



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월26일

(11) 등록번호 10-2786367

(24) 등록일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*G02B 6/122* (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)  
*G02B 26/08* (2006.01) *G02B 5/20* (2022.01)  
*G02B 5/30* (2022.01) *G02B 6/02* (2022.01)  
*H01L 25/16* (2025.01)  
(52) CPC특허분류  
*G02B 6/1225* (2013.01)  
*G01N 21/6454* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7004940  
(22) 출원일자(국제) 2018년07월23일  
심사청구일자 2021년07월23일  
(85) 번역문제출일자 2020년02월20일  
(65) 공개번호 10-2020-0028474  
(43) 공개일자 2020년03월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/043333  
(87) 국제공개번호 WO 2019/023146  
국제공개일자 2019년01월31일  
(30) 우선권주장  
62/536,268 2017년07월24일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020160108317 A\*  
KR1020170041850 A\*  
US20170082544 A1\*  
JP2016200575 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**퀀텀-에스아이 인코포레이티드**  
미국 06437 코네티컷주 길포드 올드 화이트필드 스트리트 530  
(72) 발명자  
**로스버그, 조나단 엠.**  
미국 06437 코네티컷주 길포드 언카스 포인트 로드 215  
**슈미드, 제라드**  
미국 06437 코네티컷주 길포드 와일드로즈 애비뉴 140  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**양영준, 김연송, 백만기**

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 송병준

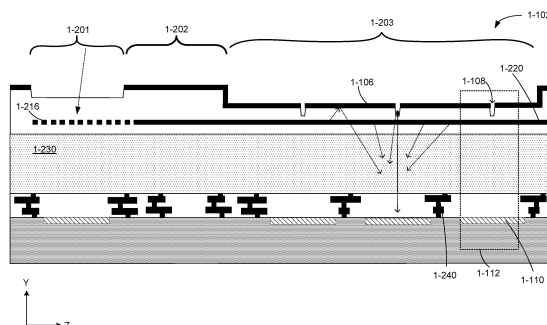
(54) 발명의 명칭 **광학 거부 광자 구조체들**

### (57) 요약

병렬로 샘플들을 분석하기 위한 통합 디바이스 및 관련 기기들 및 시스템들이 설명된다. 통합 디바이스는 그 표면 상에 배열된, 개별 샘플 웰들이 여기 광에 반응하여 방출 광을 방출하도록 구성된 적어도 하나의 형광 마커로 라벨링된 샘플을 수용하도록 구성되는 샘플 웰들을 포함할 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스의 층에 배

(뒷면에 계속)

### 대표도



치된 광검출기들을 추가로 포함할 수 있고, 여기서 하나 이상의 광검출기는 샘플 웰로부터 방출된 방출 광의 광자를 수신하도록 배치된다. 통합 디바이스는 샘플 웰들과 광검출기들 사이에 배치된 하나 이상의 광자 구조체를 추가로 포함하고, 여기서 하나 이상의 광자 구조체는 방출 광에 대해 여기 광을 감쇠시키도록 구성되어, 하나 이상의 광검출기에 의해 생성된 신호가 방출 광의 광자들의 검출을 나타낸다.

(52) CPC특허분류

**G01N 21/648** (2013.01)

**G02B 26/08** (2013.01)

**G02B 5/20** (2022.01)

**G02B 5/3025** (2013.01)

**G02B 6/02323** (2013.01)

**H01L 25/167** (2023.08)

(72) 발명자

**콘다렌코, 알렉산더**

미국 97229 오리건주 포틀랜드 노스웨스트 힐다고  
레인 16187

**비치, 제임스**

미국 78738 텍사스주 오스틴 레사카 블러바드 1501

**프레스톤, 카일**

미국 06437 코네티컷주 길포드 마우파스 로드 461

**가세미, 파시드**

미국 06437 코네티컷주 길포드 뉴 위트필드 스트리트 373 아파트먼트 비

**래키, 제레미**

미국 06437 코네티컷주 길포드 노튼타운 로드 636

**쥬웰, 잭**

미국 80302 콜로라도주 보울더 오로라 애비뉴 550

**피프, 키쓰 지.**

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 마타데로 애비뉴 635

**카비리, 알리**

미국 06443 코네티컷주 매디슨 그린 힐 로드 58

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

통합 디바이스로서,

상기 통합 디바이스의 제1 층 상에 배열된 복수의 샘플 웰- 상기 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 여기 광에 반응하여 방출 광을 방출하도록 구성된 적어도 하나의 형광 마커로 라벨링된 샘플을 수용하도록 구성됨 -;

여기 광을 상기 복수의 샘플 웰의 일부에 커플링하도록 구성된 적어도 하나의 도파관;

상기 통합 디바이스의 제2 층 상에 배열되고, 상기 복수의 샘플 웰로부터 방출된 방출 광의 광자들을 수신하도록 배치된 복수의 광검출기- 상기 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 상기 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기와 정렬됨 -; 및

개별 샘플 웰과 그 각자의 적어도 하나의 광검출기 사이에 배치된 적어도 하나의 광자 구조체- 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 방출 광에 대해 상기 여기 광을 감쇠시키도록 구성되고, 상기 적어도 하나의 광검출기에 의해 생성된 신호는 방출 광의 광자들의 검출을 나타내고, 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 적어도 하나의 도파관과 상기 제2 층 사이에 배치되고, 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 여기 광의 적어도 일부의 투과를 차단하도록 구성되는 적어도 하나의 금속층 및 상기 복수의 샘플 웰 중 적어도 일부와 중첩하는 적어도 하나의 개구를 갖는 적어도 하나의 공간 필터를 포함함 -를 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 공통 축 상에 개별 샘플 웰 및 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 정렬하는 적어도 하나의 개구를 갖는 통합 디바이스.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 도파관의 제1 도파관은 공통 축을 따라 상기 샘플 웰들의 일부의 제1 샘플 웰 및 상기 복수의 광검출기 중 제1 광검출기와 중첩하도록 배치되고,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 공통 축을 따라 상기 제1 도파관과 상기 제1 광검출기 사이에 배치되는 통합 디바이스.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 통합 디바이스는 상기 적어도 하나의 금속층을 포함하는 회로를 추가로 포함하고, 상기 회로는 상기 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기에 전기적으로 결합되는 통합 디바이스.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 공간 필터는 상기 복수의 샘플 웰에 근접하게 배치된 제1 공간 필터 및 상기 복수의 광검출기에 근접하게 배치된 제2 공간 필터를 포함하고,

상기 제1 공간 필터는 제1 크기를 갖는 개구를 갖고, 상기 제2 공간 필터는 제2 크기를 갖는 개구를 갖고, 상기 제1 크기는 상기 제2 크기보다 큰 통합 디바이스.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 제1 공간 필터와 제2 공간 필터 사이에 배치되는 적어도 하나의 스펙트럼 필터를 포함하고, 상기 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 제2 범위의 파장들보다 더 큰 양으로 제1 범위의 파장들을 투과시키도록 구성되고, 상기 제1 범위의 파장들은 상기 방출 광의 적어도 하나의 특성 파장을 포함하고, 상기 제2 범위의 파장들은 상기 여기 광의 적어도 하나의 특성 파장을 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 낮은 굴절률 재료를 갖는 복수의 낮은 굴절률 층 및 높은 굴절률 재료를 갖는 복수의 높은 굴절률 층의 교대하는 층들을 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 8

제6항에 있어서,

상기 통합 디바이스는 여기 광의 빔을 수신하고 여기 광을 상기 통합 디바이스의 도파관에 광 커플링(optically couple)하도록 구성된 여기 소스 커플링 영역을 추가로 포함하고, 상기 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 상기 여기 소스 커플링 영역과 중첩하는 통합 디바이스.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 횡방향 전기(TE) 편광된 광의 광 투과를 감소시키도록 구성된 적어도 하나의 편광 필터를 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 적어도 하나의 공간 필터, 및 상기 적어도 하나의 공간 필터와 상기 복수의 광검출기의 적어도 일부 사이에 배치된 수직 측벽들을 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 제1 공간 필터, 제2 공간 필터, 및 상기 제1 공간 필터와 상기 제2 공간 필터 사이에 배치된 수직 측벽들을 포함하는 통합 디바이스.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 공간 필터를 포함하고, 상기 통합 디바이스는:

상기 공간 필터와 상기 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기 사이에 배치된 제1 유전체 재료를 갖는 영역; 및

상기 공간 필터와 상기 적어도 하나의 광검출기와 중첩하는 샘플 웰 사이에 배치된 제2 유전체 재료를 갖는 영역을 추가로 포함하고,

상기 제1 유전체 재료는 상기 제2 유전체 재료보다 높은 굴절률을 갖는 통합 디바이스.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광자 구조체는 복수의 개구를 갖는 적어도 하나의 공간 필터를 포함하고, 상기 복수의 개구의 각각의 개구는 상기 복수의 샘플 웰의 각각의 샘플 웰과 중첩되고 그 각각의 샘플 웰의 치수보다 큰 치수를



갖는 통합 디바이스.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 복수의 개구의 각각의 개구의 치수는 그 각자의 샘플 웰의 하부 표면의 치수보다 크거나, 또는 상기 복수의 개구의 각각의 개구의 면적은 그 각자의 샘플 웰의 하부 표면의 면적보다 큰 통합 디바이스.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 도파관은 상기 제1 층과 상기 적어도 하나의 광자 구조체 사이에 배치되는 통합 디바이스.

#### 청구항 16

시스템으로서,

제1항의 통합 디바이스; 및

기기를 포함하고, 상기 기기는:

여기 광의 펄스들을 방출하도록 구성된 여기 소스; 및

상기 여기 광이 상기 통합 디바이스의 상기 적어도 하나의 도파관에 커플링되게 여기 광의 빔을 상기 통합 디바이스에 정렬하도록 구성된 적어도 하나의 정렬 컴포넌트를 포함하는 시스템.

#### 청구항 17

통합 디바이스를 형성하는 방법으로서,

상기 통합 디바이스의 제1 층 상에 배열된 복수의 샘플 웰을 형성하는 단계- 상기 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 여기 광에 반응하여 방출 광을 방출하도록 구성된 적어도 하나의 형광 마커로 라벨링된 샘플을 수용하도록 구성됨 -;

여기 광을 상기 복수의 샘플 웰의 일부에 커플링하도록 구성된 적어도 하나의 도파관을 형성하는 단계;

상기 통합 디바이스의 제2 층 상에 배열되고, 상기 복수의 샘플 웰로부터 방출된 방출 광의 광자들을 수신하도록 배치된 복수의 광검출기를 형성하는 단계- 상기 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 상기 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기와 정렬됨 -; 및

공동 층 상에 개별 샘플 웰 및 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 정렬하도록 배치된 적어도 하나의 광자 구조체를 형성하는 단계- 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 방출 광에 대해 상기 여기 광을 감쇠시키도록 구성되고, 상기 적어도 하나의 광검출기에 의해 생성된 신호는 상기 방출 광의 광자들의 검출을 나타내고, 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 적어도 하나의 도파관과 상기 제2 층 사이에 배치되고, 상기 적어도 하나의 광자 구조체는 상기 여기 광의 적어도 일부의 투과를 차단하도록 구성되는 적어도 하나의 금속층 및 상기 복수의 샘플 웰 중 적어도 일부와 중첩하는 적어도 하나의 개구를 갖는 적어도 하나의 공간 필터를 포함함 -를 포함하는 통합 디바이스를 형성하는 방법.

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원들

[0002] 본 출원은 2017년 7월 24일자로 출원되고 대리인 사건 번호 R0708.70027US00 하에 출원되고 발명의 명칭이 "OPTICAL REJECTION PHOTONIC STRUCTURES"인 미국 출원 일련 번호 제62/536,268호의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 출원의 분야

[0004] 본 출원은 동시에 수만 개의 샘플 웰 이상에 짧은 광학 펄스들을 제공하고 샘플 분석들을 위해 샘플 웰들로부터 형광 신호들을 수신하는 것에 의해 샘플들의 대규모 병렬 분석들을 수행할 수 있는 통합 디바이스들 및 관련 기기들에 관한 것이다. 기기들은 현장진단(point-of-care) 유전자 서열분석 및 개인화된 약품에 유용할 수 있다.

### 배경 기술

[0005] 생물학적 또는 화학적 샘플들의 대규모 병렬 분석들을 할 수 있는 기기들은 그들의 큰 크기, 휴대 가능함의 결여, 기기를 동작시키기 위한 숙련된 기술자의 요건, 전력 요구, 제어된 운영 환경에 대한 필요성, 및 비용을 포함할 수 있는 여러 인자들로 인해, 통상적으로 실험실 설정들로 제한된다. 샘플이 그러한 장비를 사용하여 분석될 때, 공통 패러다임은 현장진단 시 또는 현장에서 샘플을 추출하고, 샘플을 실험실에 보내고 분석의 결과들을 대기하는 것이다. 결과들에 대한 대기 시간은 몇 시간에서 며칠까지의 범위일 수 있다.

### 발명의 내용

[0006] 일부 실시예들은 통합 디바이스의 제1 층 상에 배열된 복수의 샘플 웰을 포함하는 통합 디바이스에 관한 것이다. 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 여기 광에 반응하여 방출 광을 방출하도록 구성된 적어도 하나의 형광 마커로 라벨링된 샘플을 수용하도록 구성된다. 통합 디바이스는 통합 디바이스의 제2 층 상에 배열되고 복수의 샘플 웰로부터 방출된 방출 광의 광자들을 수신하도록 배치된 복수의 광검출기를 추가로 포함한다. 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기와 정렬된다. 통합 디바이스는 개별 샘플 웰과 그 각자의 적어도 하나의 광검출기 사이에 배치된 적어도 하나의 광자 구조체를 추가로 포함하고, 적어도 하나의 광자 구조체는 방출 광에 대해 여기 광을 감쇠시키도록 구성되고, 적어도 하나의 광검출기에 의해 생성된 신호는 방출 광의 광자들의 검출을 나타낸다.

[0007] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 공통 축 상에 개별 샘플 웰 및 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 정렬하도록 배치된다. 일부 실시예들에서, 복수의 샘플 웰의 샘플 웰은 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 중첩하도록 배치된다. 일부 실시예들에서, 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 복수의 광검출기의 개별 광검출기들과 정렬한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 공통 축 상에 개별 샘플 웰 및 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 정렬하는 적어도 하나의 개구를 갖는다.

[0008] 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 여기 광을 복수의 샘플 웰의 일부에 커플링하도록 구성된 적어도 하나의 도파관을 추가로 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 도파관의 제1 도파관은 공통 축을 따라 샘플 웰들의 일부의 제1 샘플 웰 및 복수의 광검출기 중 제1 광검출기와 중첩하도록 배치된다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 공통 축을 따라 제1 도파관과 제1 광검출기 사이에 배치된다.

[0009] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 복수의 샘플 웰 중 적어도 일부와 중첩하고 여기 광의 적어도 일부분의 투과를 차단하도록 구성된 적어도 하나의 개구를 갖는 적어도 하나의 공간 필터를 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 공간 필터는 여기 광의 적어도 일부분의 투과를 차단하도록 구성된 적어도 하나의 금속층을 포함한다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 적어도 하나의 금속층을 포함하는 회로를 추가로 포함하고, 회로는 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기에 전기적으로 결합된다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 공간 필터는 복수의 샘플 웰에 근접하게 배치된 제1 공간 필터 및 복수의 광검출기에 근접하게 배치된 제2 공간 필터를 포함한다. 일부 실시예들에서, 제1 공간 필터는 제1 크기를 갖는 개구를 갖고, 제2 공간 필터는 제2 크기를 갖는 개구를 갖고, 제1 크기는 제2 크기보다 크다.

