

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. November 2014 (20.11.2014)

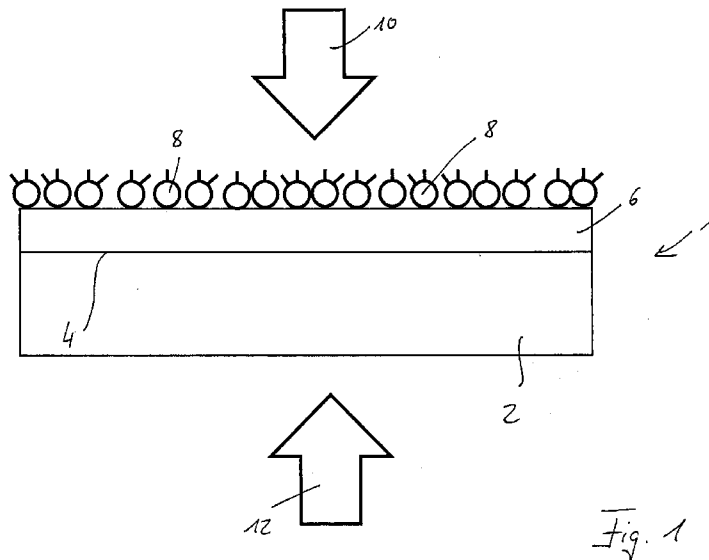


(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/183861 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 21/65 (2006.01) *B82Y 20/00* (2011.01)
B82Y 15/00 (2011.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/001276
- (22) Internationales Anmeldedatum:
12. Mai 2014 (12.05.2014)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2013 008 104.1 14. Mai 2013 (14.05.2013) DE
- (71) Anmelder: **LASER-LABORATORIUM GÖTTINGEN E.V.** [DE/DE]; Hans-Adolf-Krebs-Weg 1, 37077 Göttingen (DE).
- (72) Erfinder: **WACKERBARTH, Hainer**; Lange Straße 78, 34131 Kassel (DE). **IHLEMANN, Jürgen**; Enrico-Fermi-Eck 3, 37077 Göttingen (DE). **FUNKE, Sebastian**; Auf dem Lohberge 26, 37085 Göttingen (DE).
- (74) Anwälte: **ANDREAS, Friedrich** et al.; Gramm, Lins & Partner GbR, Patent- und Rechtsanwaltssozietät, Theodor-Heuss-Straße 1, 38122 Braunschweig (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: SERS SUBSTRATE
- (54) Bezeichnung : SERS-SUBSTRAT



(57) Abstract: The invention relates to a SERS substrate with a support, which is made of a support material and has a surface, and with a substrate, which is made of a substrate material with a dielectric function ϵ_M and which is arranged on the surface of the support and has a structure. Said support material and the substrate material are selected such that a value X equals at least 6, where X is the product of two factors which include the dielectric functions of the substrate material or support material being used.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2014/183861 A1

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Veröffentlicht:**

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Die Erfindung betrifft SERS-Substrat mit einem Träger aus einem Trägermaterial, der eine Oberfläche aufweist, und einem Substrat aus einem Substratmaterial mit einer dielektrischen Funktion ϵ_M , das an der Oberfläche des Trägers angeordnet ist und eine Struktur aufweist, wobei das Trägermaterial und das Substratmaterial derart gewählt sind, dass ein Wert X wenigstens 6 beträgt, wobei X ein Produkt von zwei Faktoren ist, die die dielektrischen Funktionen des verwendeten Substratmaterials bzw. Trägermaterials beinhalten.

5

Titel

SERS-Substrat

10

Beschreibung

15

Die Erfindung betrifft ein SERS-Substrat mit einem Träger aus einem Trägermaterial, der eine Oberfläche aufweist, und einem Substrat aus einem Substratmaterial mit einer dielektrischen Funktion ϵ_M , das an der Oberfläche des Trägers angeordnet ist und eine Struktur aufweist.

20

SERS-Substrate sind aus dem Stand der Technik seit langem bekannt. Auf dem Gebiet der Analytik hat sich in den letzten Jahren die Raman-Spektroskopie immer weiter etabliert. Dabei wird die Wechselwirkung monochromatischer Strahlung, insbesondere Laserstrahlung, mit Moleküleigenschwingungen ausgenutzt. Dies führt zu charakteristischen, molekülspezifischen Banden im Streulichtspektrum, die einen Fingerabdruck des jeweiligen Moleküls darstellen. Auf diese Weise erlaubt die Raman-Spektroskopie einen direkten speziesselktiven Nachweis und bietet so einen hohen Informationsgehalt über die jeweilige Molekülstruktur. Die Detektion einer geringen Anzahl von Molekülen stellt allerdings eine große Herausforderung dar, da der Raman-Streuprozess naturgemäß sehr lichtschwach ist. Insbesondere im Bereich der Bioanalytik oder der forensischen Analytik stehen jedoch oft nur sehr geringe Mengen einer Substanz für die Detektion zur Verfügung.

30

Daher ist man bestrebt, die Empfindlichkeit der Nachweismethode zu erhöhen. Eine Möglichkeit dafür ist die Anwendung des sogenannten oberflächenverstärkten Raman-Effektes (surface enhanced Raman scattering: SERS), bei dem die Moleküle, die nachzuweisen sind, an einer nanostrukturierten Edelmetalloberfläche adsorbiert werden. Dies führt zu einer drastischen Verstärkung des Raman-Streulichtes. Zwischenzeitlich sind derartige SERS-Substrate für die oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie auf dem Markt erhältlich. Das SERS-Substrat umfasst dabei einen Träger aus einem Siliziummaterial, der mit einer dünnen Goldschicht bedampft wird. Dadurch, dass ein intransparentes Trägermaterial verwendet wird, kann mit einem derartigen SERS-Substrat die Raman-Spektroskopie nur in Reflektion durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass der Anregungsstrahl, der zur Anregung der zu detektierenden Moleküle verwendet wird, durch die Luft oder ein optisch transparentes Lösungsmittel geführt wird und dann direkt auf die zu bestimmende Substanz trifft, die sich an der Oberfläche des SERS-Substrates angesammelt hat.

Wird als Trägermaterial ein bei der Anregungsfrequenz transparentes Material verwendet, kann die Raman-Spektroskopie auch mit einer indirekten Strahlführung durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass der Anregungsstrahl durch das Trägermaterial geleitet wird und anschließend auf die zu bestimmende Substanz trifft, die an der Oberfläche des SERS-Substrates adsorbiert ist.

Aus der DE 10 2008 048 342 A1 ist ein Verfahren zum Herstellen eines derartigen SERS-Substrates bekannt. Dabei wird eine zunächst aufgebraachte Edelmetallschicht, die auf die Oberfläche des Trägermaterials aufgedampft wurde, gepulster Laserstrahlung ausgesetzt, so dass nanoskalige Partikel entstehen, die für eine hohe SERS-Verstärkung verantwortlich sind.

Je geringer die zu detektierende Menge einer Substanz, des sogenannten

Analyten, ist, desto größer muss die Verstärkung des Raman-Streulichtes sein. Daher sind aus dem Stand der Technik unterschiedliche Ansätze bekannt, die Empfindlichkeit der oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie weiter zu steigern.

5

Aus der WO 2012/015443 A1 beispielsweise ist eine optische Faser bekannt, an deren Ende ein SERS-Substrat angeordnet wird. Das Glasfaserkabel verfügt über eine ebene Endoberfläche, auf die zunächst nanoskalige Feldkonzentratoren aufgebracht werden, die in Form von Erhebungen oder Vertiefungen vorliegen. Erst auf diese Feldkonzentratoren wird das eigentliche Substrat, beispielsweise eine Goldschicht, aufgebracht. Dadurch wird die zur Verfügung stehende Oberfläche deutlich vergrößert. An dieser Goldoberfläche lagern sich die zu bestimmenden Moleküle an und können über eine SERS-Messung identifiziert werden. Dadurch wird zwar die Nachweisempfindlichkeit erhöht, ein derartiges SERS-Substrat ist jedoch aufgrund der nanoskaligen Feldkonzentratoren nur sehr aufwändig herstellbar.

