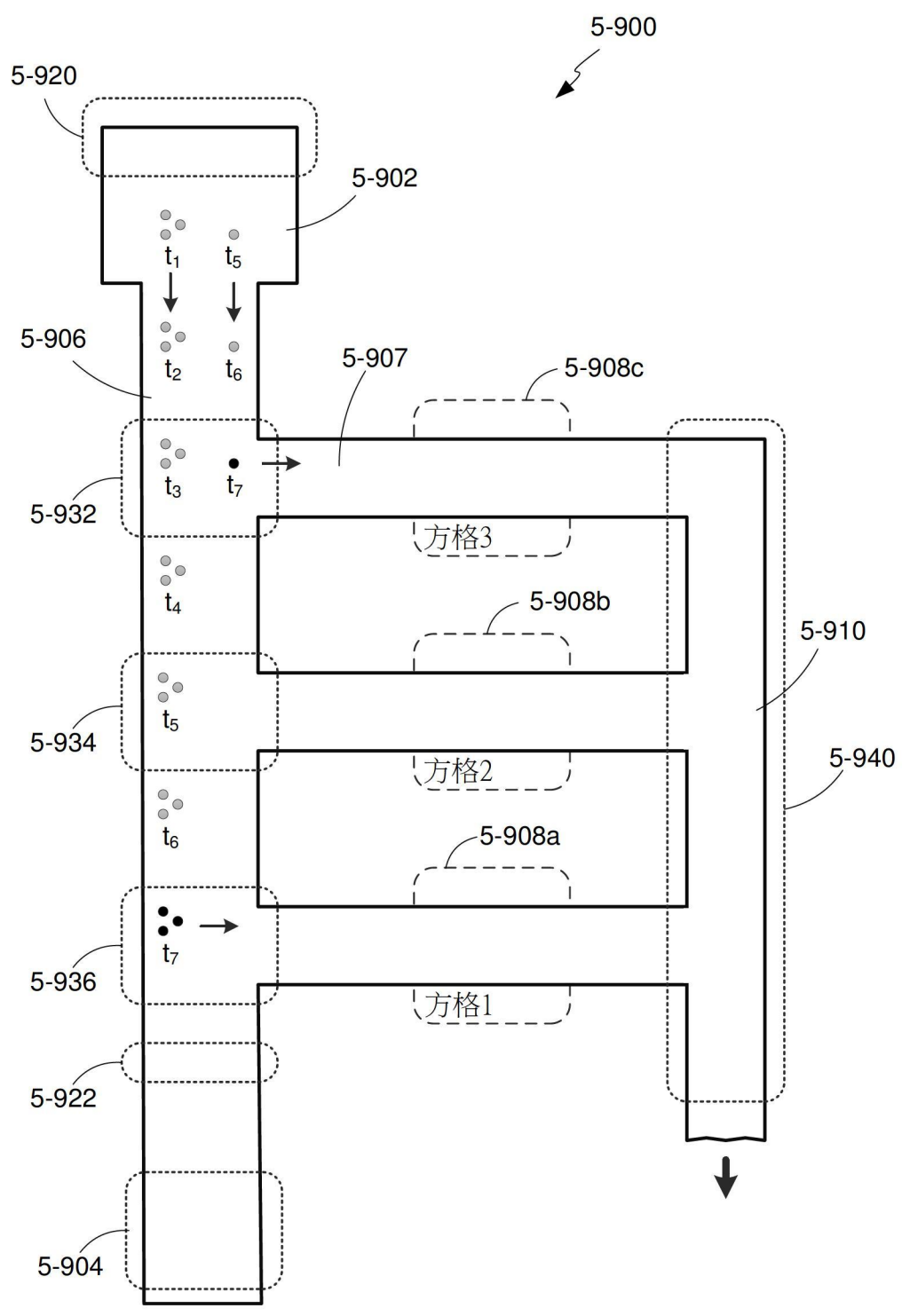
【圖5-6】



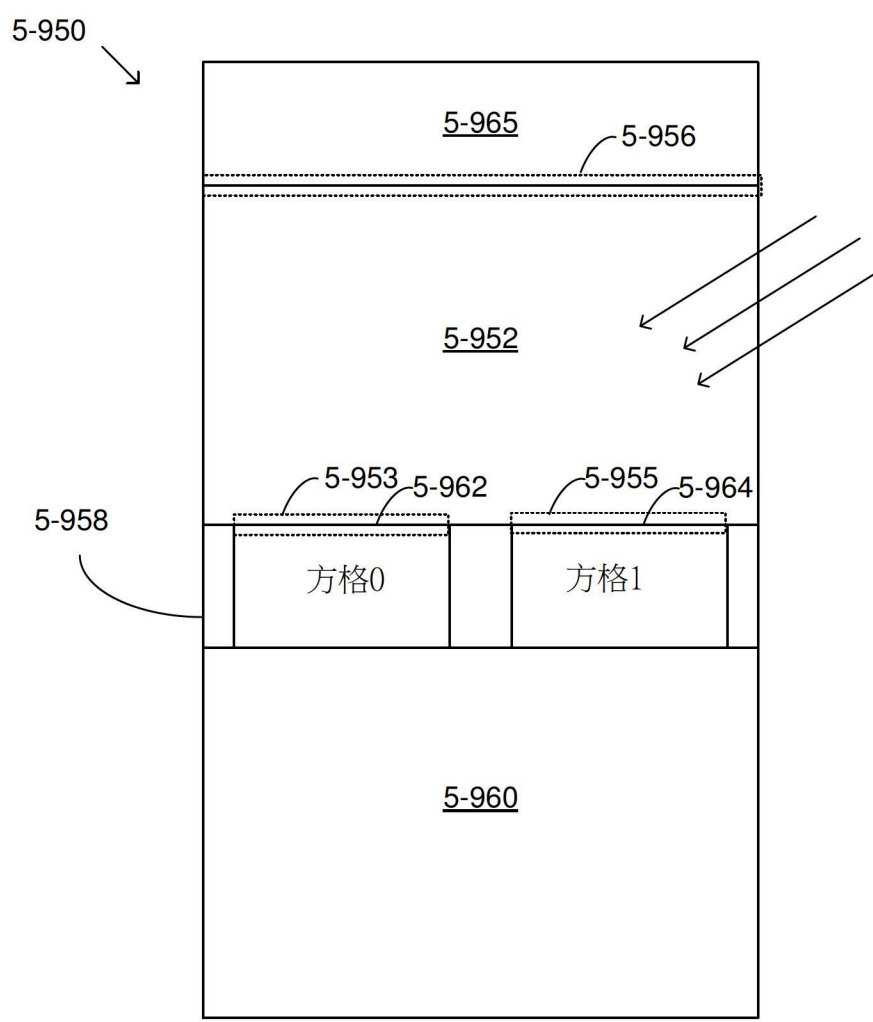
【圖5-7】



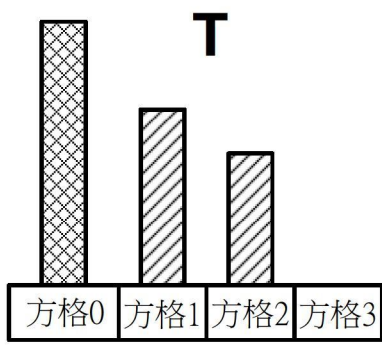