- [0010] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 제2 범위의 파장들보다 높은 레벨에서 제1 범위의 파장들을 투과시키도록 구성된 적어도 하나의 스펙트럼 필터를 포함하고, 제1 범위의 파장들은 방출 광의 적어도 하나의 특성 파장을 포함하고, 제2 범위의 파장들은 여기 광의 적어도 하나의 특성 파장을 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 제1 공간 필터와 제2 공간 필터 사이에 배치된다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 낮은 굴절률 재료를 갖는 복수의 낮은 굴절률 층 및 높은 굴절률 재료를 갖는 복수의 높은 굴절률 층을 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 복수의 높은 굴절률 층 및 복수의 낮은 굴절률 층의 교대하는 층을 포함한다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 여기 광의 빔을 수신하고 여기 광을 통합 디바이스의 도파관에 광 커플링(optically couple)하도록 구성된 여기 소스 커플링 영역을 추가로 포함하고, 적어도 하나의 스펙트럼 필터는 여기 소스 커플링 영역과 중첩한다.
- [0011] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 편광의 유형을 갖는 광의 투과를 감소시키도록 구성된 적어도 하나의 편광 필터를 포함한다. 일부 실시예들에서, 여기 광은 횡방향 전기(TE) 편광된 광이고, 적어도 하나의 편광 필터는 TE 편광된 광을 감소시키도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 편광 필터는 슬릿들의 주기적 어레이를 포함한다.
- [0012] 일부 실시예들에서, 여기 광은 여기 광의 펄스이고, 방출 광은 여기 광의 펄스에 반응하여 방출된 적어도 하나의 형광 마커에 의해 방출된 광자이고, 복수의 광검출기의 개별 광검출기들은 방출 광의 수명을 나타내는 신호를 생성하도록 추가로 구성된다. 일부 실시예들에서, 복수의 광검출기의 개별 광검출기들은 여기 광의 광자들로부터 생성된 전하 캐리어들을 폐기하도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 여기 광은 여기 광의 펄스이고, 개별 광검출기들은 제1 시간 기간에 걸쳐 여기 광 펄스의 광자들로부터 생성된 전하 캐리어들을 폐기하도록 추가로 구성된다. 일부 실시예들에서, 개별 광검출기들은 제2 시간 기간에 걸쳐, 입사 광자들에 의해 생성된 전하 캐리어들을, 전하 캐리어들이 생성되는 시간들에 기초하여 각자의 전하 캐리어 저장 영역들로 선택적으로 지향시키도록 추가로 구성된다.
- [0013] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는, 적어도 하나의 광자 구조체에 대한 법선으로부터의 각도들의 범위에 걸쳐 여기 광을 감소시키도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 방출 광의 특성 파장은 550nm 내지 650nm이다. 일부 실시예들에서, 여기 광의 특성 파장은 532nm이다. 일부 실시예들에서, 여기 광의 특성 파장은 515nm이다.
- [0014] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 적어도 하나의 공간 필터와, 적어도 하나의 공간 필터와 복수의 광검출기의 적어도 일부 사이에 배치된 수직 측벽들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 제1 공간 필터, 제2 공간 필터, 및 제1 공간 필터와 제2 공간 필터 사이에 배치된 수직 측벽들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 광자 구조체는 공간 필터를 포함하고, 통합 디바이스는 공간 필터와 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기 사이에 배치된 제1 유전체 재료를 갖는 영역 및 공간 필터와 적어도 하나의 광검출기와 중첩하는 샘플 웰 사이에 배치된 제2 유전체 재료를 갖는 영역을 추가로 포함하고, 제1 유전체 재료는 제2 유전체 재료보다 높은 굴절률을 갖는다.
- [0015] 일부 실시예들에서, 복수의 샘플 웰 중 하나의 샘플 웰과 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기 사이의 거리는 10 미크론보다 작다. 일부 실시예들에서, 복수의 샘플 웰 중 하나의 샘플 웰과 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기 사이의 거리는 5 미크론보다 작다. 일부 실시예들에서, 복수의 샘플 웰 중 하나의 샘플 웰과 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기 사이의 거리는 1.5 미크론 내지 5 미크론이다.
- [0016] 일부 실시예들은 본 명세서에 설명된 바와 같은 통합 디바이스 및 여기 광의 펄스들을 방출하도록 구성된 여기 소스 및 여기 광이 통합 디바이스의 적어도 하나의 도파관에 커플링되게 여기 광의 빔을 통합 디바이스에 정렬하도록 구성된 적어도 하나의 정렬 컴포넌트를 포함하는 기기에 관한 것이다.
- [0017] 일부 실시예들은 통합 디바이스를 형성하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 통합 디바이스의 제1 층 상에 배열된 복수의 샘플 웰을 형성하는 단계를 포함하고, 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 여기 광에 반응하여 방출 광을 방출하도록 구성된 적어도 하나의 형광 마커로 라벨링된 샘플을 수용하도록 구성된다. 이 방법은 통합 디바이스의 제2 층 상에 배열되고 복수의 샘플 웰로부터 방출되는 방출 광의 광자들을 수신하도록 배치되는 복수의 광검출기를 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 복수의 샘플 웰의 개별 샘플 웰들은 복수의 광검출기 중 적어도 하나의 광검출기와 정렬한다. 이 방법은 공통 축 상에 개별 샘플 웰 및 그 각자의 적어도 하나의 광검출기와 정렬하도록 배치된 적어도 하나의 광자 구조체를 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 적어도 하나의 광자 구조체는 방출 광에 대해 여기 광을 감소시키도록 구성되고, 적어도 하나의 광검출기에 의해 생성된 신호는 방출

광의 광자들의 검출을 나타낸다.

### 도면의 간단한 설명

[0018]

출원의 다양한 양태들 및 실시예들은 다음의 도면들을 참조하여 설명될 것이다. 도면들은 반드시 축척비율대로 그려진 것은 아니라는 점을 이해하여야 한다. 복수의 도면 내에 나타나는 항목들은 이들이 나타나는 모든 도면들에서 동일한 참조 번호로 표시된다.

도 1aa는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스의 개략도이다.

도 1ab는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스의 픽셀의 개략도이다.

도 2aa는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 2ab는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터 및 공간 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 2ba는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께, 및 굴절률의 표이다.

도 2bb는 일부 실시예들에 따른, 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다.

도 2ca는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께, 및 굴절률의 표이다.

도 2cb는 일부 실시예들에 따른, 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다.

도 2da는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께, 및 굴절률의 표이다.

도 2db는 일부 실시예들에 따른, 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다.

도 2ea는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께, 및 굴절률의 표이다.

도 2eb는 일부 실시예들에 따른, 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다.

도 2f는 일부 실시예들에 따른, 2개의 스펙트럼 필터의 법선 입사에서의 투과 대 파장의 플롯이다.

도 2ga는 일부 실시예들에 따른, 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 두께의 표이다.

도 2gb는 일부 실시예들에 따른, 광학 거부(optical rejection) 대 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 법선 입사에 대한 각도의 플롯이다.

도 2gc는 일부 실시예들에 따른, 예시적인 스펙트럼 필터에 대한 광학 거부 대 파장의 플롯이다.

도 3aa는 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖는 통합 디바이스의 상부 평면도이다.

도 3ab는 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 3ba 및 도 3bb는 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖지 않는 단면 통합 디바이스를 통한 532nm의 특성 파장을 갖는 횡방향 전기 광의 전기장 및 광학 파워(optical power)의 플롯들이다.

도 3bc 및 도 3bd는 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖지 않는 단면 통합 디바이스를 통한 532nm의 특성 파장을 갖는 횡방향 자기 광의 전기장 및 광학 파워의 플롯들이다.

도 3ca 및 도 3cb는 각각 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖는 단면 통합 디바이스를 통한 532nm의 특성 파장을 갖는 횡방향 전기 광의 전기장 및 광학 파워의 플롯들이다.

도 3cc 및 3cd는 각각 일부 실시예들에 따른, 편광 필터를 갖는 단면 통합 디바이스를 통한 532nm의 특성 파장을 갖는 횡방향 자기 광의 전기장 및 광학 파워의 플롯들이다.

도 4aa는 일부 실시예들에 따른, 다수의 공간 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ab, 도 4ac, 도 4ad, 도 4ae 및 도 4af는 일부 실시예들에 따른 예시적인 공간 필터 개구들을 예시하는 통합 디바이스에서의 픽셀들의 평면도들이다.

도 4b는 일부 실시예들에 따른, 공간 필터의 층들의 단면도이다.

도 4ca 및 도 4cb는 각각 예시적인 공간 필터에 대한 흡수 대 각도 및 파장의 플롯들이다.

도 4cc 및 도 4cd는 각각 예시적인 공간 필터에 대한 반사 대 각도 및 파장의 플롯들이다.

도 4ce는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대한 2개의 예시적인 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다.

도 4cf는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대한 2개의 예시적인 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다.

도 4cg는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대해 표준 CMOS 금속 층과 비교한 이 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다.

도 4d는 일부 실시예들에 따른, 다수의 공간 필터 및 스펙트럼 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ea는 일부 실시예들에 따른, 도 4d에 도시된 통합 디바이스의 단면도이고 532nm 광의 광학 파워의 전파(propagation)를 플롯팅한다.

도 4eb는 일부 실시예들에 따른, 도 4d에 도시된 통합 디바이스의 단면도이고 575nm 광의 광학 파워의 전파를 플롯팅한다.

도 4f는 일부 실시예들에 따른, 532nm 광의 광학 파워의 전파를 플롯팅하고 공간 필터로서 작용하도록 구성된 금속 층 및 스펙트럼 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4g는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ha 내지 도 4hf는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 형성하기 위해 사용되는 예시적인 제조 단계들을 도시한다.

도 4ia는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ib는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ic는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4ja는 일부 실시예들에 따른 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 4jb는 일부 실시예들에 따른, 개별 픽셀들 내의 높은 유전체 재료의 영역들을 갖는 통합 디바이스의 단면도이다.

도 5a는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스 및 기기의 블록도이다.

도 5ba는 일부 실시예들에 따른, 기기의 블록도 묘사이다.

도 5bb는 일부 실시예들에 따른, 광학 펄스 열(a train of optical pulses)의 플롯이다.

도 5c는 일부 실시예들에 따른, 각각의 샘플 웰에 대해 하나 이상의 도파관 및 대응하는 검출기들을 통해 펄스 레이저에 의해 광학적으로 여기될 수 있는 병렬 샘플 웰들의 개략도이다.

도 5d는 일부 실시예들에 따른, 도파관으로부터의 샘플 웰의 광학 여기(optical excitation)를 도시하는 광학 파워의 플롯이다.

도 5e는 일부 실시예들에 따른, 샘플 웰, 광 도파관 및 시간-비닝(time-binning) 광검출기를 갖는 픽셀의 개략도이다.

도 5f는 일부 실시예들에 따른, 샘플 웰 내에서 발생할 수 있는 예시적인 생물학적 반응의 개략도이다.

도 5g는 상이한 감쇠 특성들을 갖는 2개의 상이한 형광단에 대한 방출 확률 곡선들의 플롯이다.

도 5h는 일부 실시예들에 따른, 형광 방출의 시간-비닝 검출의 플롯이다.

도 5ia는 일부 실시예들에 따른 예시적인 시간-비닝 광검출기이다.

도 5ib는 일부 실시예들에 따른 예시적인 시간-비닝 광검출기이다.

도 5ja는 일부 실시예들에 따른, 샘플로부터의 형광 방출의 시간-비닝된 검출 및 펄스형 여기를 예시하는 개략도이다.

도 5jb는 일부 실시예들에 따른, 샘플의 반복된 펄스형 여기 이후의 다양한 시간 빈들에서의 누적된 형광 광자 카운트들의 히스토그램이다.

도 5ka 내지 도 5kd는 일부 실시예들에 따른, 4개의 뉴클레오티드(T, A, C, G) 또는 뉴클레오티드 유사체들에

대응할 수 있는 상이한 히스토그램들이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### I. 서론

본 출원의 양태들은 단일 분자의 식별 및 핵산 서열분석을 포함하는, 샘플들을 병렬로 분석하는 것을 할 수 있는 통합 디바이스들, 기기들 및 관련 시스템들에 관한 것이다. 이러한 기기는 콤팩트하고, 운반하기 쉽고, 동작하기 쉬울 수 있어, 의사 또는 다른 제공자가 기기를 용이하게 사용하고 진료가 요구될 수 있는 원하는 위치로 기기를 수송할 수 있게 한다. 샘플의 분석은 샘플을 하나 이상의 형광 마커로 라벨링하는 것을 포함할 수 있고, 이는 샘플을 검출하고 및/또는 샘플의 단일 분자를 식별(예를 들어, 핵산 서열분석의 일부로서 개별 뉴클레오타이드 식별)하기 위해 사용될 수 있다. 형광 마커를 여기 광(예를 들어, 형광 마커를 여기 상태로 여기시킬 수 있는 특성 파장을 갖는 광)으로 조명하는 것에 반응하여 형광 마커가 여기될 수 있고, 형광 마커가 여기되는 경우, 방출 광(예를 들어, 여기 상태에서부터 바닥 상태로 복귀함으로써 형광 마커에 의해 방출되는 특성 파장을 갖는 광)을 방출할 수 있다. 방출 광의 검출은 형광 마커의 식별을 허용할 수 있고, 따라서, 형광 마커에 의해 라벨링된 샘플의 분자 및 샘플의 식별을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 기기는 대규모 병렬 샘플 분석들을 할 수 있고, 동시에 수만 개의 샘플 이상을 처리하도록 구성될 수 있다.

본 발명자들은 통합 디바이스 상에 형성된 샘플 및 통합된 광학계를 수용하도록 구성된 샘플 웰들을 갖는 통합 디바이스, 및 통합 디바이스와 인터페이스하도록 구성된 기기가 이러한 다수의 샘플의 분석을 달성하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 기기는 하나 이상의 여기 광 소스를 포함할 수 있고, 통합 디바이스는, 여기 광이 통합 디바이스 상에 형성된 통합 광학 컴포넌트들(예를 들어, 도파관들, 광학 커플러들, 광학 스플리터들)을 사용하여 샘플 웰들에 전달되도록 기기와 인터페이스할 수 있다. 광학 컴포넌트들은 통합 디바이스의 샘플 웰들에 걸친 조명의 균일성을 개선할 수 있고, 달리 요구될 수 있는 많은 수의 외부 광학 컴포넌트를 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명자들은 통합 디바이스 상에 광검출기들을 통합하는 것이 샘플 웰들로부터의 형광 방출들의 검출 효율을 개선하고 달리 요구될 수 있는 광 수집 컴포넌트들의 수를 감소시킬 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다.

형광 마커가 한 번에 단일 광자만을 방출하기 때문에 형광 방출의 광자들을 검출하는 데 문제들이 발생할 수 있다. 형광 마커를 신뢰성 있게 여기시키기 위해, 통합 디바이스 내로 커플링되고 개별 샘플 웰들에 전달되는 여기 광은 높은 파워 레벨에 있을 수 있어, 여기 광의 광자들이 방출 광을 검출하기 위한 통합 디바이스의 광검출기의 효율에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는데, 그 이유는 광검출기가 여기 광자들로 포화될 수 있고, 이는 방출 광의 전체 검출 신호에서 잡음을 생성할 수 있기 때문이다. 본 발명자들은 통합 디바이스의 광검출기들에 의해 생성된 검출 신호들로부터 여기 광의 영향을 감소시키거나 제거하기 위해 사용되는 기술들이 방출 광의 검출을 개선할 수 있고, 따라서 샘플 분석을 개선할 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 이러한 기술들은 여기 광의 일부 또는 전부가 광검출기들에 의해 생성된 신호에 기여하는 것을 거부할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 광검출기에 의한 방출 광의 단일 광자의 검출을 위해, 여기 광의 수백 내지 수백만 개의 광자는 광검출기에 의해 거부되고/되거나 광검출기에 도달하는 것이 거부될 필요가 있을 수 있다.

본 발명자들은 샘플 웰들과 광검출기들 사이에 배치된 통합 디바이스 상에 형성되고, 방출 광에 대해 여기 광을 감쇠시키도록 구성된 광자 구조체들을 포함하는 것은, 방출 광자들의 개선된 검출에 기여할 수 있다는 것을 추가로 인식하고 이해하였다. 이러한 광자 구조체들은 여기 광의 흡수, 반사, 및 굴절을 포함하는, 광을 조작하기 위한 하나 이상의 특성을 사용함으로써 광검출기들에 도달하는 여기 광의 양을 감쇠시키도록 작용할 수 있다. 이러한 유형의 광자 구조체는 여기 광의 일부 또는 전부가 광검출기들에 도달하는 것이 방지되기 때문에 "광학 거부" 광자 구조체들로서 지칭될 수 있다.

통합 디바이스는 여기 광을 샘플 웰들의 일부 또는 전부에 전달하도록 구성된 다수의 도파관을 포함할 수 있다. 도파관들은 통합 디바이스의 하나 이상의 광학 컴포넌트(예를 들어, 격자 커플러, 광학 스플리터)를 통해 여기 광의 빔과 커플링하고 샘플 웰(들)과 광 커플링하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 도파관은 도파관에 근접하게 배치된 샘플 웰들의 로우(row)와 커플링할 수 있다. 여기 광을 감쇠시키도록 구성된 광자 구조체(들)는 도파관과 광검출기(들) 사이에 형성될 수 있다. 광자 구조체(들)는 도파관으로부터 산란된 일부 또는 전부의 여기 광의 광학 거부를 제공할 수 있는데, 이는 그렇지 않으면 광검출기(들)에 도달하고 방출 광의 광자들의 검출 효율에 영향을 미칠 수 있다. 도파관으로부터 산란된 여기 광은 도파관으로부터의 넓은 각도 영역위를 포함하는 다수의 방향으로 전파될 수 있다. 대조적으로, 샘플 웰로부터의 방출 광은 실질적으로 샘플 웰과 대응하는 광검출기(들) 사이의 방향을 따라 전파될 수 있다. 따라서, 본 출원의 일부 광자 구조체(들)는 특



정 각도 또는 특정 각도들의 범위에서 개별 광검출기를 향해 전파하는 일부 또는 전부의 광을 차단하도록 구성됨으로써 산란된 여기 광과 방출 광 사이의 방향성에서의 이러한 차이를 이용한다. 일부 실시예들에서, 광학 거부 광자 구조체는 광검출기에 실질적으로 법선 입사하는 광의 투과를 가능하게 하면서 광검출기에 대해 실질적으로 법선으로부터의 각도(예를 들어, 법선 입사로부터  $45^\circ$ )로 광검출기에 입사하는 광을 감쇠시키거나 차단할 수 있다.