10

15

20

25

Aus der US 7,684,035 B2 hingegen ist ein SERS-Substrat bekannt, bei dem auf dem Träger eine Vielzahl von Nanopartikeln angeordnet wird, die aus einem Metall bestehen und das Substrat bilden. Diese Nanopartikel werden in einer dünnen absorbierenden Schicht zumindest teilweise eingebettet. Nachteilig ist jedoch, dass auch bei diesem Verfahren ein hoher fertigungstechnischer Aufwand erforderlich, da unterschiedliche Materialien in der Größenordnung weniger Nanometer auf der Oberfläche des Trägers angeordnet werden müssen. Dabei hat die Schichtdicke insbesondere der absorbierenden Schicht starken Einfluss auf die Raman-Intensität, so dass kleine Abweichungen in der Schichtdicke zu starken Effekten führen können.

30

Ähnliches ist aus der US 2010/0085566 A1 bekannt. Hier werden auf der Oberseite des Trägers eine Vielzahl von Nanosäulen aus einem Träger-

material, beispielsweise Siliziumdioxid, aufgebracht, die eine Höhe von beispielsweise 50 nm aufweisen. Auf die Oberseite dieser Säule wird eine Abdeckung aus einem Edelmetall, beispielsweise Silber, aufgebracht, die eine Dicke von weiteren 30 nm aufweist. Auch dies hat einen erhöhten fertigungstechnischen Aufwand zur Folge, so dass auch die Produktionskosten und die Herstellungsdauer erhöht sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein SERS-Substrat vorzustellen, das eine möglichst gute Verstärkung des Raman-Signals erlaubt und dennoch einfach, schnell und kostengünstig herstellbar ist.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe durch ein SERS-Substrat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, das sich dadurch auszeichnet, dass das Trägermaterial und das Substratmaterial derart gewählt sind, dass ein Wert X wenigstens 6 beträgt, wobei X wie folgt berechnet wird:

$$X = \left(\frac{|\varepsilon_M(\omega_{E,d}) - \varepsilon_{Luft}|^2}{|\varepsilon_M(\omega_{E,d}) + 2\varepsilon_{Luft}|^2} * \frac{|\varepsilon_M(\omega_s) - \varepsilon_{Luft}|^2}{|\varepsilon_M(\omega_s) + 2\varepsilon_{Luft}|^2} \right)^{-1} \left(\frac{|\varepsilon_M(\omega_{E,i}) - \varepsilon_D|^2}{|\varepsilon_M(\omega_{E,i}) + 2\varepsilon_D|^2} * \frac{|\varepsilon_M(\omega_s) - \varepsilon_D|^2}{|\varepsilon_M(\omega_s) + 2\varepsilon_D|^2} \right)$$

wobei die einzelnen Größen folgendes darstellen:

ω_s : Stokesverschiebung = 1000 cm⁻¹

$\omega_{E,d}$: Anregungsfrequenz, bei der der erste Faktor von X maximal wird,

$\omega_{E,i}$: Anregungsfrequenz, bei der der zweite Faktor von X maximal wird

und

ε_{Luft} : dielektrische Funktion von Luft = 1,

ε_D : dielektrische Funktion des Trägermaterials bei einer Wellenlänge

$\lambda = 600$ nm.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die Verstärkung des

SERS-Signals nicht nur von der zur Verfügung stehenden Oberfläche und/oder der geometrischen Form des Substrates und des darunter liegenden Trägers abhängt, sondern insbesondere von der Wahl der verwendeten Materialien, also insbesondere dem Trägermaterial und dem Substratmaterial. Zudem liegt der Erfindung die Erkenntnis zugrunde, dass durch eine indirekte Anregung, bei der also der Anregungslaserstrahl durch das Trägermaterial geleitet wird, die Verstärkung des SERS-Signals weiter gesteigert werden kann. Durch die Einführung der Größe X ist es nun möglich, im Wesentlichen aus den dielektrischen Funktionen der beteiligten Materialien zu bestimmen, welche Materialkombination aus Trägermaterial und Substratmaterial besonders geeignet ist, um ein SERS-Substrat herzustellen.

Die tatsächliche Verstärkung des Raman-Signals hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Diese beinhalten insbesondere neben den dielektrischen Funktionen der verwendeten Materialien auch beispielsweise die geometrische Ausgestaltung und Formgebung des Substratmaterials auf der Oberfläche des Trägers. Um diese Verstärkung exakt berechnen zu können, müsste folglich die exakte geometrische Struktur des Substrates auf der durch die Oberfläche des Trägers vorgegebenen Oberflächenstruktur bestimmt und in die Rechnung einbezogen werden. Dies ist mit einem immensen Rechenaufwand und mit praktisch nicht zu überwindenden Schwierigkeiten verbunden und zudem, wie die Erfinder gezeigt haben, nicht nötig. Überraschenderweise lässt sich die Verstärkung mit einem einfachen Modell berechnen, wobei das so erzielte Ergebnis trotz der eingehenden Näherungen und Annahmen gute Ergebnisse liefert.

Der Faktor X und seine Berechnung gehen auf dieses Modell zurück. Bei der Berechnung werden verschiedene Größen als konstant angenommen, von denen bekannt ist, dass sie tatsächlich nicht konstant sind. So wird die dielektrische Funktion von Luft ϵ_{Luft} auf den Wert 1 gesetzt. Für die dielektrische Funktion des Trägermaterials ϵ_{D} wird der Wert verwendet, den

die dielektrische Funktion bei einer Wellenlänge von $\lambda = 600$ nm aufweist. Die Stokesverschiebung ω_s wird bei der Berechnung des Wertes X als fest auf 1000 cm^{-1} festgelegt. Für die dielektrische Funktion des Substrates ϵ_M werden die wellenlängenabhängigen Werte des Bulk-Materials bei Wellenlängen zwischen 260 nm und 900 nm verwendet. Diese wird nach dem Drude-Modell beschrieben als:

$$\epsilon_M(\omega) = \epsilon_\infty - \frac{\omega_p^2}{\omega(\omega + i\omega_D)}$$

Dabei bezeichnet ω die Anregungsfrequenz, die für das vorliegenden Modell zwischen $7,24 \times 10^{15}$ rad pro Sekunde und $2,09 \times 10^{15}$ rad pro Sekunde angenommen wird, was Wellenlängen zwischen 260 nm und 900 nm entspricht. ω_p benennt die Plasmafrequenz, die für Silber bei $1,35 \times 10^{16}$ rad pro Sekunde und für Gold bei $1,4 \times 10^{16}$ rad pro Sekunde liegt. ω_D bezeichnet einen Dämpfungsfaktor, der für Silber bei $7,62 \times 10^{13}$ rad pro Sekunde und für Gold bei $3,78 \times 10^{13}$ rad pro Sekunde liegt. Dieser Dämpfungsfaktor berücksichtigt dabei, dass es sich bei dem Substrat um eine dünne strukturierte Schicht handelt. Er berechnet sich durch die Formel

$$\omega_D = \omega_D(\text{bulk}) + \frac{v_F}{2r},$$

in der v_F die Fermi-Geschwindigkeit und r den Radius des Partikels bezeichnet. Für die Fermi-Geschwindigkeit wird der Wert $1,4 \times 10^6$ Meter pro Sekunde und für den Partikelradius der Wert 30 nm angesetzt.