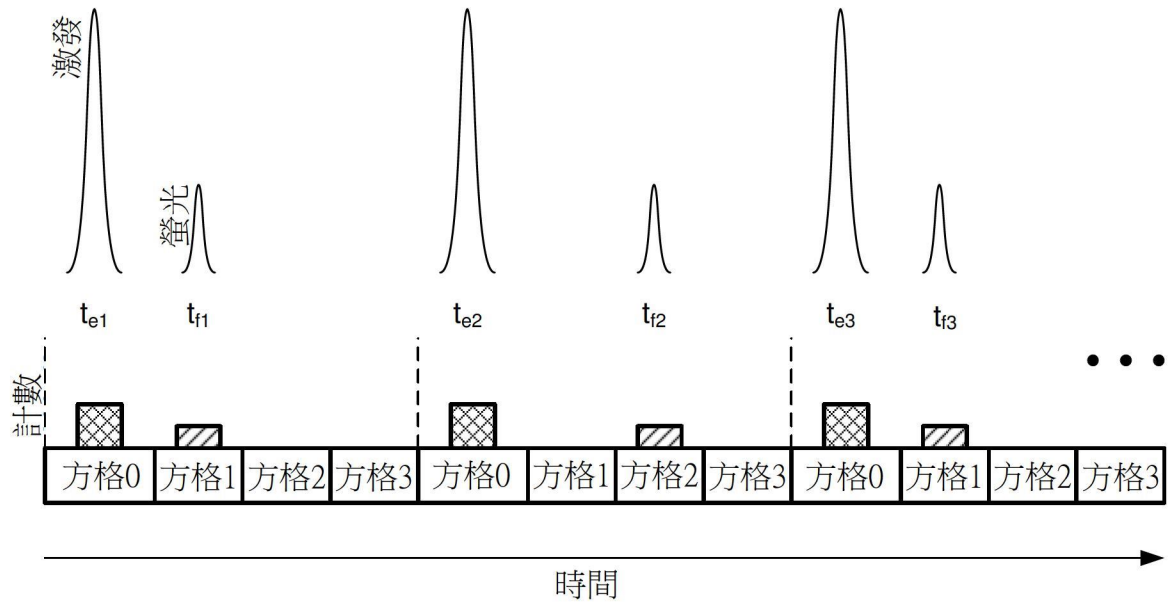
【圖5-8】



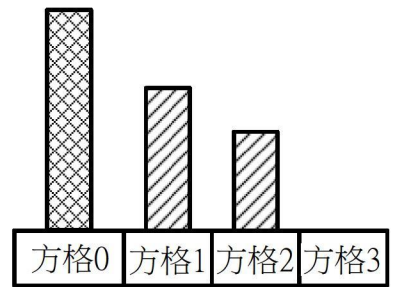
【圖5-9A】



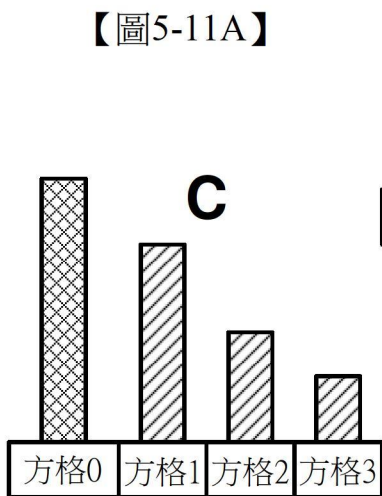
【圖5-9B】



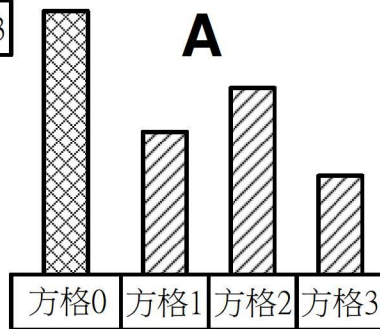
【圖5-10A】



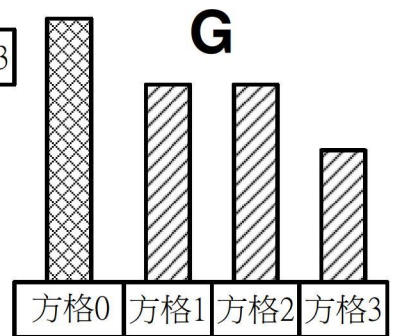
【圖5-10B】



【圖5-11C】



【圖5-11B】



【圖5-11D】