[0025] 통합 디바이스 내에 형성될 수 있는 하나의 유형의 광자 구조체는 스펙트럼 필터이다. 스펙트럼 필터는 광의 파장(들)(예를 들어, 광의 특정 파장, 광의 파장들의 대역)에 기초하여 스펙트럼 필터에 입사하는 광을 선택적으로 흡수, 반사 및/또는 거부할 수 있다. 스펙트럼 필터가 우선적으로 흡수하거나 거부하는 파장(들)은 샘플을 라벨링하는 하나 이상의 형광 마커를 여기시키기 위해 사용되는 여기 광의 특정 파장(들)에 대응할 수 있다. 적합한 유형들의 스펙트럼 필터들은 컬러 흡수 필터들, 노치 거부 필터들, 밴드패스 필터들, 및 롱 패스 필터들을 포함할 수 있다.

[0026] 통합 디바이스 내에 형성될 수 있는 다른 유형의 광학 거부 광자 구조체는 편광 필터이다. 편광 필터는 특정 유형의 편광을 갖는 광의 투과를 감소시키거나 방지하도록 작용할 수 있다. 이러한 방식으로, 편광 필터는 편광되지 않은 광에 대해 편광된 광을 감쇠시킬 수 있다. 예를 들어, 도파관은 특정 유형의 편광(예를 들어, 횡방향 전기(TE) 편광, 횡방향 자기(TM) 편광)를 갖는 여기 광을 전파할 수 있다. 대조적으로, 형광 마커에 의해 방출된 광은 편광되지 않거나 여기 광과 상이한 유형의 편광을 가질 수 있다. 통합 디바이스에 통합된 편광 필터는 산란된 여기 광을 포함하는, 편광된 여기 광을 감쇠시키도록 작용할 수 있으면서, 방출 광의 일부 또는 전부가 편광 필터를 통과하는 것을 허용한다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스의 도파관은 TE 편광을 갖는 여기 광을 전파하도록 구성될 수 있고, 통합 디바이스는 TE 편광된 광을 감쇠시켜 편광 필터에 입사하는 여기 광의 일부 또는 전부가 편광 필터를 통과하지 않게 하도록 구성된 편광 필터를 가질 수 있다. 편광 필터가 방출 광을 어느 정도 감쇠시킬 수 있지만, 통합 디바이스에 편광 필터를 통합하는 것은, 제조의 용이성 및 각도들의 범위에 걸쳐 편광 필터에 입사하는 광의 원하는 광학 거부를 포함하여, 다른 광학 거부 광자 구조체들에 비해 이점들을 제공할 수 있다.

[0027] 통합 디바이스에 형성될 수 있는 제3 유형의 광학 거부 광자 구조체는 공간 필터이다. 공간 필터는 하나 이상의 홍채 구조체를 포함할 수 있고, 이는 일부 또는 전부의 입사광을 흡수하도록 작용하는 하나 이상의 재료 층, 및 광이 통과할 수 있게 하는 하나 이상의 개구를 포함할 수 있다. 개구(들)는 공간 필터를 통한 방출 광의 투과를 허용하기 위해 샘플 웰(들) 및 각자의 광검출기(들)와 중첩하도록 배치될 수 있다. 공간 필터는 미 여기 광(stray excitation light)을 차단하고 이웃하는 광검출기들 사이의 크로스토크를 감소시키도록 작용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스의 하나 이상의 금속 층은 공간 필터로서 작용할 수 있다. 하나 이상의 금속 층은 또한 통합 디바이스의 회로(예를 들어, 광검출기에 전기적으로 결합된 회로)로서 작용할 수 있다. 하나 이상의 금속층은 적합한 CMOS(complementary metal-oxide-semiconductor) 제조 기술들을 사용하여 형성될 수 있다.

[0028] 하나 이상의 광학 거부 광자 구조체는 통합 디바이스에 의한 방출 광의 검출을 개선하기 위한 다른 기술들과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 통합 디바이스의 광검출기들은 여기 광의 광자들에 의해 생성된 전하 캐리어들을 폐기하도록 구성될 수 있다. 광검출기에 의한 형광 방출들의 검출은 광검출기가 여기 광의 광자들에 의해 포화될 수 있을 때 여기 광의 펄스에 대응하는 시간 기간 후에 발생할 수 있다. 또한, 본 발명자들은 신속하게(예를 들어, 피크 값으로부터 500ps 미만으로) 턴오프되는 펄스형 여기 소스를 사용하는 것은, 여기 광으로부터의 실질적인 잡음 신호를 갖지 않고 검출될 충분한 형광 광 레벨이 있을 때 여기 후의 시간에서 방출 광을 검출함으로써 샘플 웰들로부터의 방출 광의 개선된 검출을 허용할 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 예를 들어, 방출 광의 검출은 광검출기가 여기 광에 의해 포화되지 않을 때 발생할 수 있다. 방출 광의 광자들의 검출 효율에 대한 여기 광의 영향을 감소시키기 위해 통합 디바이스의 광검출기(들) 및 펄스형 여기 소스의 타이밍을 포함하는 이러한 기술들은 "전기적 거부" 기술들의 유형들로 지칭될 수 있다. 광학 거부 광자 구조체(들)를 이러한 전기적 거부 기술들과 조합하는 것은 이웃하는 픽셀들 사이의 감소된 크로스토크 신호들을 허용할 수 있으며, 이는 통합 디바이스의 개별 픽셀들이 광학 거부 광자 구조체(들) 또는 전기적 거부(electrical rejection) 기술들이 단독으로 구현되었던 경우보다 더 작은 면적 풋프린트(area footprint)를 차지하는 것을 허용할 수 있다. 일부 경우들에서, 광학 거부 광자 구조체(들)를 이러한 전기적 거부 기술과 조합하는 것은 광검출기들로의 방출 광의 보다 효율적인 투과를 허용할 수 있으며, 이는 광학 거부 광자 구조체(들) 또는 전기적 거부 기술이 단독으로 구현되었던 경우보다 더 큰 신호-대-잡음비를 허용할 수 있다.

[0029] 방출 신호를 개선하기 위한 다른 기술들은 방출 광의 강도를 증가시키는 기술들을 포함할 수 있다. 일부 실시



예들에서, 샘플은 방출 광의 다수의 광자가 여기 광의 펄스 후에 라벨링된 샘플로부터 방출될 수 있도록 하나보다 많은 형광 마커로 라벨링될 수 있다. 예를 들어, 동일한 유형의 다수의 형광 마커로 라벨링된 샘플은 여기 광의 펄스에 의해 조명되는 것에 반응하여 방출 광의 다수의 광자를 방출할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 형광 마커는 여기 광의 거부를 개선할 수 있는 하나 이상의 특성에 대해 선택될 수 있다. 하나의 특성은 형광 마커의 수명이다. 더 긴 수명을 갖는 형광 마커(들)를 사용하는 것은 여기 광의 개선된 거부를 제공할 수 있는데, 그 이유는 여전히 방출 광의 광자들을 수집하기 위한 시간 기간을 허용하면서 광검출기들이 여기 광에 의해 생성된 전하 캐리어들을 폐기하는 시간 기간이 연장될 수 있기 때문이다. 형광 마커의 다른 특성은 그것의 스토크스 시프트(Stokes shift), 또는 형광 마커의 특성 흡수 파장(이는 여기 광의 특성 파장에 대응할 수 있음)과 특성 방출 파장(이는 방출 광에 대응할 수 있음) 사이의 파장 분리이다. 더 큰 스토크스 시프트를 갖는 형광 마커들은 특히 통합 디바이스에 하나 이상의 스펙트럼 필터를 통합할 때, 여기 광의 더 큰 거부를 허용할 수 있다.

[0030] II. 통합 디바이스

[0031] A. 개요

[0032] 픽셀들의 로우(1-112)를 예시하는 통합 디바이스(1-102)의 단면 개략도가 도 1aa에 도시된다. 통합 디바이스(1-102)는 커플링 영역(1-201), 라우팅 영역(1-202) 및 픽셀 영역(1-203)을 포함할 수 있다. 픽셀 영역(1-203)은 여기 광(파선 화살표로 도시됨)이 통합 디바이스(1-102)에 커플링되는 곳인 커플링 영역(1-201)과 분리된 위치에서 표면 상에 배치된 샘플 웰들(1-108)을 갖는 복수의 픽셀(1-112)을 포함할 수 있다. 샘플 웰들(1-108)은 금속 층(들)(1-106)을 통해 형성될 수 있다. 점선 직사각형에 의해 도시된 하나의 픽셀(1-112)은 샘플 웰(1-108) 및 하나 이상의 광검출기(1-110)를 갖는 광검출기 영역을 포함하는 통합 디바이스(1-102)의 영역이다.

[0033] 도 1aa는 여기 광의 빔을 커플링 영역(1-201) 및 샘플 웰들(1-108)에 커플링하는 것에 의한 여기의 경로(파선들로 도시됨)를 예시한다. 도 1aa에 도시된 샘플 웰들(1-108)의 로우는 도파관(1-220)과 광 커플링하도록 배치될 수 있다. 여기 광은 샘플 웰 내에 위치한 샘플을 조명할 수 있다. 샘플은 여기 광에 의해 조명되는 것에 반응하여 여기 상태에 도달할 수 있다. 샘플이 여기 상태에 있을 때, 샘플은 방출 광을 방출하고, 이는 샘플 웰과 연관된 하나 이상의 광검출기에 의해 검출될 수 있다. 도 1aa는 샘플 웰(1-108)로부터 픽셀(1-112)의 광검출기(들)(1-110)로의 방출 광의 경로(실선으로서 도시됨)를 개략적으로 도시한다. 픽셀(1-112)의 광검출기(들)(1-110)는 샘플 웰(1-108)로부터의 방출 광을 검출하도록 구성되고 배치될 수 있다. 적합한 광검출기들의 예들은 발명의 명칭이 "INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS"인 미국 특허 출원 제 14/821,656에 설명되고, 이는 그 전체가 참조로 포함된다. 개별 픽셀(1-112)에 대해, 샘플 웰(1-108) 및 그 각자의 광검출기(들)(1-110)는 공통 축을 따라(도 1aa에 도시된 y 방향을 따라) 정렬될 수 있다. 이러한 방식으로, 광검출기(들)는 픽셀(1-112) 내의 샘플 웰과 중첩할 수 있다.

[0034] 샘플 웰(1-108)로부터의 방출 광의 방향성은 금속 층(들)(1-106)이 방출 광을 반사하도록 작용할 수 있기 때문에 금속 층(들)(1-106)에 대한 샘플 웰(1-108) 내의 샘플의 배치에 의존할 수 있다. 이러한 방식으로, 금속 층(들)(1-106)과 샘플 웰(1-108)에 배치된 형광 마커 사이의 거리는 샘플 웰과 동일한 픽셀에 있는 광검출기(들)(1-110)의 효율에 영향을 미쳐, 형광 마커에 의해 방출된 광을 검출할 수 있다. 샘플이 동작 동안에 배치될 수 있는 곳에 근접한, 샘플 웰(1-106)의 하부 표면과 금속 층(들)(1-106) 사이의 거리는 100nm 내지 500nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 금속 층(들)(1-106)과 샘플 웰(1-106)의 하부 표면 사이의 거리는 대략 300nm이다.

[0035] 샘플과 광검출기(들) 사이의 거리는 또한 방출 광의 검출 시에 효율에 영향을 줄 수 있다. 샘플과 광검출기(들) 사이에서 이동해야 하는 거리 광을 감소시키므로써, 방출 광의 검출 효율이 개선될 수 있다. 또한, 샘플과 광검출기(들) 사이의 더 작은 거리들은 통합 디바이스의 더 작은 면적 풋프린트를 차지하는 픽셀들을 허용할 수 있으며, 이는 통합 디바이스에 더 많은 수의 픽셀이 포함되는 것을 허용할 수 있다. 샘플 웰(1-106)의 하부 표면과 광검출기(들) 사이의 거리는 1.5 $\mu$ m 내지 15 $\mu$ m의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰과 광검출기(들) 사이의 거리는 10 미크론보다 작을 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰과 광검출기(들) 사이의 거리는 5 미크론보다 작을 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰과 광검출기(들) 사이의 거리는 1.5 미크론 내지 5 미크론일 수 있다.

[0036] 광자 구조체(들)(1-230)는 샘플 웰들(1-108)과 광검출기들(1-110) 사이에 배치될 수 있고, 여기 광이 광검출기들(1-110)에 도달하는 것을 감소시키거나 방지하도록 구성되며, 이는 그렇지 않으면 방출 광의 검출 시에 신호

잡음에 기여할 수 있다. 도 1aa에 도시된 바와 같이, 하나 이상의 광자 구조체(1-230)는 도파관(1-220)과 광검출기들(1-110) 사이에 배치될 수 있다. 광자 구조체(들)(1-230)는 스펙트럼 필터, 편광 필터 및 공간 필터를 포함하는 하나 이상의 광학 거부 광자 구조체를 포함할 수 있다. 광자 구조체(들)(1-230)는 공통 축을 따라 개별 샘플 웰들(1-108) 및 그들 각자의 광검출기(들)(1-110)와 정렬하도록 배치될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 통합 디바이스(1-102)에 대한 회로로서 작용할 수 있는 금속 층들(1-240)은 공간 필터로서 또한 작용할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 일부 또는 전부의 여기 광이 광검출기(들)(1-110)에 도달하는 것을 차단하도록 하나 이상의 금속 층(1-240)이 배치될 수 있다.

[0037] 도 1ab는 통합 디바이스(1-102)의 픽셀(1-112)의 단면도를 예시한다. 여기 광은 도 1ab에서 좌측으로 파선으로 도시된 바와 같이 도파관(1-220)을 따라 전파될 수 있다. 여기 광이 도파관(1-220)을 따라 전파함에 따라, 일부 여기 광의 산란이 발생할 수 있다. 산란된 여기 광은 도파관(1-220)을 따르는 광 전파의 방향에 대해 그리고/또는 광자 구조체(들)(1-230)에 대한 법선 방향(예를 들어, 도 1ab에 도시된 y-방향을 따름)에 대해 특정 방향성을 가질 수 있다. 도파관(1-220)으로부터 산란된 광은 도 1ab에 도시된 파선들에 의해 도시된 바와 같이, 광자 구조체(들)(1-230)에 대한 법선에 대한 특정 각도 또는 각도들의 범위에 있을 수 있다. 산란된 광의 각도(들)는 도파관(1-220)의 굴절률, 도파관(1-220) 주변 재료의 굴절률, 및 광의 전파에 수직인 도파관(1-220)의 치수(예를 들어, 도파관 폭, 도파관 높이, 예컨대 y-방향을 따름)를 포함하는 통합 디바이스(1-102)의 하나 이상의 특성에 의존할 수 있다. 예를 들어, 도파관(1-220)과 주변 재료(예를 들어, 유전체) 사이에 높은 굴절률 콘트라스트가 있는 도파관 설계들에서, 도파관(1-220)을 따라 전파하는 광은 더 낮은 굴절률 콘트라스트를 갖는 도파관 설계들에 대해서보다 더 높은 각도에서 산란할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광자 구조체(들)(1-230)는 산란된 여기 광의 각도(들)에서 광자 구조체(들)(1-230)에 입사하는 여기 광의 투과를 차단하거나 감소시키도록 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 광자 구조체(들)(1-230)는 특정 도파관 설계와 연관된 산란된 여기 광을 처리할 수 있다. 예를 들어, 도파관(1-220)으로부터 산란된 여기 광은 광자 구조체(들)(1-230)에 대한 법선으로부터 대략 50° 내지 60° 범위의 방향을 가질 수 있다. 광자 구조체(들)(1-230)는 이러한 각도들의 범위에 걸쳐 여기 광의 투과를 실질적으로 차단하거나 감소시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 광자 구조체(들)(1-230)는, 스펙트럼 필터에 대한 법선으로부터 40° 내지 70° 범위에 걸친 여기 광의 투과를 감소시키도록 구성된 스펙트럼 필터를 포함할 수 있고, 이는 도파관(1-220)으로부터 산란된 여기 광의 적어도 일부를 차단하기 위해 작용할 수 있다.