ϵ_∞ ist der Grenzwert der dielektrischen Konstante bei hoher Frequenz, der für Silber bei 2,48 und für Gold bei 7,0 liegt.

Viele der getroffenen Voraussetzungen und Annahmen sind für die zu beschreibende Situation eines SERS-Substrates unzutreffend. So wird beispielsweise das Substratmaterial nicht in Form eines Bulk-Materials aufgebracht, sondern liegt als nano- oder mikrostrukturierte dünne Schicht

vor. Dass diese Schicht durch die dielektrische Funktion des Bulk-Materials nach dem Drude-Modell beschrieben werden kann, ist überraschend. Zudem wird angenommen, die dielektrische Funktion des Trägermaterials sei für den hier relevanten Bereich zwischen Wellenlängen von 260 nm und 900 nm für die entsprechenden verwendeten Materialien weitgehend konstant und kann deshalb auf einen festen Wert festgelegt werden, der dem Wert der dielektrischen Funktion bei einer Wellenlänge von 600 nm entspricht.

Überraschenderweise lässt sich die tatsächliche Situation in einem SERS-Substrat offenbar durch dieses vereinfachte Modell beschreiben, weswegen der im Anspruch 1 benannte Faktor X trotz der eingehenden Näherungen bei seiner Berechnung ein gutes und verlässliches Maß für die Auswahl der unterschiedlichen Materialien bietet.

Der Faktor X wird gebildet aus dem Verhältnis der durch die oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie erreichten Signalverstärkung bei direkter Strahlführung (erster Faktor) und bei indirekter Strahlführung (zweiter Faktor). Unter direkter Strahlführung wird dabei verstanden, dass der Anregungsstrahl, der beispielsweise ausgesandte Laserstrahlung sein kann, durch die Luft auf das an dem Substrat adsorbierte zu detektierende Material geleitet wird. Auch die Raman-Streustrahlung wird über diesen Weg detektiert. Daher hängt der erste Faktor des Wertes X lediglich von der dielektrischen Funktion des Substratmaterial und der dielektrischen Funktion der Luft ab. Hierin liegt eine weitere Näherung des Modells. Natürlich ist auch bei direkter Strahlführung die Verwendung eines anderen Mediums als Luft denkbar. So ist es beispielsweise bekannt, SERS-Messungen auch bei direkter Strahlführung durch Wasser durchzuführen. Für die Bestimmung des Wertes X aus dem skizzierten Modell wird jedoch lediglich der Vergleich mit Luft verwendet. Als erster Faktor wird vorliegend der erste Klammerausdruck verstanden, während durch „zweiter Faktor“ der zweite Klammerausdruck bezeichnet wird.

Unter indirekter Strahlführung wird verstanden, dass der Anregungsstrahl durch das Trägermaterial des Trägers geleitet wird und anschließend auf das an dem Substratmaterial adsorbierte zu bestimmende Material trifft.

5 Auch die Raman-Streustrahlung wird über diesen Weg, also durch das Trägermaterial des Trägers hindurch, geleitet und anschließend detektiert. Daher hängt der zweite Faktor des Wertes X lediglich von der dielektrischen Funktion des Substratmaterials und der dielektrischen Funktion des Trägermaterials ab.

10 Im jeweils ersten Faktor in den beiden Klammerausdrücken wird die dielektrische Funktion des Substratmaterials, die insbesondere wellenlängenabhängig ist, bei der Wellenlänge der Anregungsfrequenz bestimmt. Dieser jeweils erste Faktor in dem ersten und dem zweiten Klammerausdruck trägt somit der eingestrahlten Anregungsstrahlung, die bei der Anregungswellenlänge beziehungsweise der Anregungsfrequenz eingestrahlt wird, Rechnung. Der jeweils zweite Faktor enthält die dielektrische Funktion des Substratmaterials, die bei einer Frequenz bestimmt wird, die der Stokesverschiebung der Raman-Spektroskopie entspricht.

20 Die durch die Raman-Streuung an dem zu detektierenden Material ausgesandte Raman-Streustrahlung ist gegenüber der Anregungsstrahlung um eine für das Material charakteristische Energie und damit eine entsprechende Wellenlänge verschoben. Weist die gestreute Strahlung eine geringere Energie auf als die eingestrahlte Strahlung, spricht man von Stokes-Strahlung oder von Stokes-Banden im Raman-Spektrum, während man von Anti-Stokes-Strahlung oder Anti-Stokes-Banden im Raman-Spektrum spricht, wenn die Streustrahlung eine höhere Energie als die eingestrahlte Strahlung aufweist. Durch die hier benannte Stokesverschiebung sollen beide Effekte abgedeckt sein. Das Raman-Spektrum, das bei der oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie aufgenommen wird, verfügt über für das Material charakteristische Peaks. Diese treten

25

30

bei den jeweiligen Stokesverschiebungen bzw. Antistokesverschiebungen auf und sind für das zu detektierende Material zumeist bekannt.

Ein SERS-Substrat kann herkömmlicherweise für eine sehr spezielle Anwendungsform ausgewählt und hergestellt werden. So ist insbesondere das zu detektierende Material bzw. die zu detektierende Substanz bekannt, so dass auch die Position der einzelnen Stokesverschiebungen ω_s bekannt ist. Für die Berechnung des Wertes X wird jedoch als weitere Näherung ω_s auf 1000 cm^{-1} festgelegt. Die einzige Variable, die in der Berechnungsmethode für X noch veränderlich bleibt, ist die Anregungsfrequenz ω_E , die nun solange variiert wird, bis der erste Faktor von X und der zweite Faktor von X jeweils maximal wird. Auf diese Weise werden die Anregungsfrequenzen $\omega_{E,d}$ für den ersten Faktor von X und $\omega_{E,i}$ für den zweiten Faktor von X bestimmt. Diese Anregungsfrequenzen, bei denen der erste Faktor bzw. der zweite Faktor von X maximal werden, sind in aller Regel verschieden voneinander. Sie entsprechen den Anregungsfrequenzen, bei denen der gewünschte Peak der ausgewählten Stokesverschiebung am besten zu erkennen ist, weil in diesem Fall die SERS-Signalverstärkung am größten ist.

Die Größe X erhält man nun, indem einfach der erste Faktor und der zweite Faktor von X durcheinander geteilt werden, so dass eine dimensionslose Größe X erhalten wird.

Vorteilhafterweise sind das Trägermaterial und das Substratmaterial derart gewählt, dass X größer ist als 7, bevorzugt größer als 8, besonders bevorzugt größer ist als 9. Als insbesondere vorteilhaft hat sich herausgestellt, wenn der Wert X größer ist als 10, vorzugsweise größer als 50, insbesondere vorzugsweise größer ist als 100.

Zur Bestimmung von X wird folglich durch die Variation der jeweiligen Anregungsfrequenz für die direkte und die indirekte Strahlführung die maxi-

mal mögliche Verstärkung des Raman-Signals durch die oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie errechnet. Anschließend werden diese beiden Größen, die bei unterschiedlichen Anregungsfrequenzen $\omega_{E,d}$ und $\omega_{E,i}$ liegen können, durcheinander geteilt, um den Wert X zu erhalten. Damit wird folglich die maximal mögliche Verstärkung des SERS-Signals bei einer gegebenen Stokesverschiebung von 1000 cm^{-1} ermittelt. Vorteilhafterweise kann für die Bestimmung von $\omega_{E,d}$ und $\omega_{E,i}$ nur ein lokales Maximum der beiden Faktoren bestimmt werden, wobei für die Bestimmung dieses Maximums sowohl im ersten Faktor als auch im zweiten Faktor nur Frequenzen verwendet werden, die einer Wellenlänge zwischen 300 nm und 900 nm entsprechen. Dadurch wird zum einen der Rechenaufwand reduziert, weil nur noch ein lokales und nicht mehr ein globales Maximum bestimmt werden muss. Zudem werden die möglichen Frequenzen auf den für Anregungsfrequenzen typischen Bereich eingeschränkt, so dass das jeweilige Maximum nur im für den jeweiligen Anwendungsfall sinnvollen Frequenzbereich bestimmt wird.