[0038] 커플링 영역(1-201)은 외부 여기 소스로부터 여기 광을 커플링하도록 구성된 하나 이상의 광학 컴포넌트를 포함할 수 있다. 커플링 영역(1-201)은 여기 광의 빔의 일부 또는 전부를 수신하도록 배치된 격자 커플러(1-216)를 포함할 수 있다. 적합한 격자 커플러들의 예들은 발명의 명칭이 "OPTICAL COUPLER AND WAVEGUIDE SYSTEM"인 미국 특허 출원 제62/435,693호에 설명되고, 이는 그 전체가 참조로 포함된다. 격자 커플러(1-216)는 여기 광을 도파관(1-220)에 커플링할 수 있고, 이는 여기 광을 하나 이상의 샘플 웰(1-108)의 근접에 전파하도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 커플링 영역(1-201)은 광을 도파관에 커플링하기 위한 다른 잘 알려진 구조체들을 포함할 수 있다.

[0039] 통합 디바이스에서 떨어져 위치된 컴포넌트들이 여기 소스(1-106)를 통합 디바이스에 대해 정렬하고 배치시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 컴포넌트들은 렌즈들, 거울들, 프리즘들, 윈도우들, 애퍼처들, 감쇠기들 및/또는 광섬유들을 포함한 광학 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 정렬 컴포넌트의 제어가 가능하도록 추가의 기계 컴포넌트가 기기에 포함될 수 있다. 이러한 기계 컴포넌트들은 액추에이터들, 스테퍼 모터들 및/또는 노브들을 포함할 수 있다. 적합한 여기 소스들 및 정렬 메커니즘들의 예들은, 발명의 명칭이 "PULSED LASER AND SYSTEM"인, 미국 특허 출원 제15/161,088호에 설명되고, 그 전체가 참조로 포함된다. 빔 스티어링 모듈의 다른 예는 발명의 명칭이 "Compact Beam Shaping and Steering Assembly"인 미국 특허 출원 제62/435,679호에 설명되고, 이는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0040] 분석될 샘플은 픽셀(1-112)의 샘플 웰(1-108) 내로 혼입될 수 있다. 샘플은 생물학적 샘플 또는 임의의 다른 적합한 샘플, 예컨대 화학적 샘플일 수 있다. 샘플은 다수의 분자를 포함할 수 있으며, 샘플 웰은 단일 분자를 격리하도록 구성될 수 있다. 일부 경우들에서, 샘플 웰의 치수들은 샘플 웰 내에 단일 분자를 구속하도록 작용하여, 단일 분자에 대해 측정이 수행되게 할 수 있다. 여기 광은 샘플 웰(1-108) 내에 전달되어, 그것이 샘플 웰(1-108) 내의 조명 영역 내에 있는 동안 샘플에 부착되거나 그렇지 않으면 샘플과 연관된 적어도 하나의 형광 마커 또는 샘플을 여기시킬 수 있다.

[0041] 동작 시, 샘플 웰들 내의 샘플의 병렬 분석들은 여기 광을 사용하여 웰들 내의 샘플들의 일부 또는 전부를 여기하고 샘플 방출로부터의 신호들을 광검출기들로 검출함으로써 수행된다. 샘플로부터의 방출 광은 대응하는 광

검출기에 의해 검출되고 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 전기 신호들은, 통합 디바이스와 인터페이스하는 기기에 접속될 수 있는 통합 디바이스의 회로에서 전도 라인들(예를 들어, 금속 층들(1-240))을 따라 송신될 수 있다. 전기 신호들은 후속적으로 처리 및/또는 분석될 수 있다. 전기 신호들의 처리 또는 분석은 기기 상에 또는 밖에 위치하는 적합한 컴퓨팅 디바이스 상에서 발생할 수 있다.

[0042] B. 스펙트럼 필터

[0043] 광자 구조체(들)(1-230)는 여기 광보다 방출 광에 대해 더 높은 투과 레벨을 선택적으로 갖는 것에 의해 방출 광에 대해 여기 광을 감쇠시키도록 구성된 하나 이상의 스펙트럼 필터를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플을 라벨링하기 위해 사용되는 형광 마커는 550nm 내지 650nm 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내의 파장을 갖는 광을 방출하도록 구성될 수 있다. 형광 마커를 여기시키기 위해 사용되는 여기 광은 더 낮은 파장(예를 들어, 515nm, 532nm)을 가질 수 있다. 통합 디바이스에 포함된 스펙트럼 필터는 방출 광의 높은 레벨의 투과를 갖는 반면 여기 광의 낮은 레벨의 투과를 갖도록 구성될 수 있다. 스펙트럼 필터가 더 짧은 파장들(예를 들어, 여기 광)을 감쇠시키고 더 긴 파장들(예를 들어, 방출 광)을 투과시키는 실시예들에서, 스펙트럼 필터는 롱 패스 필터로 간주될 수 있다. 스펙트럼 필터는 스펙트럼 필터에 입사하는 광범위한 각도들에 걸쳐 여기 광을 감쇠시키도록 구성될 수 있고, 이는 도파관 및/또는 샘플 웰로부터 많은 방향들에서 산란된 일부 또는 전부의 여기 광의 광학 거부를 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는 스펙트럼 필터에 대한 법선 입사(도 1a에 도시된 y-방향을 따름)로부터 각도들의 범위(예를 들어, 0° 내지 45°)에 걸쳐 여기 광의 낮은 레벨의 투과를 갖도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는 각도들의 범위에 걸쳐 광의 특정 편광의 낮은 레벨의 투과를 제공하도록 구성될 수 있다. 이러한 필터는 도파관으로부터 산란된 광을 포함하는, 편광된 여기 광의 실질적으로 향상된 거부를 제공할 수 있다.

[0044] 스펙트럼 필터는 층들의 스택으로서 지칭될 수 있는 복수의 층을 포함할 수 있다. 스펙트럼 필터를 형성하는 층들의 스택은 높은 굴절률 재료와 낮은 굴절률 재료의 교대하는 층들을 포함할 수 있다. 낮은 굴절률 재료는 1.40 내지 1.55의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내의 굴절률을 가질 수 있다. 높은 굴절률 재료는 1.7보다 큰 굴절률을 가질 수 있다. 스펙트럼 필터에서 사용될 수 있는 낮은 굴절률 재료의 예는 실리콘 이산화물( $\text{SiO}_2$ )이다. 스펙트럼 필터에서 사용될 수 있는 높은 굴절률 재료들의 예들은  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , SRO(silicon-rich oxide) 및 비정질 Si(a-Si)를 포함한다. 일부 실시예들에서, 낮은 굴절률 재료 및 높은 굴절률 재료는 층들의 스택의 특정한 전체 두께를 달성하면서 결과적인 스펙트럼 필터의 원하는 광학적 특성들을 달성하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 더 높은 콘트라스트(예를 들어, 낮은 굴절률 재료와 높은 굴절률 재료 사이의 차이)를 갖도록 낮은 굴절률 재료와 높은 굴절률 재료의 조합을 선택하는 것은 낮은 콘트라스트를 갖는 낮은 굴절률 재료와 높은 굴절률 재료의 조합보다 더 얇은 스택을 허용할 수 있다. 스펙트럼 필터의 더 얇은 스택은 하나 이상의 광검출기에 의한 방출 광의 개선된 수집을 제공할 수 있다. 일부 경우들에서, 스펙트럼 필터 및 결과적인 통합 디바이스의 제조를 용이하게 하기 위해 더 얇은 스택이 바람직할 수 있다. 스펙트럼 필터는 스펙트럼 필터의 무결성 및 성능을 현저하게 감소시키지 않고 통합 디바이스의 다른 컴포넌트들의 제조를 허용하기 위한 재료들로 형성될 수 있다. 일부 경우들에서, 스펙트럼 필터는 최대 대략 400°C까지 실질적으로 열적으로 안정될 수 있다. 실리콘-기반 포토닉 디바이스들(예를 들어, CMOS(complementary metal-oxide-semiconductor) 제조)에 적합한 임의의 제조 기술들이 스펙트럼 필터를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 플라즈마-강화 화학 기상 퇴적(PECVD)은  $\text{SiO}_2$ , SiN, SiON, a-Si, SiC 및 이들의 조합들을 포함하는 필터들과 같은 스펙트럼 필터를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는 물리 기상 퇴적(PVD) 또는 스퍼터링에 의해 형성될 수 있으며, 이는 막 두께 및/또는 광학적 특성들의 적합한 제어를 이용하여 금속 산화물 재료들을 퇴적하는 능력을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 이온-빔 스퍼터링(IBS) 또는 이온-빔 퇴적(IBD)은 스펙트럼 필터를 형성하기 위해 사용될 수 있고, 이러한 기술들은 매우 조밀한 광학 막들의 형성을 허용할 수 있다. 많은 필터 스택 재료들은 웨이퍼 상에 퇴적될 때 상당한 막 응력을 나타내고, 이러한 막 응력은 후속 처리(예를 들어, 포토리소그래피)를 방해할 수 있는 웨이퍼의 왜곡을 야기할 수 있다. 막 응력으로 인한 웨이퍼 왜곡은 웨이퍼를 어닐링함으로써, 또는 막 응력을 실질적으로 보상하는 막으로 웨이퍼의 후면을 코팅함으로써 최소화되거나 감소될 수 있다.

[0045] 스펙트럼 필터는 2 내지 45개의 층의 범위에서의 교대하는 높은 굴절률 재료와 낮은 굴절률 재료의 다수의 층, 또는 그 범위에서의 임의의 수 또는 수들의 범위의 층을 포함할 수 있다. 스펙트럼 필터에서의 개별 층들의 두께는 개별 층이 20nm 내지 300nm 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내의 두께를 가질 수 있도록 변할 수 있다. 스펙트럼 필터에서의 층들의 총 두께는 0.1 미크론 내지 3 미크론의 범위, 또는 그 범위



에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 도 2aa는 샘플 웰(2-108), 도파관(2-220), 및 높은 굴절률 재료(2-110)와 낮은 굴절률 재료(2-112)의 교대하는 층들로 형성된 스펙트럼 필터를 갖는 예시적인 제조된 통합 디바이스의 단면 이미지이다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 통합 디바이스의 일부 실시예들은 개별 샘플 웰들과 중첩하는 개구들을 갖는 홍채 구조체를 갖는 공간 필터를 포함할 수 있다. 도 2ab는 샘플 웰(2-108), 도파관(2-220), 높은 굴절률 재료(2-110)와 낮은 굴절률 재료(2-112)의 교대하는 층들로 형성된 스펙트럼 필터, 및 개구(2-116)를 갖는 공간 필터(2-114)를 갖는 예시적인 제조된 통합 디바이스의 단면 이미지이다.

[0046] 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는  $Ta_2O_5$ 와  $SiO_2$ 의 교대하는 층들을 포함할 수 있다. 도 2ba는 23개의 층 및 대략 1466nm의 총 두께를 갖는 예시적인 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께 및 굴절률의 표를 도시한다. 도 2bb는 도 2ba의 표에 설명된 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다. 도 2bb에 도시된 투과 대 파장의 플롯은, 이러한 유형의 스펙트럼 필터가 스펙트럼 필터에 대한 법선으로부터  $0^\circ$  내지  $45^\circ$ 의 범위의 각도들을 포함하는, 스펙트럼 필터에 입사하는 각도들의 범위에 걸쳐서 500nm 내지 540nm 범위의 광의 파장들에 대해 더 낮은 투과를 갖는다는 것을 보여준다. 스펙트럼 필터의 또 다른 예는, 도 2ca 및 도 2cb와 관련하여 도시된 바와 같이,  $Ta_2O_5$ 와  $SiO_2$ 의 37개의 교대하는 층 및 대략 2498nm의 총 두께를 갖는다. 증가된 두께는 도 2ba 및 도 2bb의 스펙트럼 필터와 대조적으로 더 낮은 파장들의 감소된 투과의 이유가 될 수 있다.

[0047] 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는  $TiO_2$ 와  $SiO_2$ 의 교대하는 층들을 포함할 수 있다. 도 2da는 25개의 층 및 대략 1550nm의 총 두께를 갖는 예시적인 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 재료, 두께 및 굴절률의 표를 도시한다. 이 예에서, 높은 굴절률 층들은  $TiO_2$ 를 포함하고 532nm의 파장에서 대략 2.36의 굴절률을 갖는다. 도 2db는 도 2da의 표에 설명된 스펙트럼 필터에 대한 투과 대 파장의 플롯이다. 도 2db에 도시된 투과 대 파장의 플롯은, 스펙트럼 필터에 대한 법선으로부터  $0^\circ$  내지  $45^\circ$ 의 범위의 각도들을 포함하는, 스펙트럼 필터에 입사하는 각도들의 범위에 걸쳐 이 유형의 스펙트럼 필터가 500nm 내지 540nm 범위의 광의 파장들에 대해 더 낮은 투과를 갖는다는 것을 보여준다. 도 2ea 및 도 2eb를 참조하여 도시된 바와 같이, 스펙트럼 필터의 다른 예는 대략 1252nm의 총 두께 및  $TiO_2$  및  $SiO_2$ 의 23개의 교대하는 층을 갖는다. 이 예에서, 높은 굴절률 층들은  $TiO_2$ 를 포함하고 532nm의 파장에서 대략 2.75의 굴절률을 갖는다. 더 높은 굴절률은 도 2da 및 도 2db의 스펙트럼 필터와 대조적으로 더 얇은 두께의 스펙트럼 필터를 허용할 수 있다.

[0048] 도 2f는 도 2ca 및 도 2cb에 의해 설명된 스펙트럼 필터와 도 2da 및 2db에 의해 설명된 스펙트럼 필터를 비교하는 법선 입사에서의 투과 대 파장의 플롯이다. 도 2f에 도시된 바와 같이, 스펙트럼 필터들 둘 다는 더 낮은 파장들에서(예를 들어, 파장들 515nm 및 532nm에서) 광의 감소된 투과를 갖고, 이는 일부 실시예들에 따른 여기 광의 파장들의 대역 또는 특성 파장에 대응할 수 있다.

[0049] 일부 실시예들에서, 스펙트럼 필터는  $Nb_2O_5$  및  $SiO_2$ 의 교대하는 층들을 포함할 수 있다. 도 2ga는 23개의 층을 갖는 예시적인 스펙트럼 필터에 포함된 개별 층들의 두께의 표를 도시한다. 이 예에서, 높은 굴절률 층들은  $Nb_2O_5$ 를 포함하고 532nm의 파장에서 대략 2.358의 굴절률을 갖는다. 도 2gb는 여기 광에 대응할 수 있는 파장들 532nm, 및 방출 광에 대응할 수 있는 파장들 575nm에서의, 도 2ga의 표에 설명된 s-편광된 광(TE 광)의 투과율의 광학 밀도(optical density) 대 스펙트럼 필터에 대한 법선에 대한 각도의 플롯이다. 도 2gb에 도시된 광학 밀도 대 각도의 플롯은, 이 유형의 스펙트럼 필터가, 스펙트럼 필터에 대한 법선으로부터 대략  $50^\circ$  내지 대략  $60^\circ$ 의 범위에 걸쳐 575nm 광보다 532nm 광에 대해 더 낮은 투과를 초래하는 더 높은 광학 거부를 갖는다는 것을 보여준다. 이러한 스펙트럼 필터는 이 각도들의 범위 내에서 도파관으로부터 산란되는 여기 광의 광학 거부를 허용할 수 있다. 도 2gc는 스펙트럼 필터에 대한 법선으로부터  $0^\circ$  및  $55^\circ$  각도들에 대해 도 2ga의 표에 설명된 스펙트럼 필터에 대한 투과율의 광학 밀도 대 파장의 플롯이다. 도 2gc에 도시된 바와 같이, 560nm보다 작은 파장들에 비해 560nm 내지 600nm 범위의  $0^\circ$  및  $55^\circ$  둘 다에서의 광의 파장들의 높은 투과율을 초래하는 낮은 광학 거부가 존재한다. 이러한 스펙트럼 필터는 대략 560nm 내지 600nm 범위 내의 방출 광의 원하는 레벨의 투과를 가지면서 560nm보다 작은 파장을 갖는 여기 광의 원하는 레벨의 광학 거부를 허용할 수 있다.

[0050] C. 편광 필터

[0051] 광자 구조체(들)(1-230)는 일부 실시예들에 따른 여기 광의 편광에 대응할 수 있는, 특정 유형의 편광을 갖는 광을 선택적으로 감쇠시키도록 구성된 하나 이상의 편광 필터를 포함할 수 있다. 무작위로 배향된 형광 마커에 의해 방출되는 광자들과 같은 무작위로 편광된 광 또는 편광되지 않은 광은 편광 필터를 적어도 부분적으로 통과할 수 있다. 도파관에서의 여기 광은 실질적으로 편광될 수 있고, 이 여기 광은 형광 마커를 여기시킬 수 있

다. 형광 마커의 여기는 여기 광의 편광에 대한 마커의 배향에 의존할 수 있다. 형광 마커로부터의 방출 광은 여기 광과 상이한 편광을 가질 수 있다. 추가로, 형광 마커는 여기 이벤트와 방출 이벤트 사이의 배향을 변경하거나 변경하지 않을 수 있다. 편광 필터는, 적어도 개별 샘플 웰들과 중첩하는 통합 디바이스의 영역들에서의 슬릿 어레이를 포함할 수 있다. 도 3aa는 도파관(3-220)에 근접하게 배치된 샘플 웰들(3-108) 및 도파관(3-220) 아래에 배치된 슬릿 어레이를 갖는 편광 필터(3-230)를 갖는 통합 디바이스의 평면도를 도시한다. 도 3ab는 도 3aa에 도시된 통합 디바이스의 단면도를 도시하고, 샘플 웰들(3-108)과 광검출기들(3-110) 사이에 배치된 편광 필터(3-230)를 도시한다. 일부 실시예들에서, 편광 필터(3-230)는 개별 샘플 웰들(3-108)과 연관된 슬릿 어레이 영역들을 포함할 수 있다. 개별 슬릿 어레이 영역들 사이에는 광을 차단하도록 작용할 수 있는 슬릿들을 갖지 않는 하나 이상의 층이 있으며, 이는 픽셀들 사이의 크로스토크를 감소시키거나 방지할 수 있다. 슬릿 어레이의 슬릿들과 슬릿 어레이 영역들 사이의 층들은 알루미늄 또는 다른 금속(예를 들어, CMOS 금속)을 포함하는 임의의 적합한 재료로 형성될 수 있다. 슬릿 어레이의 두께 T는 0.05 내지 0.3 미크론의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 슬릿 어레이의 두께는 대략 0.1 미크론일 수 있다. 슬릿 어레이에서의 개별 슬릿들은 0.05 내지 0.15 미크론의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내의 폭 w를 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 슬릿 어레이에서의 슬릿의 폭은 대략 0.09 미크론일 수 있다. 슬릿들은 어레이의 개별 슬릿들 사이에 특정 피치, p 또는 거리가 있도록 주기적 배열을 가질 수 있다. 슬릿 어레이는 0.1 내지 0.5 미크론의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내의 피치를 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 슬릿 어레이는 대략 0.26 미크론의 피치를 가질 수 있다.

[0052] 도 3ba, 도 3bb, 도 3bc, 도 3bd는 편광 필터가 없는 통합 디바이스의 단면도들을 도시하고, 샘플 웰(3-108) 및 도파관(3-220)으로부터 산란된 532nm의 특성 파장을 갖는 광의 전파를 플롯팅한다. 도시된 바와 같이, TE 및 TM 532nm 광 둘 다는 샘플 웰(3-108)과 광검출기(들)(3-110) 사이의 거리를 따라 전파한다. 대조적으로, 도 3ca, 도 3cb, 도 3cc, 도 3cd는 전술한 편광 필터와 같은 편광 필터를 갖는 통합 디바이스의 단면도들을 도시하고, 샘플 웰(3-108)로부터 광검출기(들)(3-110)로의, 532nm의 특성 파장을 갖는 광의 전파를 플롯팅한다. 도 3ca 및 도 3cb에 도시된 바와 같이, 통합 디바이스에 편광 필터를 통합하는 것은 편광 필터가 없는 통합 디바이스에 비해 TE 532nm 광을 감소시킨다(비교를 위해 도 3ba 및 도 3bb 참조). 도 3cc 및 도 3cd에 도시된 바와 같이, 편광 필터는 TM 532nm 광의 감소에 거의 내지 전혀 영향을 주지 않는다(비교를 위해 도 3bc 및 도 3bd 참조).

[0053] D. 공간 필터

[0054] 광자 구조체(들)(1-230)는 광의 투과를 차단하도록 구성된 층(들)을 갖는 하나 이상의 공간 필터를 포함할 수 있으며, 층(들)은 광이 공간 필터를 통과하는 것을 허용하도록 배치된 개구들 또는 애퍼처들을 갖는다. 공간 필터의 개별 개구들은 샘플 웰들 및 개별 샘플 웰들에 대응하는 광검출기(들)와 중첩하도록 배치될 수 있어서, 개구들이 샘플 웰로부터의 방출 광이 그 각자의 광검출기(들)를 향해 전파할 수 있게 하도록 배치된다. 일부 실시예들에서, 공간 필터의 개별 개구들은 공통 축을 따라 샘플 웰 및 그 각자의 광검출기(들)와 정렬하도록 배치될 수 있다. 공간 필터의 개구들은 샘플 웰에 대응하는 광검출기(들)에 의해 샘플 웰로부터 방출되는 원하는 레벨의 방출 광의 검출을 허용하도록 적합하게 크기가 정해지고 형상화될 수 있다. 공간 필터의 층(들)이 방출 광을 여기 광과 구별하지 않을 수 있기 때문에, 공간 필터의 개구들은 방출 광과 여기 광 사이의 방향성의 차이들을 이용하도록 크기가 정해지고 형상화될 수 있다. 샘플 웰로부터의 방출 광은 공간 필터에 대해 법선 방향인, 샘플 웰과 그 각자의 광검출기(들) 사이의 방향을 따라(도 4aa에 도시된 y-방향을 따라) 실질적으로 전파할 수 있다. 이러한 방출 광의 방향성은 샘플 웰의 하부 표면과 금속 층(들)(1-106)과 같은 금속 층(들) 사이의 거리, 및 방출 광의 파장에 의해 달성될 수 있다. 도 1ab에 도시된 바와 같은 샘플 웰의 하부 표면과 금속 층(들) 사이의 거리 d는 100nm 내지 500nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 공간 필터에 대해 실질적으로 법선인 방출 광의 방향성을 달성하기 위해, 샘플 웰의 하부 표면과 금속 층(들) 사이의 거리는 주변 재료에서의 방출 광의 파장에 대해 대략 홀수의 1/4 파장일 수 있다. 예를 들어, 근사 방출 파장  $\lambda=580\text{nm}$  및 굴절률  $n=1.45$ 에 대해 거리는 대략  $(3/4)*\lambda/n=300\text{nm}$ 일 수 있다. 대조적으로, 도 파관으로부터 산란된 여기 광은 공간 필터에 대한 법선으로부터 보다 넓은 각도들의 범위에 걸쳐 전파할 수 있다. 공간 필터의 개구들의 크기 및 형상은 넓은 각도들에서 공간 필터에 입사하는 여기 광을 포함하는, 공간 필터에 입사하는 여기 광의 일부를 차단하도록 작용할 수 있다. 공간 필터에서의 개구는 여기 광이 방출 광에 대해 감소되는 공간 필터를 통해 여기 광에 대한 방출 광의 투과를 증가시키도록 적합하게 크기 및 형상화될 수 있다. 이러한 공간 필터를 구현함으로써, 광검출기(들)는 여기 광에 의해 신호가 실질적으로 포화되지 않는 방출 광을 나타내는 신호를 생성할 수 있다.

- [0055] 일부 실시예들은 다수의 공간 필터를 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 하나의 공간 필터의 층(들)에서의 개구들은 다른 공간 필터의 개구들과 중첩할 수 있고, 공간 필터들의 중첩하는 개구들은 상이하게 크기가 정해지고 형상화될 수 있어, 상이한 공간 필터들의 개구들이 상이한 영역들을 갖게 한다. 일부 실시예들에서, 하나의 공간 필터의 개구들 및 다른 공간 필터의 개구들은 픽셀 내의 샘플 웰 및 그 각자의 광검출기들에 의해 공유되는 공통 축을 따라 정렬될 수 있다. 상이한 공간 필터들의 개구들의 크기의 변화는, 제1 공간 필터의 개구를 통과하는 광이 제2 공간 필터의 층에 의해 차단되도록 일련의 공간 필터들을 통과하는 광을 감쇠시킬 수 있다. 이것은 일련의 공간 필터들이, 여기 광을 포함하는 더 넓은 각도 범위의 광이 광검출기(들)에 도달하는 것을, 단일 공간 필터가 사용되었던 경우보다 더 효율적으로 차단하는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 샘플 웰들에 근접하게 배치된 제1 공간 필터 및 광검출기(들)에 근접하게 배치된 제2 공간 필터를 포함할 수 있다. 통합 디바이스의 픽셀에 대해, 제1 공간 필터는 제1 크기(예를 들어, 개구의 직경)를 갖는 개구를 가질 수 있고, 제2 필터는 제2 크기를 갖는 개구를 가질 수 있으며, 제1 크기와 제2 크기는 상이하다. 일부 실시예들에서, 제2 크기는 제1 크기보다 작을 수 있다. 다른 실시예들에서, 제1 크기는 제2 크기보다 작을 수 있다.
- [0056] 도 4aa는 제1 공간 필터(4-234) 및 제2 공간 필터(4-232)를 갖는 통합 디바이스(4-102)의 단면도를 도시한다. 제1 공간 필터(4-234) 및 제2 공간 필터(4-242)는 개별 샘플 웰들(1-108)과 중첩하는 개구들을 포함한다. 제1 공간 필터(4-234)는 픽셀(4-112)의 광검출기(들)(1-110) 및 샘플 웰(1-108)과 중첩하는 개구(4-240)를 갖는다. 제2 공간 필터(4-232)는 픽셀(4-112)의 광검출기(들)(1-110) 및 샘플 웰(1-108)과 중첩하는 개구(4-242)를 갖는다. 일부 실시예들에서, 공간 필터(4-234)의 개구(4-240) 및 공간 필터(4-232)의 개구(4-242)는 샘플 웰(1-108) 및 광검출기(들)(1-110)와 공통 축을 따라 정렬할 수 있다. 도 4aa에 도시한 바와 같이, 제2 공간 필터(4-232)의 개구(4-242)는, 제1 공간 필터(4-234)의 개구(4-240)보다 작은 크기( $z$  방향을 따른 치수)를 갖는다.
- [0057] 공간 필터에서의 개별 개구들은, 광검출기들에 의한 방출 광의 수집을 개선하고 및/또는 광검출기들에 입사하는 여기 광의 양을 감소시키는 방식으로 통합 디바이스에서 대응하는 샘플 웰들 및 광검출기들에 대해 적합하게 크기가 정해지고, 형상화되고 배치될 수 있다. 도 4ab, 도 4ac, 도 4ad, 도 4ae 및 도 4af는 각각 예시적인 공간 필터 개구들(4-240b, 4-240c, 4-240d, 4-240e, 및 4-240f)을 나타내는 통합 디바이스에서의 픽셀들의 상부 평면도들이다. 공간 필터에서의 개구들은, 각각 도 4ab 및 도 4ac에 도시된 바와 같은 공간 필터 개구들(4-240b 및 4-240c)과 같은 개구의 평면에서의 하나 이상의 방향을 따라 대칭일 수 있거나, 또는 각각 도 4ae 및 도 4af에 도시된 바와 같은 공간 필터들(4-240e 및 4-240f)과 같은 개구의 평면에서의 하나 이상의 방향을 따라 비대칭일 수 있다. 공간 필터에서의 개구는, 각각 도 4ab, 도 4ad, 도 4ae에 도시된 바와 같은 공간 필터 개구들(4-240b, 4-240d, 및 4-240e)과 같은, 픽셀에서의 대응하는 샘플 웰 및/또는 광검출기(들)와 동축일 수 있거나, 또는 각각 도 4ab 및 도 4af에 도시된 바와 같은 공간 필터들(4-240c 및 4-240f)과 비-동축일 수 있다.
- [0058] 일부 경우들에서, 공간 필터에서의 개구들의 크기 및 형상은 여기 광의 산란 및 방출 광의 수집에 영향을 주는 특성들을 포함하는, 통합 디바이스의 다른 특성들을 수용할 수 있다. 예로서, 샘플 웰의 크기 및/또는 형상은 샘플 웰에 의해 산란된 여기 광의 방향성에 영향을 줄 수 있다. 특히, 샘플 웰의 단면 치수 또는 면적이 증가함에 따라, 샘플 웰은 더 많은 전방 산란을 나타낼 수 있는데, 그 이유는 샘플 웰이 Rayleigh 산란 물체보다 Mie 산란 물체로서 더 많이 작용할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 대략 160nm 이하의 단면 치수를 갖는 샘플 웰은 Rayleigh 산란 물체로서 작용할 수 있고, 한편 대략 170nm 이상의 단면 치수를 갖는 샘플 웰은 Mie 산란 물체로서 작용할 수 있고 전방 산란을 나타낼 수 있다. 샘플 웰에 대응하는 공간 필터에서의 개구는 광검출기들에 도달하는 전방 산란된 광의 양을 감소시키기 위한 샘플 웰에 대한 크기, 형상, 및 배치를 가질 수 있다. 일부 경우들에서, 공간 필터 개구는 도파관을 따라 광 전파 방향으로 감소된 크기 또는 치수를 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 공간 필터 개구는 도파관으로부터의 일부 각도에서 다른 치수보다 작은 도파관을 통한 광 전파의 방향을 따르는 치수를 가질 수 있다.
- [0059] 도 4ab, 도 4ac, 도 4ad, 도 4ae, 및 도 4af로 돌아가면, 광은 화살표로 도시된 바와 같이, 좌측으로부터 우측으로 도파관(1-220)을 따라 전파한다. 공간 필터 개구(4-240d)는 도파관(1-220)에 수직인 개구의 치수보다 작은 도파관(1-220)에 평행한 치수를 갖는 타원 형상을 갖는다. 일부 실시예들에서, 여기 광이 도파관을 따라 전파하는 방향으로(예를 들어, 도 4ab, 도 4ac, 도 4ad, 도 4ae, 및 도 4af에 도시된 바와 같은  $+z$  방향으로) 그의 대응하는 공간 필터 개구의 에지와 샘플 웰 사이의 거리는 광이 도파관을 따라 전파하는 방향으로(예를 들어, 도 4ab, 도 4ac, 도 4ad, 도 4ae, 및 도 4af에 도시된 바와 같은  $-z$  방향으로) 공간 필터 개구의 에지와 샘플 웰 사이의 거리와 비교하여 더 작다. 이러한 공간 필터 개구들은, Mie 산란 물체로서 작용하는 샘플 웰로부터 발생하는 전방 산란 광을 포함하는, 전방 산란 광의 감소된 차단을 허용할 수 있다. 예를 들어, 공간 필



터 개구(4-240e)는, 개구가 개구(4-240e)의 좌측에 비교하여 우측에서 부분적으로 폐쇄되기 때문에 개구의 우측이 전방 산란된 여기 광을 차단하도록 작용할 수 있는 형상을 갖는다. 다른 예로서, 공간 필터 개구(4-240f)는 +z 방향에서의 개구(4-240f)의 에지와 샘플 웰 사이의 거리가 -z 방향에서보다 작도록 샘플 웰(1-108)에 대한 형상 및 배치를 갖는다.

[0060] 일부 공간 필터 개구들은 개구 및 샘플 웰이 비동축이 되도록 도파관에 입사하는 광의 방향을 향해 대응하는 샘플 웰로부터 개구를 오프셋시킴으로써 전방 산란 광을 차단하도록 작용할 수 있다. 예를 들어, 공간 필터 개구(4-240c)는 광이 도 4ac에 도시된 바와 같이 -z 방향에 있는 도파관을 따라 전파하는 방향으로 오프셋되는 것에 의해, 대응하는 샘플 웰(1-108)과 비-동축이다.

[0061] 공간 필터의 층(들)은 여기 광을 포함하는 광의 투과를 차단하거나 감쇠시키도록 구성되는 하나 이상의 재료로 형성될 수 있다. 공간 필터는 금속 층(들) 및 반사-방지 층(들)을 포함할 수 있다. 공간 필터의 층(들)을 형성하기 위해 사용될 수 있는 재료들의 예들은 티타늄, 티타늄 질화물, 알루미늄, 탄탈 질화물, 탄탈, 실리콘 산화물, 실리콘 산질화물, 및 실리콘 질화물을 포함한다. 공간 필터의 개별 층들은 5nm 내지 200nm의, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 사이의 두께를 가질 수 있다.