Vorteilhafterweise ist das Substratmaterial Gold, Silber, Kupfer, Aluminium, Platin, Natrium, Indium, Zink, Cadmium, Gallium oder eine Kombination mehrerer dieser Elemente. Diese Materialien zeichnen sich durch einen komplexwertigen Brechungsindex aus. Offenbar ist dabei das Verhältnis des Realteils zum Imaginärteil des komplexwertigen Brechungsindex für die Größe der Verstärkung des SERS-Signals von großer Bedeutung.

Vorteilhafterweise weist das Substratmaterial eine Nanostruktur oder eine Mikrostruktur auf. Dies kann auf unterschiedlichste Weise erreicht werden. So ist es bekannt, zunächst eine Schicht aus dem jeweiligen Substratmaterial aufzubringen und diese anschließend beispielsweise durch ein Einwirken mit einem Laser, insbesondere einem gepulsten Laser, zu strukturieren. Die erreichten Strukturen können von wenigen Nanometern bis zu einigen Mikrometern Durchmesser und charakteristische Längenskalen aufweisen. Alternativ können auch Beschichtungen aufgebracht werden,

die keine vollständige Schicht bilden, sondern sogenannte Inselfilme auf der Oberfläche des Trägermaterials bilden. Auch hier können entsprechend strukturierte Oberflächen erreicht werden.

- 5 Vorteilhafterweise ist das Trägermaterial ein Saphir, Diamant, Flintglas, Bleiglas, Polycarbonat, Polystyrol oder eine Kombination dieser Materialien. Vorzugsweise ist der Brechungsindex des jeweiligen Materials möglichst hoch. Polycarbonat und Polystyrol haben mit ca. 1,6 den höchsten Brechungsindex unter den transparenten Polymeren. In Kombination mit
10 Gold als Substratmaterial ergeben sich für die unterschiedlichen Trägermaterialien folgende Werte:

	Brechungsindex	ϵ_D	X
Diamant	2,42	5,9	10,5
Titandioxid (Anatas)	2,52	6,4	10,6
Siliciumcarbid	2,67	7,1	10,5
Titandioxid (Rutil)	3,1	9,6	9,7
Schwerflintglas (SF6)	1,81	3,3	7,6
Tantalpentoxid	2,1	4,4	9,5

Die verwendeten Brechungsindizes wurden im Bereich bei 500 nm (Tantalpentoxid) und 587,6 nm beziehungsweise 589,3 nm bestimmt.

15

Vorteilhafterweise wird das Trägermaterial in Form einer Schicht auf einem Grundmaterial, insbesondere auf einem Quarzglas, angeordnet. Die Dicke dieser Schicht kann zwischen wenigen Nanometern und einigen Monolagen auf der einen Seite und wenigen Mikrometern auf der anderen
20 Seite betragen. Für die Verstärkung des SERS-Signals ist offenbar der Kontaktbereich zwischen dem Substratmaterial und dem Trägermaterial von Bedeutung, wohingegen die Dicke der Schicht des Trägermaterials nur einen untergeordneten Einfluss hat. Dies hat zur Folge, dass auch teu-

re Materialien aus Trägermaterial verwendet werden können, da lediglich eine relativ dünne Schicht dieser Materialien verwendet werden muss.

Vorzugsweise ist das Trägermaterial in diesem Fall SiO_x , Ta_2O_5 , TiO_2 ,
5 HfO_2 , Nb_2O_5 , MgO , ZrO_2 , Al_2O_3 , Ga_2O_3 oder eine Kombination mehrerer dieser Materialien. Bei SiO_x bezeichnet das „x“ einen stöchiometrischen Faktor, durch den beispielsweise der Brechungsindex des Materials beeinflusst werden kann. Für $x=1$ beträgt der Brechungsindex beispielsweise $n=1,7$. Der Wert X beträgt mit Gold als Substratmaterial in diesem Fall
10 $X=6,7$. Ein Brechungsindex $n=1,8$ liefert $X=7,6$, während ein Brechungsindex $n=1,9$ einen Wert $X=8,3$ liefert. Diese Berechnungen wurden jeweils mit SiO_x als Träger- und Gold als Substratmaterial durchgeführt.

Auf diese Weise ist es beispielsweise möglich, das Substrat direkt an einer
15 Endfläche des optischen Leiters, insbesondere des Glasfaserkabels anzuordnen. Dies ist insbesondere in der Medizintechnik, in der beispielsweise die Untersuchung von weichem Material, beispielsweise von Organen, notwendig ist von Vorteil. Oftmals ist es nicht möglich oder zumindest nicht gewollt, eine Probe des zu untersuchenden Materials, beispielsweise
20 eines menschlichen Organs, zu entnehmen. Wird das SERS-Substrat an das Ende eines Glasfaserkabels angeordnet, so kann beispielsweise ein Organ wie mit einer Nadel durchdrungen und gleichzeitig analysiert werden. Man erhält auf diese Weise orts aufgelöst Informationen über die Zusammensetzung des Organs, was insbesondere in der medizinischen
25 Diagnostik eingesetzt werden kann, um beispielsweise gutartige von bösartigen Tumoren zu unterscheiden. Dies stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Stand der Technik dar, bei dem oftmals mit einer Kamera über eine Sonde beispielsweise Speiseröhre, Magen oder Darm, zu untersuchen sind. Auch mit diesen Verfahren können zwar auffällige Stellen
30 lokalisiert werden, eine direkte Aussage darüber, ob beispielsweise ein gutartiger oder ein bösartiger Tumor vorliegt, ist über eine Kamera jedoch nicht möglich. Insbesondere in Kombination mit einem hier beschriebenen

SERS-Substrat am Ende eines optischen Leiters, beispielsweise eines Glasfaserkabels, kann die markante Stelle gleich an Ort und Stelle untersucht werden, so dass die gewünschten Aussagen schnell und sicher getroffen werden können. Eine Entnahme von Gewebeprobe ist nicht nötig.

5

Als vorteilhaft hat sich herausgestellt, wenn der Träger Teil einer Wandung eines Reaktionsbehälters oder eines Mikrofluidsystems ist. Innerhalb des Reaktors oder des Mikrofluidsystems befindet sich ein Medium, beispielsweise eine Flüssigkeit, in dem beispielsweise die Konzentration oder überhaupt das Vorhandensein von bestimmten Substanzen detektiert werden soll. Wird das SERS-Substrat direkt in die Wandung des Reaktors integriert, in dem beispielsweise der Träger Teil der Wandung des Reaktionsbehälters ist, kann Anregungsstrahlung beispielsweise über einen optischen Leiter direkt an die Innenwand des Reaktors, die die Oberfläche des Trägers bildet, geleitet werden. Auf diese Weise ist eine In-situ-Diagnose und Überwachung der Konzentration des zu detektierenden Materials bzw. der zu detektierenden Substanz im Reaktorbehälter möglich.