[0062] 도 4b는 광학적 투명 재료(4-210) 내에 형성된 제1 층(4-202), 제2 층(4-204), 제3 층(4-206), 및 제4 층(4-208)을 갖는 예시적인 공간 필터의 단면도이다. 이러한 예시적인 공간 필터는 넓은 범위의 각도들에 걸쳐 여기 파장에서 감소된 또는 최소 반사를 가질 수 있다. 공간 필터는 제1 층(4-202)이 디바이스의 샘플 웰들(예를 들어, 샘플 웰들(1-108))에 근접하고 제4 층(4-208)이 디바이스의 광검출기들(예를 들어, 광검출기들(1-110))에 근접하여 광이 제1 층(4-202)에 실질적으로 입사하게 하는 디바이스에 통합될 수 있다. 제1 층(4-202) 및 제3 층(4-206)은 티타늄 질화물(TiN)을 포함할 수 있다. 제2 층(4-204)은 실리콘 질화물(SiN) 및/또는 실리콘 이산화물(SiO<sub>2</sub>)을 포함할 수 있다. 제4 층(4-208)은 티타늄을 포함할 수 있다. 광학적 투명 재료는 실리콘 이산화물을 포함할 수 있다. 제1 층(4-202)의 두께는 3nm 내지 15nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 제2 층(4-204)의 두께는, 30nm 내지 60nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 제3 층(4-206)의 두께는, 20nm 내지 90nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 제4 층(4-208)의 두께는 40nm 내지 60nm의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 대략 7nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제1 층, 대략 47nm의 두께를 갖는 실리콘 질화물의 제2 층, 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제3 층, 및 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄의 제4 층을 갖는 예시적인 공간 필터에 대해, 도 4ca 및 도 4cb는 각각 흡수(p-편광된 광 및 s-편광된 광 둘 다) 대 각도 및 파장의 플롯들이고, 도 4cc 및 도 4cd는 각각 반사(p-편광된 광 및 s-편광된 광 둘 다) 대 각도 및 파장의 플롯들이다.

[0063] 도 4ce는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대한 2개의 예시적인 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다. 공간 필터들 중 하나는 대략 6nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제1 층, 대략 36nm의 두께를 갖는 실리콘 질화물의 제2 층, 대략 77nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제3 층, 및 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄의 제4 층을 갖는다. 다른 공간 필터는 대략 6nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제1 층, 대략 39nm의 두께를 갖는 실리콘 질화물의 제2 층, 대략 27nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제3 층, 및 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄의 제4 층을 갖는다. 도 4cf는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대한 2개의 예시적인 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다. 공간 필터들 중 하나는 대략 6nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제1 층, 대략 36nm의 두께를 갖는 실리콘 질화물의 제2 층, 대략 77nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제3 층, 및 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄의 제4 층을 갖는다. 다른 공간 필터는 대략 10nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제1 층, 대략 49nm의 두께를 갖는 실리콘 이산화물의 제2 층, 대략 73nm의 두께를 갖는 티타늄 질화물의 제3 층, 및 대략 50nm의 두께를 갖는 티타늄의 제4 층을 갖는다.

[0064] 일부 실시예들에서, 공간 필터는, 통합 디바이스의 회로로서 작용하는 통합 디바이스의 금속 층(들)(예를 들어, 금속 층들(1-240))로 형성될 수 있다. 금속 층(들)은 통합 디바이스의 광검출기(들)에 전기적으로 결합될 수 있고, (예를 들어, 통합 디바이스와 인터페이스하는 기기와 같은) 통합 디바이스 외부의 회로로부터 광검출기(들)에 제어 신호들을 광검출기(들)에 송신하고, 및/또는 광검출기(들)에 의해 생성된 검출 신호들을 외부 회로로 송신하도록 구성될 수 있다. 공간 필터로서 작용하도록 구성된 금속 층(들)은 통합 디바이스의 CMOS(complementary metal-oxide-semiconductor) 영역 내에 형성될 수 있다. 금속 층(들)은 적합한 CMOS 제조 기술(들)을 사용하여 형성될 수 있다. 공간 필터의 층(들)을 형성하기 위해 사용될 수 있는 재료들의 예들은 티타늄, 티타늄 질화물, 알루미늄, 구리, 실리콘 산질화물(예를 들어, SiON)을 포함한다. 일부 실시예들에서,

공간 필터는 실리콘 산질화물(SiON)의 제1 층, 티타늄 질화물의 제2 층, 티타늄의 제3 층, 및 알루미늄 구리(AlCu)의 제4 층을 포함할 수 있다. 도 4cg는 532nm의 특성 파장을 갖는 광에 대해 표준 CMOS 금속 층과 비교한 이 공간 필터에 대한 반사 대 각도의 플롯이다. 도 4cg에 도시된 바와 같이, 이 공간 필터의 광학적 특성들은 CMOS 금속에 비해 광의 반사율을 감소시킨다. 특히, 이 공간 필터는 0 내지 45도의 범위에 걸쳐 입사광에 대해 감소된 반사율을 나타낸다.

[0065] 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 샘플 웰들에 근접하게 배치된 제1 공간 필터 및 통합 디바이스의 회로로서 작용하는 통합 디바이스의 금속 층(들)으로 형성되는 광검출기(들)에 근접하게 배치된 제2 공간 필터를 포함할 수 있다. 제1 공간 필터는 금속 층(예를 들어, Ti) 및 2개 이상의 반사-방지 층(예를 들어, TiN)으로 형성될 수 있으며, 여기서 반사-방지 층은 금속 층의 양측에 배치된다. 회로로서 작용하고 제2 공간 필터를 형성하는 금속 층(들)은 입사광을 반사할 수 있다. 제2 공간 필터에 근접한 제1 공간 필터의 반사-방지층은 제2 공간 필터의 금속층(들)에 의해 반사된 광을 감소시키는 작용을 할 수 있으며, 이는 제1 및 제2 공간 필터의 효율을 개선할 수 있어, 반사-방지층이 포함되지 않았던 경우보다 여기 광을 차단하게 한다.

[0066] 일부 실시예들은 여기에 논의된 다수의 유형의 광자 구조체를 갖는 통합 디바이스들에 관한 것이다. 상이한 유형들의 광자 구조체들은 상이한 유형들의 광자 구조체들의 이점들을 이용할 수 있고, 여기 광의 개선된 광학 거부는 한 유형의 광자 구조체를 단독으로 사용하는 것을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 여기 광을 광 거부(optically reject)하기 위한 스펙트럼 필터의 성능은 스펙트럼 필터로의 여기 광의 입사각에 의존할 수 있다. 스펙트럼 필터는 더 넓은 각도들에서보다 스펙트럼 필터에 대해 범선에 가까운 각도들에서 여기 광을 광학 거부하는 것에 있어서 개선된 성능을 가질 수 있다. 공간 필터는 이들 더 넓은 각도들에서의 감소된 성능을 고려하기 위해 스펙트럼 필터와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰들에 근접한 스펙트럼 필터의 측면 상에 공간 필터가 배치될 수 있다. 일부 실시예들에서, 광검출기들에 근접한 스펙트럼 필터의 측면 상에 공간 필터가 배치될 수 있다.

[0067] 도 4d는 제1 공간 필터(4-234)와 제2 공간 필터(4-232) 사이에 배치된 스펙트럼 필터(4-230)를 갖는 통합 디바이스(4-402)의 단면도이다. 도 4d에 도시된 바와 같이, 스펙트럼 필터(4-230)는 통합 디바이스의 길이를 따라(z 방향을 따라) 연장될 수 있고, 제1 공간 필터(4-234) 및 제2 공간 필터(4-232)에서의 개구들, 및 샘플 웰들(1-108)과 중첩할 수 있다. 도 4ea는 도 4d에 도시된 통합 디바이스에서의 픽셀의 단면도이고, 도파관(1-220) 및 샘플 웰(1-108)로부터 산란된, 일부 실시예들에서 여기 광으로서 사용될 수 있는 532nm 광의 전파를 플롯팅한다. 도 4ea에 도시된 바와 같이, 제1 공간 필터(4-234), 스펙트럼 필터(4-230), 및 제2 공간 필터(4-232)의 조합은 532nm 광이 광검출기(1-110)에 도달하는 것을 실질적으로 차단한다. 도 4eb는 도 4d에 도시된 통합 디바이스에서의 픽셀의 단면도이고, 일부 실시예들에서 형광 마커에 의해 방출되는 방출 광일 수 있는 572nm 광의 전파를 플롯팅한다. 도 4eb에 의해 도시된 바와 같이, 스펙트럼 필터(4-230)는 532nm 광과는 대조적으로, 572nm 광의 투과를 허용하여, 572nm 광의 일부가 제1 공간 필터(4-234) 및 제2 공간 필터(4-232)에 의해 차단될 수 있지만, 572nm 광의 일부는 광검출기(1-110)에 도달하게 한다. 또한, 광검출기(1-110)에 입사할 수 있는 572nm 광의 양은, 광검출기(1-110)에 의해 생성된 신호가 572nm 광을 나타낼 수 있도록 532nm 광의 양보다 상당히 더 클 수 있다.

[0068] 전술한 바와 같이, 회로로서 작용하는 통합 디바이스의 금속 층은 또한 공간 필터로서 작용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 스펙트럼 필터 및 공간 필터로서 구성된 하나 이상의 금속 층 둘 다를 포함할 수 있다. 도 4f는 통합 디바이스의 픽셀의 단면도이고, 도파관(1-220) 및 샘플 웰(1-108)로부터 산란된, 일부 실시예들에서 여기 광으로서 사용될 수 있는, 532nm 광의 전파를 플롯팅한다. 도 4f에 도시된 바와 같이, 스펙트럼 필터(4-230) 및 금속 층(4-240)의 조합은 532nm 광이 광검출기(1-110)에 도달하는 것을 실질적으로 차단한다.

[0069] 일부 실시예들은 실질적으로 수직으로, 예컨대, 통합 디바이스의 도파관들 또는 상부 표면에 실질적으로 수직으로 배향되는 광 흡수 구조체들을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이고, 수직 흡수 측벽들로서 지칭될 수 있다. 수직 흡수 측벽들은 통합 디바이스의 개별 픽셀들 사이에 배치될 수 있고 픽셀들 사이의 광학적 격리를 개선할 수 있고, 이웃하는 픽셀들 사이의 방출 광 및 여기 광의 크로스토크를 감소시킬 수 있다. 수직 흡수 측벽들은 픽셀의 샘플 웰과 광검출기(들) 사이의 광학 경로를 따라 임의의 적합한 위치에 배치될 수 있다. 다수의 공간 필터 층을 포함하는 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들은 2개의 공간 필터 층 사이에서 연장될 수 있다. 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들은 통합 디바이스의 광검출기(들)와 공간 필터 층 사이에 배치될 수 있다.

[0070] 도 4g는 제1 공간 필터(4-234) 및 제2 공간 필터(4-232), 및 제1 공간 필터(4-234)와 제2 공간 필터(4-232) 사



이에 배치된 수직 흡수 측벽들(4-704)을 갖는 통합 디바이스(4-702)의 단면도이다. 도 4d에 도시된 바와 같이, 수직 흡수 측벽들(4-704)은 수직 흡수 측벽들의 세트가 개별 샘플 웰들 및 대응하는 광검출기(들)(1-110)와 연관되도록 개별 픽셀들 사이에 배치된다. 수직 흡수 측벽들(4-704)은 샘플 웰로부터의 방출 광(실선 화살표들로 도시됨)이 이웃하는 픽셀에서의 광검출기(들)에 도달하는 것을 흡수하거나 그렇지 않으면 감소시킬 수 있고, 이는 통합 디바이스에서의 픽셀들 사이의 크로스토크의 양을 감소시킬 수 있다. 추가적으로, 수직 흡수 측벽들(4-704)은 여기 광(파선 화살표들로 도시됨)이 통합 디바이스의 광검출기들에 도달하는 것을 감소시킬 수 있다.

[0071] 수직 흡수 측벽들은 광을 흡수하거나 실질적으로 차단하도록 구성되는 하나 이상의 재료 층을 포함할 수 있다. 수직 흡수 측벽들을 형성하기 위해 사용될 수 있는 적합한 재료들의 예들은 실리콘, 실리콘 질화물, 실리콘 산화물, 실리콘 산화물, 텅스텐, 티타늄, 티타늄 질화물, 탄탈, 및 탄탈 질화물을 포함할 수 있다.

[0072] 일부 실시예들에 따르면, 수직 흡수 측벽들은 통합 디바이스의 제조 동안 트렌치들을 에칭하고 트렌치들 내에 광 흡수 재료를 퇴적함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들을 형성하는 것은 통합 디바이스의 픽셀 영역들 내에 트렌치들을 에칭하는 것을 수반할 수 있다. 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들을 형성하는 것은 통합 디바이스의 픽셀 영역들 사이에 트렌치들을 에칭하는 것을 수반할 수 있다.

[0073] 도 4ha 내지 도 4hf는 수직 흡수 측벽들을 형성하기 위해 사용되는 예시적인 제조 단계들을 도시한다. 도 4ha에서, 광학적 투명 재료(4-210)는, 일부 실시예들에서 금속 CMOS 층인 공간 필터(4-232) 위에 형성된다. 도 4ha에 도시된 바와 같이, 공간 필터(4-232)는 광검출기(들)를 포함할 수 있는 금속 층(들)(1-240) 및 기판(4-802) 위에 형성된다. 광학적 투명 재료는 실리콘 이산화물( $\text{SiO}_2$ )을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 일부 실시예들에서, 공간 필터(4-232)는 도 4b에 도시된 예시적인 공간 필터와 같이, 반사 광을 감소시키도록 작용하는 하나 이상의 층을 포함할 수 있다. 광학적 투명 재료는 화학-기계적 평탄화(CMP) 기술들을 사용하여 평탄화될 수 있다. 도 4hb에 도시된 바와 같이, 트렌치들(4-804)은 임의의 적합한 리소그래피 기술들을 사용하여 광학적 투명 재료에 형성될 수 있다. 트렌치들(4-804)은, 도 4hb에 도시된 바와 같이, 공간 필터(4-232)의 영역들을 연장하도록 형성될 수 있다. 이러한 경우들에서, 공간 필터(4-232)는 에칭 스톱으로서 작용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 트렌치들(4-804)은 하부 공간 필터를 향해 완전히 연장되지 않을 수 있다.

[0074] 트렌치들(4-804)의 형성 후에, 수직 흡수 측벽들(4-704)을 형성하기 위해 사용되는 재료는 도 4hc에 도시된 바와 같이 트렌치들 위에 퇴적될 수 있다. 수직 흡수 측벽들은 실리콘, 텅스텐, 티타늄, 티타늄 질화물, 탄탈, 및 탄탈 질화물의 하나 이상의 층을 사용하여 형성될 수 있다. 트렌치들의 나머지 부분은 임의의 적합한 유전체 재료(4-806)로 채워질 수 있다. 유전체 재료(4-806)의 예들은 실리콘 이산화물( $\text{SiO}_2$ ), 실리콘 산화물( $\text{SiON}$ ), 실리콘 질화물( $\text{SiN}$ ), 및 비정질 실리콘을 포함하는 실리콘을 포함할 수 있다. 트렌치들은 플라즈마-강화 화학 기상 퇴적(PECVD)을 포함하는 임의의 적합한 퇴적 기술들을 사용하여 채워질 수 있다. 트렌치들이 유전체 재료로 채워지면, 공간 필터(4-234)를 형성하는 층(들)이 도 4he에 도시된 바와 같이 채워진 트렌치들 위에 형성될 수 있다. 공간 필터(4-234)는 도 4hf에 도시된 바와 같이, 유전체 재료(4-806)로 채워진 트렌치들 사이의 그 층들을 에칭함으로써 형성될 수 있다. 추가적인 광학적 투명 재료가 에칭된 공간 필터(4-234) 위에 형성될 수 있다. 통합 디바이스의 후속 처리는 도 4ia에 도시된 바와 같이 도파관(1-220) 및 샘플 웰들(1-108)을 형성하는 것을 수반할 수 있다. 도 4ia에 도시된 결과적인 통합 디바이스는 샘플 웰(1-108) 및 연관된 광검출기(들)(1-110)를 갖는 개별 픽셀들 사이에 형성된 수직 흡수 측벽들(4-704) 및 유전체 재료(4-806)를 갖는다.

[0075] 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들을 형성하는 것은 통합 디바이스의 개별 픽셀들 내에 영역들을 에칭하는 것을 수반할 수 있다. 예를 들어, 도 4hb에 도시된 바와 같이, 공간 필터(4-232)와 중첩하는 영역들을 에칭하는 대신에, 수직 흡수 측벽들의 형성은 공간 필터(4-232)의 개구들과 중첩하는 영역들을 에칭하고 이 에칭된 트렌치들에 유전체 재료를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 도 4ib는 이러한 프로세스에 의해 형성된 수직 흡수 측벽들을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 특히, 유전체 재료(4-808)의 영역들은 픽셀들 내의 개별 픽셀들(1-108) 및 광검출기(들)와 중첩하도록 형성된다.

[0076] 통합 디바이스의 원하는 특성들을 달성하기 위해 임의의 적합한 수의 수직 흡수 측벽이 픽셀들 사이에 배치될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 추가적으로, 통합 디바이스의 제조의 용이성은 결과적인 통합 디바이스 내의 인접 픽셀들 사이에서 사용하기 위해 수직 흡수 측벽들의 수를 선택할 시에 고려될 수 있다. 일부 경우들에서, 픽셀들 사이의 더 적은 측벽들은, 통합 디바이스에서의 픽셀들의 어레이에 걸친 픽셀 구조체의 스케일링가능성(scalability) 및/또는 개선된 제조 허용 오차들을 허용할 수 있다. 예를 들어, 인접 픽셀들 사이에 단일 수직 측벽을 갖는 것은, 작은 피쳐들을 형성할 시에 특정 제조 제약들을 갖는, 패터닝, 에칭 및 퇴적 재료를 포함하

는 리소그래피 기술들을 사용하여 더 작은 피쳐들을 형성하는 것에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다. 도 4ic는 인접하는 픽셀들 사이에 배치된 단일 수직 흡수 측벽(4-704)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다.

[0077] 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 통합 디바이스의 광검출기들과 공간 필터(들) 사이에 배치된 수직 흡수 측벽들을 포함할 수 있다. 도 4ja는 공간 필터(4-232)와 광검출기(들)(1-110) 사이에 배치된 수직 흡수 측벽들(4-904)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들(4-904)은 도 4ja에 도시된 바와 같이 공간 필터(4-232)와 광검출기(들)(1-110) 사이에서 연속적으로 연장될 수 있다. 일부 실시예들에서, 수직 흡수 측벽들(4-904)은 공간 필터(4-232)와 광검출기(들)(1-110) 사이에서 부분적으로 연장될 수 있다. 수직 흡수 측벽들(4-904)은 통합 디바이스의 픽셀들 내의 금속 층(들)(1-240) 사이에 트렌치들을 에칭하고, 수직 흡수 측벽들(4-904)을 형성하기 위해 트렌치들 내에 흡수 재료를 퇴적하는 것에 의해 형성될 수 있다.

[0078] 일부 실시예들은 개별 픽셀들 내에 배치된 유전체 재료의 영역들을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이며, 여기서 영역들은 통합 디바이스의 광검출기들에 의한 수집을 개선하기 위해 적합한 굴절률을 갖는다. 일부 실시예들에서, 영역들은 광검출기들을 향해 광을 지향시키도록 작용할 수 있는 광학적 투명 재료(예를 들어, 실리콘 이산화물)와 같은 주변 재료보다 높은 굴절률을 가질 수 있다. 높은 굴절률 유전체 재료의 이러한 영역들은 공간 필터와 광검출기들 사이에 배치될 수 있다. 도 4jb는 개별 픽셀들 내의 광검출기들(1-110)와 공간 필터(4-232) 사이에 배치된 높은 굴절률 재료의 영역들(4-906)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 영역들(4-906)은 통합 디바이스의 픽셀들 내의 금속 층(들)(1-240) 사이에 트렌치들을 에칭하고, 트렌치들 내에 높은 굴절률 재료를 퇴적하여 수직 흡수 측벽들(4-904)을 형성하는 것에 의해 형성될 수 있다. 영역들(4-906)을 형성하기 위해 사용될 수 있는 적합한 재료들의 예들은 실리콘 질화물, 실리콘 산질화물, 및/또는 특정 특성 파장에서 1.5 내지 2.0의 범위 내의 굴절률을 갖는 다른 유전체 재료들을 포함한다. 통합 디바이스의 일부 실시예들은 수직 흡수 측벽들 및 높은 굴절률 유전체 재료의 영역들 둘 다를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0079] III. 시스템의 추가적인 양태들

[0080] 시스템은 통합 디바이스 및 통합 디바이스와 인터페이스하도록 구성된 기기를 포함한다. 통합 디바이스는 픽셀들의 어레이를 포함하고, 픽셀은 샘플 웰 및 적어도 하나의 광검출기를 포함한다. 통합 디바이스의 표면은 복수의 샘플 웰을 가질 수 있으며, 여기서, 샘플 웰은 통합 디바이스의 표면 상에 놓인 시료(specimen)로부터 샘플을 수용하도록 구성된다. 시료는 다수의 샘플을 함유할 수 있고, 일부 실시예들에서 상이한 유형의 샘플을 함유할 수 있다. 복수의 샘플 웰은 샘플 웰의 적어도 일부가 시료로부터 하나의 샘플을 수용하도록 적합한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰 내의 다수의 샘플은 일부 샘플 웰이 하나의 샘플을 함유하고 다른 것은 0, 2 또는 그 초과 샘플을 함유하도록 샘플 웰 사이에 분포될 수 있다.

[0081] 일부 실시예들에서, 시료는 다수의 단일-가닥 DNA 주형을 함유할 수 있고, 통합 디바이스의 표면 상의 개별 샘플 웰들은 단일-가닥 DNA 주형들을 수용하기 위해 크기가 정해지고 형상화될 수 있다. 단일-가닥 DNA 주형들은 통합 디바이스의 샘플 웰들의 적어도 일부가 단일-가닥 DNA 주형을 함유하도록 통합 디바이스의 샘플 웰들 사이에 분포될 수 있다. 시료는 또한, 라벨링된 dNTP(deoxynucleotide triphosphate)들을 포함할 수 있고, 이 라벨링된 dNTP들은 그 후 샘플 웰 내에 들어가고 그것이 샘플 웰 내의 단일-가닥 DNA 템플릿과는 상보적인 DNA의 가닥에 혼입될 때 뉴클레오타이드의 식별을 허용할 수 있다. 이러한 예에서, "샘플"은 단일-가닥 DNA 및 폴리머라제에 의해 현재 혼입되고 있는 라벨링된 dNTP 둘 다를 지칭할 수 있다. 일부 실시예들에서, 시료는 단일-가닥 DNA 주형들을 함유할 수 있고, 라벨링된 dNTP들은 뉴클레오타이드들이 샘플 웰 내의 DNA의 상보적 가닥으로 혼입됨에 따라 샘플 웰에 후속적으로 혼입될 수 있다. 이러한 방식으로, 뉴클레오타이드들의 혼입 타이밍은 라벨링된 dNTP들이 통합 디바이스의 샘플 웰들로 혼입되는 시기에 의해 제어될 수 있다.

[0082] 여기 광은 통합 디바이스의 픽셀 어레이로부터 분리되어 위치한 여기 소스로부터 제공된다. 여기 광은 적어도 부분적으로, 샘플 웰 내의 조명 영역을 조명하기 위해 통합 디바이스의 요소들에 의해 하나 이상의 픽셀로 지향된다. 그 후, 마커는 조명 영역 내에 위치될 때 그리고 여기 광에 의해 조명되는 것에 반응하여 방출 광을 방출할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 여기 소스는 시스템의 기기의 일부이며, 기기 및 통합 디바이스의 컴포넌트들은 하나 이상의 픽셀을 향해 여기 광을 지향시키도록 구성된다.

[0083] 그 후 샘플에 의해 방출된 방출 광은 통합 디바이스의 픽셀 내의 하나 이상의 광검출기에 의해 검출될 수 있다. 검출된 방출 광의 특성들은 방출 광과 연관된 마커를 식별하는 것에 대한 표시를 제공할 수 있다. 이러한 특성들은 광검출기에 의해 검출된 광자들의 도달 시간, 광검출기에 의해 시간의 경과에 따라 축적된 광자들의 양, 및/또는 2개 이상의 광검출기에 걸친 광자들의 분포를 포함한, 임의의 적합한 유형의 특성을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광검출기는 샘플의 방출 광과 연관된 하나 이상의 타이밍 특성(예를 들어, 형광 수명)의 검

출을 가능하게 하는 구성을 가질 수 있다. 광검출기는 여기 광의 펄스가 통합 디바이스를 통해 전파된 후 광자 도달 시간들의 분포를 검출할 수 있고, 도달 시간들의 분포는 샘플의 방출 광의 타이밍 특성의 표시(예를 들어, 형광 수명에 대한 프로시)를 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 광검출기는 마커에 의해 방출된 방출 광의 확률의 표시(예를 들어, 형광 강도)를 제공한다. 일부 실시예들에서, 복수의 광검출기는 방출 광의 공간 분포를 포획하기 위해 크기가 정해질 수 있고 그를 위해 배열될 수 있다. 이어서 하나 이상의 광검출기로부터의 출력 신호들은 복수의 마커 중에서 마커를 구별하기 위해 사용될 수 있고, 복수의 마커는 시료 내의 샘플을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플은 다수의 여기 에너지에 의해 여기될 수 있으며, 다수의 여기 에너지에 반응하여 샘플에 의해 방출된 방출 광 및/또는 방출 광의 타이밍 특성들은 마커를 복수의 마커와 구별할 수 있다.

[0084] 시스템(5-100)의 개략적인 개요가 도 5a에 도시된다. 시스템은 기기(5-104)와 인터페이스하는 통합 디바이스들(5-102) 둘 다를 포함한다. 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 기기(5-104)의 일부로서 통합된 하나 이상의 여기 소스(5-106)를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스는 기기(5-104) 및 통합 디바이스(5-102) 둘 다에 대해 외부일 수 있고, 기기(5-104)는 여기 소스로부터 여기 광을 수신하고 여기 광을 통합 디바이스로 지향시키도록 구성될 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스를 수용하고 이를 여기 소스와 정확한 광학 정렬로 유지하기 위한 임의의 적합한 소켓을 사용하여 기기와 인터페이스할 수 있다. 여기 소스(5-106)는 여기 광을 통합 디바이스(5-102)에 제공하도록 구성될 수 있다. 도 5a에 개략적으로 도시된 바와 같이, 통합 디바이스(5-102)는 복수의 픽셀(5-112)을 가지며, 여기서 픽셀들의 적어도 일부는 샘플의 독립적인 분석을 수행할 수 있다. 이러한 픽셀들(5-112)은 "수동 소스 픽셀들"로서 지칭될 수 있는데, 그 이유는 픽셀이 픽셀로부터 분리된 소스(5-106)로부터 여기 광을 수신하기 때문이며, 여기서 소스로부터의 여기 광은 픽셀들(5-112)의 일부 또는 전부를 여기시킨다. 여기 소스(5-106)는 임의의 적합한 광 소스일 수 있다. 적합한 여기 소스들의 예들은 발명의 명칭이 "INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES"인 미국 특허 출원 제14/821688호에 설명되고, 이는 그 전체가 참조로 포함된다. 일부 실시예들에서, 여기 소스(5-106)는 여기 광을 통합 디바이스(5-102)에 전달하기 위해 조합된 다수의 여기 소스를 포함한다. 다수의 여기 소스는 다수의 여기 에너지 또는 파장을 생성하도록 구성될 수 있다.

[0085] 픽셀(5-112)은 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 웰(5-108), 및 여기 소스(5-106)에 의해 제공된 여기 광으로 샘플을 조명하는 것에 반응하여 샘플에 의해 방출된 방출 광을 검출하기 위한 광검출기(5-110)를 갖는다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰(5-108)은 통합 디바이스(5-102)의 표면에 근접하게 샘플을 보유할 수 있고, 이는 샘플로부터의 방출 광의 검출 및 샘플로의 여기 광의 전달을 용이하게 할 수 있다.

[0086] 여기 광 소스(5-106)로부터의 여기 광을 통합 디바이스(5-102)로 커플링하고 여기 광을 샘플 웰(5-108)에 유도하는 광학 요소들은 통합 디바이스(5-102) 및 기기(5-104) 둘 다에 위치된다. 소스 대 웰 광학 요소(source-to-well optical element)들은, 여기 광을 통합 디바이스에 커플링하기 위해 통합 디바이스(5-102) 상에 위치되는 하나 이상의 격자 커플러, 및 기기(5-104)로부터의 여기 광을 픽셀들(5-112)에서의 샘플 웰들에 전달하기 위한 도파관들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 광학 스플리터 요소가 격자 커플러와 도파관들 사이에 배치될 수 있다. 광학 스플리터는 격자 커플러로부터 여기 광을 커플링하고 여기 광을 도파관들 중 적어도 하나에 전달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 스플리터는 도파관들 각각이 실질적으로 유사한 양의 여기 광을 수신하도록, 여기 광의 전달이 모든 도파관들에 걸쳐 실질적으로 균일되게 할 수 있는 구성을 가질 수 있다. 이러한 실시예들은 통합 디바이스의 샘플 웰들에 의해 수신된 여기 광의 균일성을 개선함으로써 통합 디바이스의 성능을 개선할 수 있다.

[0087] 샘플 웰(5-108), 일부의 여기 소스 대 웰 광학기기, 및 샘플 웰 대 광검출기 광학기기는 통합 디바이스(5-102) 상에 위치한다. 여기 소스(5-106) 및 일부의 소스 대 웰 컴포넌트는 기기(5-104) 내에 위치한다. 일부 실시예들에서, 단일 컴포넌트는 여기 광을 샘플 웰(5-108)에 커플링하고 샘플 웰(5-108)로부터의 방출 광을 광검출기(5-110)로 전달하는 둘 다의 역할을 할 수 있다. 통합 디바이스에 포함시키기 위한, 여기 광을 샘플 웰에 커플링하고/하거나 방출 광을 광검출기로 지향하게 하는데 적합한 컴포넌트들의 예들은 발명의 명칭이 "INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES"인 미국 특허 출원 제14/821,688호 및 발명의 명칭이 "INTEGRATED DEVICE WITH EXTERNAL LIGHT SOURCE FOR PROBING, DETECTING, AND ANALYZING MOLECULES"인 미국 특허 출원 제14/543,865호에 설명되고, 이들 둘 다는 그 전체가 참조로 포함된다.

[0088] 픽셀(5-112)은 그 자신의 개별 샘플 웰(5-108) 및 적어도 하나의 광검출기(5-110)와 연관된다. 통합 디바이스(5-102)의 복수의 픽셀은 임의의 적합한 형상, 크기 및/또는 치수들을 갖도록 배열될 수 있다. 통합 디바이스(5-102)는 임의의 적합한 수의 픽셀을 가질 수 있다. 통합 디바이스(2-102)에서의 픽셀들의 수는 대략 10,000



개의 픽셀 내지 1,000,000개의 픽셀의 범위 내에 있거나 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀은 512 픽셀 x 512 픽셀의 어레이로 배열될 수 있다. 통합된 디바이스(5-102)는 임의의 적합한 방식으로 기기(5-104)와 인터페이스할 수 있다. 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 통합 디바이스(5-102)에 분리가능하게 결합하는 인터페이스를 가질 수 있어서, 사용자는 샘플을 분석하기 위한 통합 디바이스(5-102)의 사용을 위해 기기(5-104)에 통합 디바이스(5-102)를 부착하고, 기기(5-104)로부터 통합 디바이스(5-102)를 제거하여 다른 통합 디바이스가 부착되도록 허용할 수 있다. 기기(5-104)의 인터페이스는 하나 이상의 광검출기로부터의 판독 신호들이 기기(5-104)로 송신되는 것을 허용하기 위해 기기(5-104)의 회로와 결합하도록 통합 디바이스(5-102)를 배치시킬 수 있다. 통합 디바이스(5-102) 및 기기(5-104)는 대형 픽셀 어레이(예를 들어, 10,000 픽셀 초과)와 연관된 데이터를 취급하기 위한 다중-채널, 고속 통신 링크들을 포함할 수 있다.

[0089] 기기(5-104)는 기기(5-104) 및/또는 통합 디바이스(5-102)의 동작을 제어하기 위한 사용자 인터페이스를 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스는 사용자가 기기의 기능을 제어하기 위해 사용되는 명령들 및/또는 설정들과 같은 정보를 기기에 입력할 수 있게 하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 버튼들, 스위치들, 다이얼들, 및 음성 명령들을 위한 마이크로폰을 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스는 사용자가 적절한 정렬과 같은, 기기 및/또는 통합 디바이스의 수행에 대한 피드백 및/또는 통합 디바이스 상의 광검출기들로부터의 판독 신호들에 의해 획득된 정보를 수신하는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 가정 피드백을 제공하기 위해 스피커를 사용하여 피드백을 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 사용자에게 시각적 피드백을 제공하기 위한 디스플레이 스크린 및/또는 지시등들을 포함할 수 있다.