10

15

20

25

30

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe zudem durch ein Set zum Durchführen einer SERS-Messung mit einem hier beschriebenen SERS-Substrat und einem Laser zum Aussenden von Laserstrahlung, die insbesondere als Anregungsstrahlung verwendet wird, und die eine Wellenlänge λ aufweist, die einer zu $\omega_{E,i}$ korrespondierenden Wellenlänge $\lambda_{E,i} \pm 50$ nm, vorzugsweise ± 20 nm, besonders vorzugsweise ± 10 nm entspricht. Die Anregungsfrequenz $\omega_{E,i}$ wurde als optimale Anregungsfrequenz festgestellt um die gewünschte Streustrahlung, die um die Stokesverschiebung in der Frequenz verschoben ist, zu detektieren. Es ist daher optimal, wenn die Laserstrahlung, die von dem Laser ausgesandt werden kann, möglichst exakt eine dieser Frequenz $\omega_{E,i}$ entsprechende Wellenlänge $\lambda_{E,i}$ aufweist.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe zudem durch ein Verfahren zum

Durchführen einer SERS-Messung, bei dem ein hier beschriebenes SERS-Substrat verwendet und ein Anregungslaserstrahl durch den Träger und das Substrat geleitet wird und danach auf ein zu bestimmendes Material trifft. Vorteilhafterweise wird dabei auch die Raman-

5 Streustrahlung durch den Träger geleitet und anschließend detektiert.

Mit Hilfe einer Zeichnung wird nachfolgend ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung näher erläutert. Es zeigt:

5 Figur 1 - die schematische Schnittdarstellung durch ein SERS-Substrat gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung,

 Figur 2 - das Ergebnis einer SERS-Messung an einem kommerziell erhältlichen SERS-Substrat und

10

 Figur 3 - das Ergebnis einer indirekten und einer direkten SERS-Messung an einem SERS-Substrat gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

15

Figur 1 zeigt eine Schnittdarstellung durch ein SERS-Substrat 1, das über einen Träger 2 mit einer Oberfläche 4 verfügt. Der Träger 2 besteht aus einem Trägermaterial. An der Oberfläche 4 befindet sich ein Substrat 6 aus einem Substratmaterial. Dieses Substrat 6 verfügt über eine Mikro- oder Nanostruktur, die in Figur 1 nicht dargestellt. An der dem Träger 2 abgewandten Seite des Substrates 6 lagert sich ein Analyt 8 an, der durch eine SERS-Messung detektiert werden soll. Bei dem Substrat 6 handelt es sich um ein plasmonisches Material, das aus den bereits benannten Materialien bestehen kann.

20

25

Durch einen ersten Pfeil 10 wird eine direkte Bestrahlung dargestellt. Laserstrahlung der Anregungsfrequenz wird durch die Luft oder ein anderes verwendetes Medium, beispielsweise Wasser, auf den Analyten 8 gesendet und regt diesen an. Der Analyt 8 sendet dann frequenzverschobene elektromagnetische Strahlung aus, die auf dem umgekehrten Weg, in Figur 1 also nach oben, detektiert wird. Elektromagnetische Strahlung, die in den Träger 2 eintritt, wird folglich nicht verwendet. Bei dieser Art der direkten Bestrahlung wird oftmals ein Trägermaterial verwendet, das bei den

30

verwendeten Wellenlängen der elektromagnetischen Strahlung intransparent ist.

5 Ein zweiter Pfeil 12 deutet die indirekte Bestrahlungsrichtung an. Die Anregungsstrahlung wird durch den Träger 2 und das Substrat 6 auf den Analyten 8 gesendet und regt diesen an. Die von dem Analyten 8 ausgesandte elektromagnetische Strahlung wird auf dem umgekehrten Weg, in Figur 1 also nach unten, durch das Trägermaterial des Trägers 2 hindurch geleitet und anschließend detektiert. Dies kann je nach Auswahl der verwendeten Materialien für den Träger 2 und das Substrat 6 zu einer deutlichen Verstärkung des SERS-Signals und damit zu einer deutlichen Erhöhung der Empfindlichkeit der Messung führen.

15 Figur 2 zeigt das Ergebnis einer SERS-Messung bei der ein unter dem Namen „Klarite“ kommerziell erhältliches SERS-Substrat verwendet wurde. Als Analyt wurde Thiophenol verwendet und die SERS-Messung direkt durchgeführt. Es wurde folglich das Anregungslaserlicht durch die Luft und nicht durch den Träger und das Substrat auf den Analyten geleitet. Auch die Raman-Streustrahlung wurde durch die Luft und nicht durch das Substrat und den Träger geleitet, bevor sie detektiert wurde. In Figur 2 ist die Zellrate und damit die Raman-Intensität über der Raman-Verschiebung aufgetragen. Die Messdauer beträgt dabei fünf Sekunden. Das verwendete SERS-Substrat „Klarite“ weist eine Goldoberfläche auf.

25 Für die vorliegende Anmeldung ist die Anzahl und Position der in Figur 2 gezeigten Peaks nicht von übergeordnetem Interesse. Interessant ist lediglich, dass die maximale Peak-Höhe bei einer Intensität von ca. 2.800 liegt. Die Intensität ist zwar in willkürlichen Einheiten angegeben, dies entspricht jedoch der Zählrate des Detektors.

30 Figur 3 zeigt vergleichbare Messungen an einem SERS-Substrat gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Das SERS-

Substrat verfügt über einen Träger aus SiO_x. Der Träger ist 530 nm dick und für das gezeigte Ausführungsbeispiel auf einem Grundmaterial aufgebracht, für das Quarzglas verwendet wurde. Anschließend wurde auf den Träger ein Substrat aus Gold aufgedampft, das anschließend mit einem
5 einzigen Laserpuls mit einer Fluenz von 110mJ/cm² behandelt wurde.

Das SERS-Substrat wurde für 24 Stunden in eine Thiophenol-Lösung eingelegt, wie es auch mit dem „Klarite“-SERS-Substrat gemacht wurde, dessen Ergebnis in Figur 2 dargestellt ist. Anschließend wurde das SERS-Substrat mit Ethanol gereinigt. Die auf diese Weise entstandene Monolage
10 Thiophenol auf der Substratoberfläche des SERS-Substrats wurde mit einem „Kaiser Optical System“ Raman-System vermessen. Dabei wurde ein Laser mit einer Laserwellenlänge von 785 nm bei einer Leistung von 58 mW verwendet.

In Figur 3 ist das Ergebnis dieser SERS-Messung dargestellt. In Form einer durchgezogenen Linie ist das Ergebnis einer direkten Bestrahlung
15 gezeigt. Dies bedeutet, dass das Laser-Anregungslicht durch die Luft auf den Analyten Thiophenol gelangt. Mit gestrichelten Linien hingegen ist das Ergebnis einer indirekten SERS-Messung gezeigt, bei der das
20 Laseranregungslicht durch das Trägermaterial des Trägers und das Substratmaterial des Substrates auf den Analyten geleitet wird. Auch die zurückgestreute Raman-Streustrahlung wird durch das Substratmaterial des Substrates und des Trägermaterial des Trägers geleitet, bevor es
25 detektiert werden kann. Sowohl bei direkter und als auch bei indirekter Bestrahlung wurde im gezeigten Ausführungsbeispiel der Laser so justiert, dass das erhaltene Raman-Signal maximal ist.

Auch bei den in Figur 3 gezeigten Messkurven ist die Intensität in willkürlichen Einheiten über der Raman-Verschiebung aufgetragen. Die Raman-Verschiebung ist wie in Figur 2 in Einheiten der Wellenzahl 1/cm aufgetragen. Die willkürlichen Intensitätseinheiten entsprechen wie in Figur 2 der
30

Zählrate des Detektors. Allerdings ist bei den Messungen, deren Ergebnisse in Figur 3 dargestellt sind, die Belichtungszeit auf 10 Sekunden gesetzt worden. Ansonsten sind die Messungen, deren Ergebnisse in den Figuren 2 und 3 dargestellt sind, vergleichbar, da sie sich im Wesentlichen in der Belichtungszeit und dem verwendeten SERS-Substrat unterscheiden. Man erkennt im Vergleich, dass die maximale Peak-Höhe selbst in der direkten Bestrahlung des SERS-Substrates gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung deutlich höher ist, als dies bei der SERS-Messung mit einem kommerziell erhältlichen SERS-Substrat der Fall ist. Die maximale Peak-Höhe bei einer indirekten Messung, die in Figur 3 dargestellt ist, zeigt nochmals eine deutliche Verstärkung.

Die Materialkombination bzw. das SERS-Substrat, das den in Figur 3 gezeigten Messergebnissen zugrunde lag, liefert einen Wert X von ca. 7,3.

Bezugszeichenliste

- 1 - SERS-Substrat
- 2 - Träger
- 5 4 - Oberfläche
- 6 - Substrat
- 8 - Analyt
- 10 - erster Pfeil
- 12 - zweiter Pfeil

10

Patentansprüche:

1. SERS-Substrat mit

einem Träger aus einem Trägermaterial,

der eine Oberfläche aufweist, und

einem Substrat aus einem Substratmaterial mit einer dielektrischen Funktion ϵ_M ,

das an der Oberfläche des Trägers angeordnet ist und eine Struktur aufweist,

dadurch gekennzeichnet, dass

das Trägermaterial und das Substratmaterial derart gewählt sind, dass ein Wert X wenigstens 6 beträgt, wobei X wie folgt berechnet wird:

$$X = \left(\frac{|\epsilon_M(\omega_{E,d}) - \epsilon_{Luft}|^2 * |\epsilon_M(\omega_s) - \epsilon_{Luft}|^2}{|\epsilon_M(\omega_{E,d}) + 2\epsilon_{Luft}|^2 * |\epsilon_M(\omega_s) + 2\epsilon_{Luft}|^2} \right)^{-1} \left(\frac{|\epsilon_M(\omega_{E,i}) - \epsilon_D|^2 * |\epsilon_M(\omega_s) - \epsilon_D|^2}{|\epsilon_M(\omega_{E,i}) + 2\epsilon_D|^2 * |\epsilon_M(\omega_s) + 2\epsilon_D|^2} \right)$$

wobei die einzelnen Größen folgendes darstellen:

ω_s : Stokesverschiebung = 1000 cm^{-1}

$\omega_{E,d}$: Anregungsfrequenz, bei der der erste Faktor von X maximal wird,

$\omega_{E,i}$: Anregungsfrequenz, bei der der zweite Faktor von X maximal wird und

ϵ_{Luft} : dielektrische Funktion von Luft = 1

ϵ_D : dielektrische Funktion des Trägermaterials bei einer Wellenlänge $\lambda=600 \text{ nm}$

2. SERS-Substrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial und das Substratmaterial derart gewählt werden, dass X größer ist als 10, vorzugsweise größer ist als 50, insbesondere vorzugsweise größer ist 100.

3. SERS-Substrat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass für die Bestimmung von $\omega_{E,d}$ und $\omega_{E,i}$ je ein lokales Maximum des ersten Faktors und des zweiten Faktors für Frequenzen berechnet werden, die Wellenlängen zwischen 300 nm und 900 nm entsprechen.
- 5
4. SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Substratmaterial Gold, Silber, Kupfer, Aluminium, Platin, Natrium, Indium, Zink, Cadmium, Gallium oder eine Kombination mehrerer dieser Elemente aufweist.
- 10
5. SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Substratmaterial eine Nanostruktur oder eine Mikrostruktur aufweist.
- 15
6. SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial Saphir, Diamant, Flintglas, Bleiglas, Polycarbonat, Polystyrol oder eine Kombination dieser Materialien ist.
- 20
7. SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial in Form einer Schicht auf einem Grundmaterial, insbesondere auf Quarzglas, angeordnet ist.
- 25
8. SERS-Substrat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial SiO_x , Ta_2O_5 , TiO_2 , HfO_2 , Nb_2O_5 , MgO , ZrO_2 , Al_2O_3 , Ga_2O_3 oder eine Kombination dieser Materialien ist.
- 30
9. SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger Teil einer Wandung eines Reaktionsbehälters oder eines Mikrofluidsystems ist.

10. Set zum Durchführen einer SERS-Messung mit einem SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche und einem Laser zum Aussenden von Laserstrahlung, die eine Wellenlänge λ aufweist, die einer zu $\omega_{E,i}$ korrespondierenden Wellenlänge $\lambda_{E,i} \pm 50$ nm, vorzugsweise $\omega_{E,i} \pm 20$ nm, besonders vorzugsweise $\omega_{E,i} \pm 10$ nm entspricht.
11. Verfahren zum Durchführen einer SERS-Messung, bei dem ein SERS-Substrat nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 9 verwendet und ein Anregungslaserstrahl durch den Träger und das Substrat geleitet wird und danach auf ein zu bestimmendes Material trifft.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Rama-Streustrahlung durch den Träger geleitet und anschließend detektiert wird.

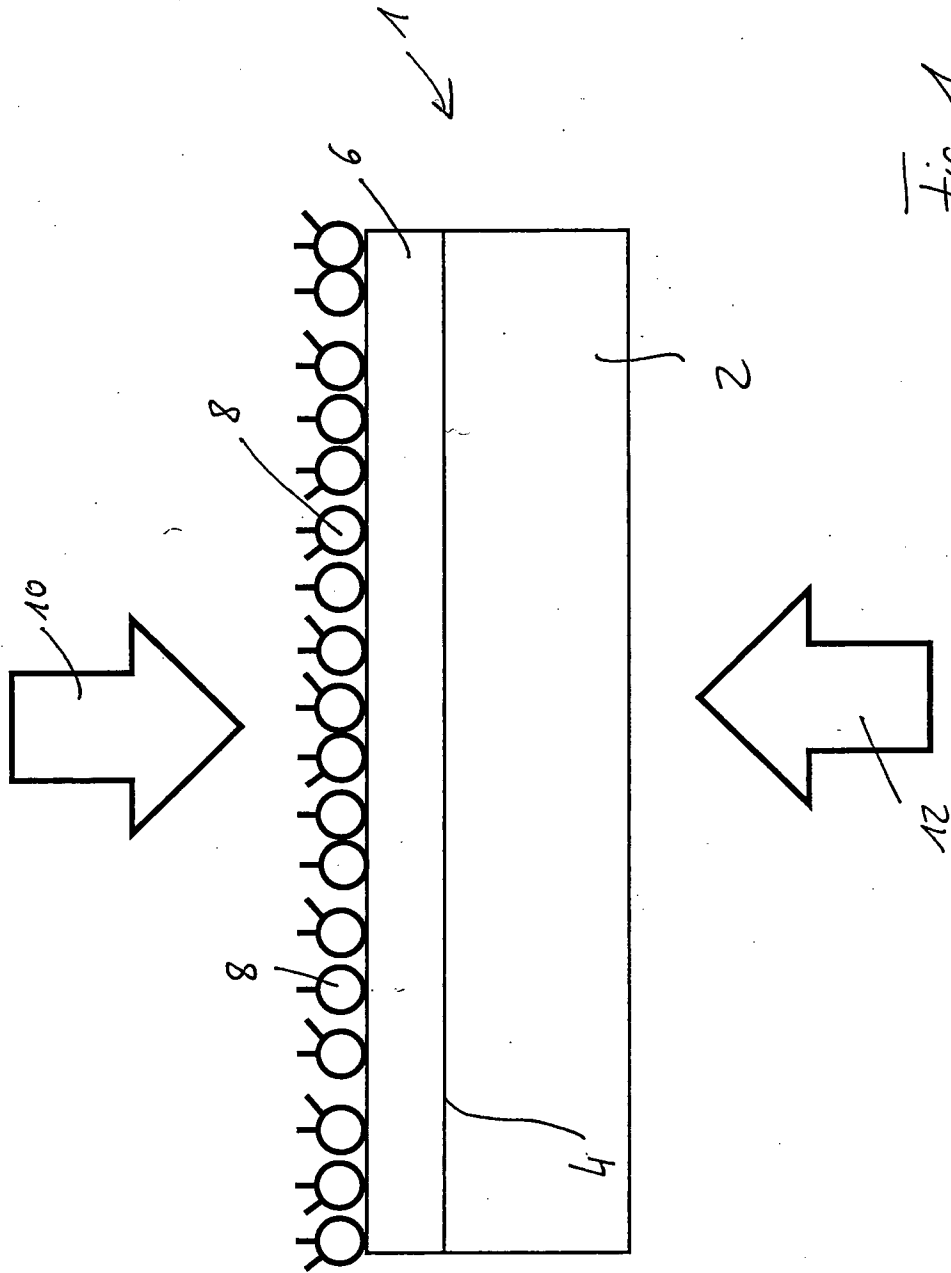


Fig. 1

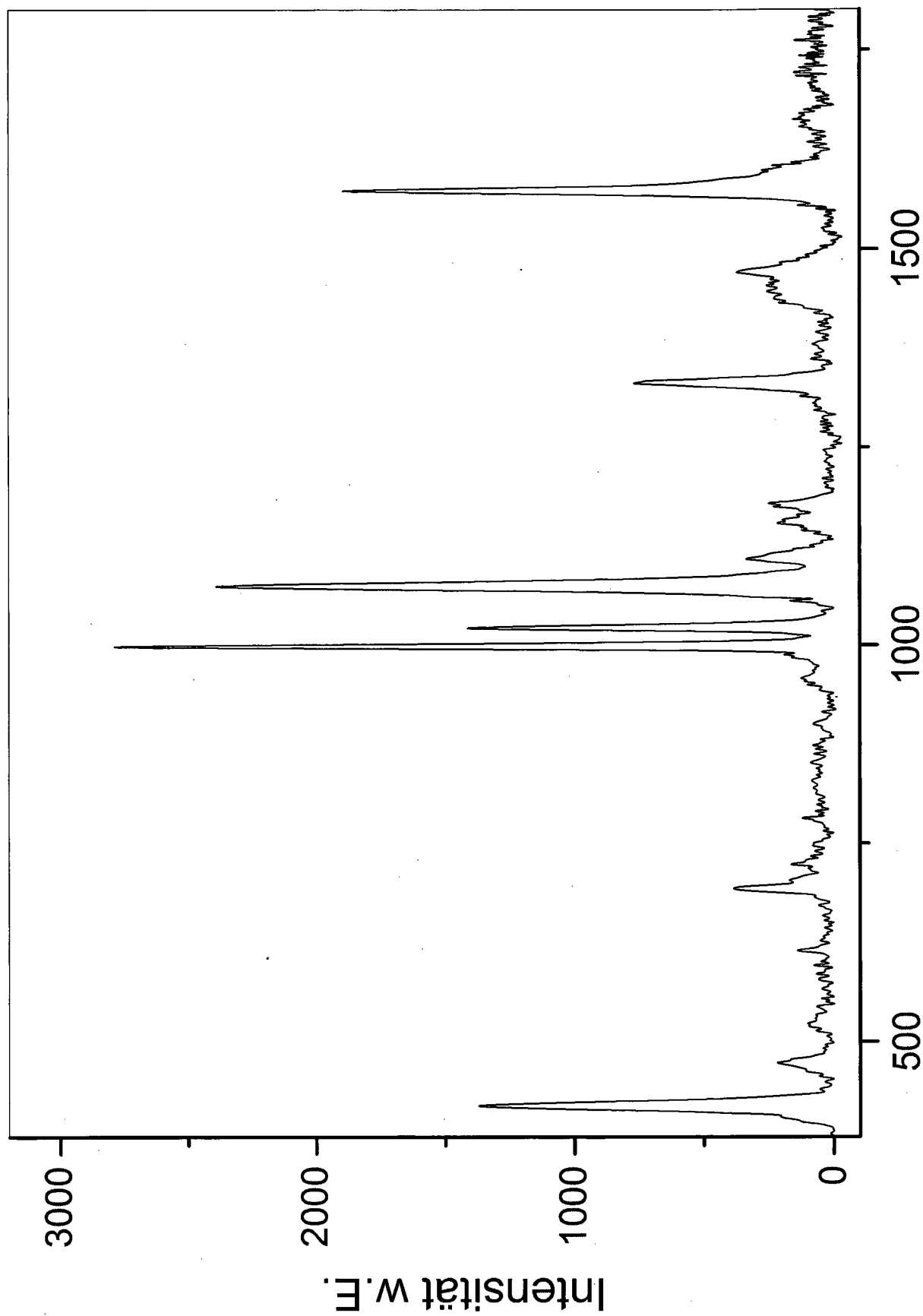
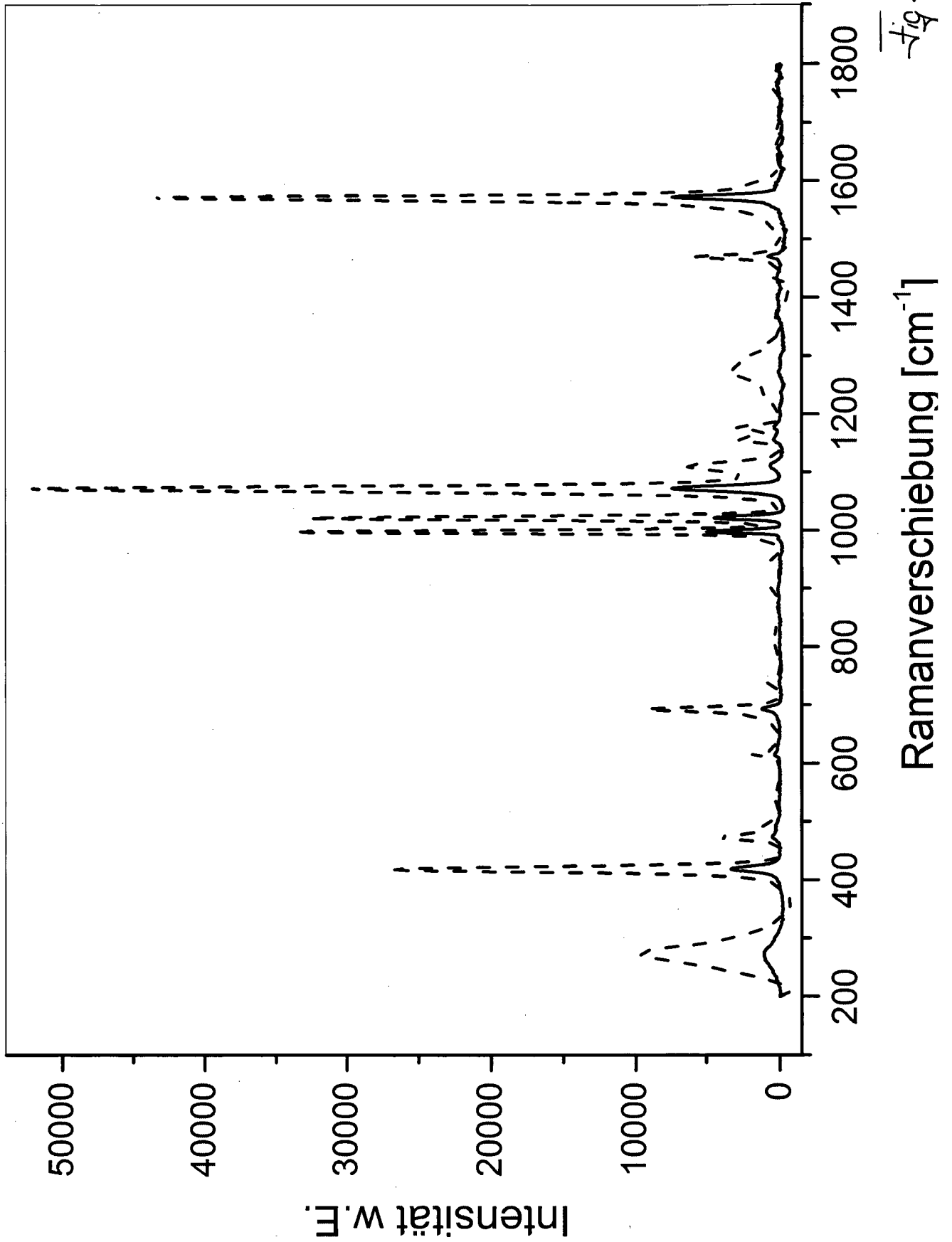


Fig. 2

Ramanverschiebung [cm⁻¹]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/001276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N21/65 B82Y15/00 B82Y20/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N B82Y
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/194106 A1 (MURAKAMI MAKOTO [US] ET AL) 11 August 2011 (2011-08-11)	1-8,10
Y	[0005]-[0006]; [0011]; [0020]; [0033]; [0044]; figures 3b, 9	9
X	----- BELLO J M ET AL: "TITANIUM DIOXIDE BASED SUBSTRATE FOR OPTICAL MONITORS IN SURFACE-ENHANCED RAMAN SCATTERING ANALYSIS", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 61, no. 15, 1 August 1989 (1989-08-01), pages 1779-1783, XP000081148, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/AC00190A600	1-8, 10-12
Y	figure 1 ----- -/--	9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 3 September 2014	Date of mailing of the international search report 11/09/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mason, William

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/001276

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/240144 A1 (GILBERT RICHARD [GB]) 23 September 2010 (2010-09-23) [0119]; figure 1	9
A	----- US 2011/128536 A1 (BOND TIZIANA C [US] ET AL) 2 June 2011 (2011-06-02) paragraph [0027]; claims 1, 10-11; figure 1	1-12
A	----- MICHEL LANGLET ET AL: "Elaboration of an Ag ⁺ DEG /TiO ₂ platform for DNA detection by surface enhanced Raman spectroscopy", SURFACE SCIENCE, NORTH-HOLLAND, vol. 605, no. 23, 16 August 2011 (2011-08-16), pages 2067-2072, XP028304373, ISSN: 0039-6028, DOI: 10.1016/J.SUSC.2011.08.007 [retrieved on 2011-08-24] figure 1	1-12
A	----- US 2008/285024 A1 (PROKES SHARKA M [US] ET AL) 20 November 2008 (2008-11-20) figures 1, 4	1-12
A	----- SHUYI LI ET AL: "<title>An approach to self-cleaning SERS sensors by arraying Au nanorods on TiO ₂ layer</title>", PROCEEDINGS OF SPIE, vol. 6647, 13 September 2007 (2007-09-13), pages 66470J-66470J-8, XP055055446, ISSN: 0277-786X, DOI: 10.1117/12.731991 figure 3	1-12
A	----- WO 2012/128762 A1 (HEWLETT PACKARD DEVELOPMENT CO [US]; KIM ANSOON [US]; LI ZHIYONG [US];) 27 September 2012 (2012-09-27) figure 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/001276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2011194106	A1	11-08-2011	CN 102782466 A	14-11-2012
			DE 112011100503 T5	14-03-2013
			JP 2013527910 A	04-07-2013
			US 2011194106 A1	11-08-2011
			WO 2011100153 A1	18-08-2011

US 2010240144	A1	23-09-2010	AU 2007231216 A1	04-10-2007
			CN 101460830 A	17-06-2009
			EP 2002242 A2	17-12-2008
			GB 2436719 A	03-10-2007
			JP 2009531696 A	03-09-2009
			US 2010240144 A1	23-09-2010
			WO 2007110614 A2	04-10-2007

US 2011128536	A1	02-06-2011	NONE	

US 2008285024	A1	20-11-2008	US 2008285024 A1	20-11-2008
			WO 2009035479 A1	19-03-2009

WO 2012128762	A1	27-09-2012	TW 201248137 A	01-12-2012
			US 2014024131 A1	23-01-2014
			WO 2012128762 A1	27-09-2012

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01N21/65 B82Y15/00 B82Y20/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01N B82Y		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2011/194106 A1 (MURAKAMI MAKOTO [US] ET AL) 11. August 2011 (2011-08-11)	1-8,10
Y	[0005]-[0006]; [0011]; [0020]; [0033]; [0044]; Abbildungen 3b, 9	9
X	----- BELLO J M ET AL: "TITANIUM DIOXIDE BASED SUBSTRATE FOR OPTICAL MONITORS IN SURFACE-ENHANCED RAMAN SCATTERING ANALYSIS", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, Bd. 61, Nr. 15, 1. August 1989 (1989-08-01), Seiten 1779-1783, XP000081148, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/AC00190A600	1-8, 10-12
Y	Abbildung 1 ----- -/--	9
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
3. September 2014		11/09/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Mason, William

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2010/240144 A1 (GILBERT RICHARD [GB]) 23. September 2010 (2010-09-23) [0119]; Abbildung 1	9
A	----- US 2011/128536 A1 (BOND TIZIANA C [US] ET AL) 2. Juni 2011 (2011-06-02) Absatz [0027]; Ansprüche 1, 10-11; Abbildung 1	1-12
A	----- MICHEL LANGLET ET AL: "Elaboration of an Ag ⁺ /TiO ₂ platform for DNA detection by surface enhanced Raman spectroscopy", SURFACE SCIENCE, NORTH-HOLLAND, Bd. 605, Nr. 23, 16. August 2011 (2011-08-16), Seiten 2067-2072, XP028304373, ISSN: 0039-6028, DOI: 10.1016/J.SUSC.2011.08.007 [gefunden am 2011-08-24] Abbildung 1	1-12
A	----- US 2008/285024 A1 (PROKES SHARKA M [US] ET AL) 20. November 2008 (2008-11-20) Abbildungen 1, 4	1-12
A	----- SHUYI LI ET AL: "<title>An approach to self-cleaning SERS sensors by arraying Au nanorods on TiO ₂ layer</title>", PROCEEDINGS OF SPIE, Bd. 6647, 13. September 2007 (2007-09-13), Seiten 66470J-66470J-8, XP055055446, ISSN: 0277-786X, DOI: 10.1117/12.731991 Abbildung 3	1-12
A	----- WO 2012/128762 A1 (HEWLETT PACKARD DEVELOPMENT CO [US]; KIM ANSOON [US]; LI ZHIYONG [US];) 27. September 2012 (2012-09-27) Abbildung 1	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/001276

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2011194106 A1	11-08-2011	CN 102782466 A	14-11-2012
		DE 112011100503 T5	14-03-2013
		JP 2013527910 A	04-07-2013
		US 2011194106 A1	11-08-2011
		WO 2011100153 A1	18-08-2011

US 2010240144 A1	23-09-2010	AU 2007231216 A1	04-10-2007
		CN 101460830 A	17-06-2009
		EP 2002242 A2	17-12-2008
		GB 2436719 A	03-10-2007
		JP 2009531696 A	03-09-2009
		US 2010240144 A1	23-09-2010
		WO 2007110614 A2	04-10-2007

US 2011128536 A1	02-06-2011	KEINE	

US 2008285024 A1	20-11-2008	US 2008285024 A1	20-11-2008
		WO 2009035479 A1	19-03-2009

WO 2012128762 A1	27-09-2012	TW 201248137 A	01-12-2012
		US 2014024131 A1	23-01-2014
		WO 2012128762 A1	27-09-2012