[0090] 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 컴퓨팅 디바이스와 접속하도록 구성된 컴퓨터 인터페이스를 포함할 수 있다. 컴퓨터 인터페이스는 USB 인터페이스, FireWire 인터페이스, 또는 임의의 다른 적합한 컴퓨터 인터페이스일 수 있다. 컴퓨팅 디바이스는 랩톱 또는 데스크톱 컴퓨터와 같은 임의의 범용 컴퓨터일 수 있다. 일부 실시예들에서, 컴퓨팅 디바이스는 적합한 컴퓨터 인터페이스를 통해 무선 네트워크를 통해 액세스 가능한 서버(예를 들어, 클라우드 기반 서버)일 수 있다. 컴퓨터 인터페이스는 기기(5-104)와 컴퓨팅 디바이스 사이의 정보의 통신을 용이하게 할 수 있다. 기기(5-104)를 제어 및/또는 구성하기 위한 입력 정보는 컴퓨터 인터페이스를 통해 기기(5-104)에 송신되고 컴퓨팅 디바이스에 제공될 수 있다. 기기(5-104)에 의해 생성된 출력 정보는 컴퓨터 인터페이스를 통해 컴퓨팅 디바이스에 의해 수신될 수 있다. 출력 정보는 광검출기(5-110)의 판독 신호들로부터 생성된 데이터 및/또는 통합 디바이스(5-112)의 성능, 기기(5-104)의 성능에 관한 피드백을 포함할 수 있다.

[0091] 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 통합 디바이스(5-102)의 하나 이상의 광검출기로부터 수신된 데이터를 분석하고/하거나 제어 신호들을 여기 소스(들)(2-106)에 송신하도록 구성된 처리 디바이스를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 처리 디바이스는 범용 프로세서, 특별하게 적응된 프로세서(예를 들어, 하나 이상의 마이크로프로세서 또는 마이크로컨트롤러 코어들, 필드 프로그래머블 게이트 어레이(FPGA), 애플리케이션-특정 통합 회로(ASIC), 커스텀 통합 회로, 디지털 신호 프로세서(DSP), 또는 이들의 조합과 같은 중앙 처리 장치(CPU))를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 광검출기로부터의 데이터의 처리는 기기(5-104)의 처리 디바이스 및 외부 컴퓨팅 디바이스 둘 다에 의해 수행될 수 있다. 다른 실시예들에서, 외부 컴퓨팅 디바이스는 생략될 수 있고, 하나 이상의 광검출기로부터의 데이터의 처리는 통합 디바이스(5-102)의 처리 디바이스에 의해서만 수행될 수 있다.

[0092] 예시적인 기기(5-104)는, 도 5ba에 도시된 바와 같이, 기기 내에, 또는 그렇지 않으면 기기에 결합된 교체가능한 모듈로서 장착된 하나 이상의 모드-로킹된(mode-locked) 레이저 모듈(5-258)을 포함할 수 있다. 기기(5-104)는 광학 시스템(5-255) 및 분석 시스템(5-260)을 포함할 수 있다. 광학 시스템(5-255)은 광학 컴포넌트들의 일부 조합을 포함할 수 있고(예를 들어, 렌즈, 미러, 광학 필터, 감쇠기, 빔 스티어링 컴포넌트, 빔 성형 컴포넌트 각각 중 어느 것도 포함하지 않거나, 이들 중 하나, 또는 그 조합을 포함할 수 있고), 모드-로킹된 레이저 모듈(5-258)로부터 출력 광학 펄스들(5-252)을 조작하도록 그리고/또는 그 출력 광학 펄스들(5-252)을 분석 시스템(5-260)으로 전달하도록 구성될 수 있다. 분석 시스템은 분석되어야 하는 적어도 하나의 샘플로 광학 펄스들을 지향시키고, 적어도 하나의 샘플로부터 하나 이상의 광학 신호들(예컨대, 형광, 후방산란 방사(backscattered radiation))를 수신하며, 수신된 광학 신호들을 나타내는 하나 이상의 전기 신호를 생성하도록 배열된 복수의 컴포넌트를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 분석 시스템(5-260)은 광검출기들로부터의 전기 신호들을 처리하도록 구성된 하나 이상의 광검출기 및 신호 처리 전자기기들(예를 들어, 하나 이상의 마이크로컨트롤러, 하나 이상의 필드 프로그래머블 게이트 어레이들, 하나 이상의 마이크로프로세서, 하나 이상의 디지털 신호 프로세서, 로직 게이트들 등)을 포함할 수 있다. 분석 시스템(5-260)은 또한 하나 이상의 데이터 통

신 링크를 통해 외부 디바이스들로 그리고 그로부터 데이터를 송신 및 수신하도록 구성된 데이터 송신 하드웨어를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 분석 시스템(5-260)은 분석될 하나 이상의 샘플을 수용할 수 있는 통합 디바이스(5-102)를 수용하도록 구성될 수 있다.

[0093] 도 5bb는 출력 펄스들(5-252)의 시간적 강도 프로파일들을 도시한다. 일부 실시예들에서, 방출된 펄스들의 피크 강도 값들은 대략 동일할 수 있고, 프로파일들은 가우시안 시간 프로파일을 가질 수 있지만,  $\text{sech}^2$  프로파일과 같은, 다른 프로파일들이 가능할 수 있다. 일부 경우에, 펄스들은 대칭 시간 프로파일들을 갖지 않을 수 있고 다른 시간 형상들을 가질 수 있다. 각각의 펄스의 지속 기간은 도 5bb에 도시된 바와 같이 FWHM(full-width-half-maximum) 값에 의해 특성화될 수 있다. 모드-로킹된 레이저의 일부 실시예들에 따르면, 극초단 광학 펄스들은 100 피코초(ps) 미만의 FWHM 값들을 가질 수 있다. 일부 경우들에서, FWHM 값들은 대략 5ps와 대략 30ps 사이일 수 있다.

[0094] 출력 펄스들(5-252)은 규칙적인 간격들(T)만큼 분리될 수 있다. 예를 들어, T는 레이저 모듈(5-258)의 캐비티 단부 미러와 출력 커플러 사이의 왕복 이동 시간에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 펄스 분리 간격 T는 대략 1ns 내지 대략 30ns의 범위, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위 내에 있을 수 있다. 일부 경우들에서, 펄스 분리 간격 T는 약 0.7 미터 내지 약 3 미터의 레이저-캐비티 길이(레이저 모듈(5-258)의 레이저 캐비티 내의 광학 축의 대략적인 길이)에 대응하는 대략 5ns 내지 대략 20ns의 범위 내에 있을 수 있다.

[0095] 일부 실시예들에 따르면, 원하는 펄스 분리 간격 T 및 레이저-캐비티 길이는 통합 디바이스(5-102) 상의 샘플 웰들의 수, 형광 방출 특성들, 및 통합 디바이스(5-102)로부터 데이터를 관독하기 위한 데이터-핸들링 회로의 속도의 조합에 의해 결정될 수 있다. 본 발명자들은 상이한 형광단들이 그들의 상이한 형광 감쇠율(fluorescent decay rate)들 또는 특성 수명들에 의해 구별될 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 그에 따라, 선택된 형광단들의 상이한 감쇠율들을 구별하기 위해 선택된 형광단들에 대한 적절한 통계를 수집하기에 충분한 펄스 분리 간격 T가 필요하다. 그에 부가하여, 펄스 분리 간격 T가 너무 짧으면, 데이터 핸들링 회로가 많은 수의 샘플 웰들에 의해 수집되는 많은 양의 데이터를 쫓아갈 수 없다. 본 발명자들은 약 5ns 내지 약 20ns의 펄스 분리 간격 T가 약 2ns까지의 감쇠율들을 갖는 형광단들에 그리고 약 60,000 내지 600,000개의 샘플 웰로부터의 데이터를 핸들링하는 데 적합하다는 것을 인식하고 이해하였다.

[0096] 일부 구현들에 따르면, 빔 스티어링 모듈은 모드-로킹된 레이저 모듈(5-125)로부터 출력 펄스들을 수신하고, 통합 디바이스(5-102)의 광학 커플러 상으로 광학 펄스들의 적어도 위치 및 입사각들을 조정하도록 구성될 수 있다. 일부 경우들에서, 모드-로킹된 레이저 모듈로부터의 출력 펄스들은 통합 디바이스(5-102) 상의 광학 커플러에서 빔 성형 및/또는 빔 회전을 추가로 또는 대안적으로 변경하기 위해 빔 스티어링 모듈에 의해 조작될 수 있다. 일부 구현들에서, 빔 스티어링 모듈은 광학 커플러 상으로의 출력 펄스들의 빔의 포커싱 및/또는 편광 조정들을 추가로 제공할 수 있다. 빔 스티어링 모듈의 일례는 2016년 5월 20일자로 출원된, 발명의 명칭이 "Pulsed Laser and Bioanalytic System"인 미국 특허 출원 제15/161,088호에 설명되며, 이는 참조로 본 명세서에 포함된다. 빔 스티어링 모듈의 다른 예는 발명의 명칭이 "Compact Beam Shaping and Steering Assembly"인 미국 특허 출원 제62/435,679호에 설명되며, 이는 본 명세서에 참조로 포함되고, 상기의 출원은 사건 번호 R0708.70024US00이고, 2016년 12월 16일자로 출원되었다.

[0097] 도 5c를 참조하면, 모드-로킹된 레이저 모듈로부터의 출력 펄스들(5-522)은 통합 디바이스 상의 하나 이상의 광학 도파관(5-312)에 커플링될 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 펄스들이 격자 커플러(grating coupler)(5-310)를 통해 하나 이상의 도파관에 커플링될 수 있지만, 일부 실시예들에서 통합 디바이스 상의 하나 이상의 광학 도파관의 단부에 커플링이 사용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 격자 커플러(5-310)에 대한 광학 펄스들(5-122)의 빔의 정렬을 돕기 위한 쿼드 검출기(quad detector)(5-320)가 반도체 기판(5-305)(예를 들어, 실리콘 기판) 상에 위치될 수 있다. 하나 이상의 도파관(5-312) 및 샘플 웰들(5-330)은 기판, 도파관, 샘플 웰들, 및 광검출기들(5-322) 사이에 개재 유전체 층들(예를 들어, 실리콘 이산화물 층들)을 갖는 동일한 반도체 기판 상에 통합될 수 있다.

[0098] 각각의 도파관(5-312)은 도파관을 따라 샘플 웰들에 커플링된 광학 파워를 균등화하기 위해 샘플 웰들(5-330) 아래에 테이퍼링된 부분(5-315)을 포함할 수 있다. 감소하는 테이퍼(reducing taper)는 보다 많은 광학 에너지를 도파관의 코어 밖으로 강제로 내보내, 샘플 웰들에의 커플링을 증가시키고, 샘플 웰들 내로의 광 커플링에 대한 손실들을 포함한, 도파관을 따라 있는 광학 손실들을 보상할 수 있다. 제2 격자 커플러(5-317)는 광학 에너지를 통합된 포토다이오드(5-324)로 지향시키기 위해 각각의 도파관의 단부에 위치될 수 있다. 통합된 포토

다이오드는 도파관을 따라 커플링된 파워의 양을 검출할 수 있고, 검출된 신호를, 빔 스티어링 모듈을 제어하는 피드백 회로에 제공할 수 있다.

[0099] 샘플 웰들(5-330)은 도파관의 테이퍼링된 부분(5-315)과 정렬되고 터브(tub)(5-340)에 리세스(recess)될 수 있다. 반도체 기관(5-305) 상에 위치한, 각각의 샘플 웰(5-330)에 대한 시간-비닝 광검출기들(5-322)이 있을 수 있다. 샘플 웰들에 없는(예를 들어, 샘플 웰들 위쪽의 용액 중에 분산된) 형광단들의 광학 여기를 방지하거나 감소시키기 위해, 샘플 웰들 주위에 그리고 도파관 위쪽에 금속 코팅 및/또는 다층 코팅(5-350)이 형성될 수 있다. 각각의 도파관의 입력 및 출력 단부들에서 도파관(5-312)에서의 광학 에너지의 흡수 손실들을 감소시키기 위해 금속 코팅 및/또는 다층 코팅(5-350)이 터브(5-340)의 에지들 너머에서 용기(raise)될 수 있다.

[0100] 통합 디바이스 상에 복수의 로우의 도파관, 샘플 웰, 및 시간-비닝 광검출기가 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 구현들에서, 각각이 512개의 샘플 웰을 갖는, 128개의 로우, 따라서 총 65,536개의 샘플 웰이 있을 수 있다. 다른 구현들은 보다 적거나 보다 많은 샘플 웰들을 포함할 수 있고, 다른 레이아웃 구성들을 포함할 수 있다. 모드-로킹된 레이저로부터의 광학 파워는 하나 이상의 스타 커플러 및/또는 다중 모드 간섭 커플러를 통해, 또는 통합 디바이스의 광학 커플러와 복수의 도파관 사이에 위치하는 임의의 다른 수단에 의해 다수의 도파관에 분포될 수 있다.

[0101] 도 5d는 도파관(5-315) 내의 광학 펄스(5-122)로부터 샘플 웰(5-330)로의 광학 에너지 커플링을 예시한다. 도파관(5-315)은 채널 도파관으로서 간주될 수 있다. 도면은 도파관 치수들, 샘플 웰 치수들, 상이한 재료들의 광학 속성들, 및 샘플 웰(5-330)로부터의 도파관(5-315)의 거리를 고려한 광학과(optical wave)의 전자기장 시뮬레이션으로부터 생성되었다. 도파관은, 예를 들어, 실리콘 이산화물의 주변 매질(5-410) 내에 실리콘 질화물로 형성될 수 있다. 도파관, 주변 매질, 및 샘플 웰은 2015년 8월 7일자로 출원된, 발명의 명칭이 "Integrated Device for Probing, Detecting and Analyzing Molecules"인 미국 특허 출원 제14/821,688호에 설명된 마이크로제조 프로세스들에 의해 형성될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 소산 광학 필드(evanescent optical field)(5-420)는 도파관에 의해 전달된 광학 에너지를 샘플 웰(5-330)에 커플링시킨다.

[0102] 샘플 웰(5-330)에서 일어나는 생물학적 반응의 비제한적 예가 도 5e에 도시된다. 이 예에서, 표적 핵산에 상보적인 성장 가닥 내로의 뉴클레오티드들 및/또는 뉴클레오티드 유사체들의 순차적 혼입이 샘플 웰에서 일어나고 있다. 일련의 핵산(예를 들어, DNA, RNA)을 서열분석하기 위해 순차적 혼입이 검출될 수 있다. 샘플 웰은 대략 100 내지 대략 500nm의 범위 내의 깊이, 또는 그 범위에서의 임의의 값 또는 값들의 범위를 가질 수 있고, 대략 80nm 내지 대략 200nm의 범위 내의 직경을 가질 수 있다. 인접한 샘플 웰들 및 다른 원하지 않는 광 소스들로부터의 미광(stray light)을 차단하는 애퍼처(aperture)를 제공하기 위해 금속화 층(metallization layer)(5-540)(예를 들어, 전기적 기준 포텐셜을 위한 금속화부(metallization))이 광검출기 위쪽에 패터닝될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 폴리머라제(5-520)는 샘플 웰(5-330) 내에 위치(예를 들어, 샘플 웰의 베이스에 부착)될 수 있다. 폴리머라제는 표적 핵산(5-510)(예를 들어, DNA로부터 유래(derive)된 핵산의 일부분)을 흡수(take up)하고, DNA(5-512)의 성장 가닥을 생성하기 위해, 상보적 핵산의 성장 가닥을 서열분석할 수 있다. 상이한 형광단들로 라벨링된 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들이 샘플 웰 위쪽에 그리고 샘플 웰 내에 있는 용액 중에 분산될 수 있다.

[0103] 도 5f에 도시된 바와 같이, 라벨링된 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오티드 유사체(5-610)가 상보적 핵산의 성장 가닥 내에 혼입될 때, 하나 이상의 부착된 형광단들(5-630)이 도파관(5-315)으로부터 샘플 웰(5-330) 내로 커플링된 광학 에너지의 펄스들에 의해 반복하여 여기될 수 있다. 일부 실시예들에서, 형광단 또는 형광단들(5-630)은 임의의 적합한 링커(linker)(5-620)에 의해 하나 이상의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체들(5-610)에 부착될 수 있다. 혼입 이벤트는 약 100ms까지의 시간 기간 동안 지속될 수 있다. 이 시간 동안, 모드-로킹된 레이저로부터의 펄스들에 의한 형광단(들)의 여기로부터 초래되는 형광 방출의 펄스들은 시간-비닝 광검출기(5-322)로 검출될 수 있다. 상이한 방출 특성들(예를 들어, 형광 감쇠율들, 강도, 형광 파장)을 갖는 형광단들을 상이한 뉴클레오티드들(A,C,G,T)에 부착시키는 것에 의해, DNA(5-512)의 가닥이 핵산을 혼입하는 동안 상이한 방출 특성들을 검출 및 구별하는 것은 DNA의 성장 가닥의 뉴클레오티드 서열(nucleotide sequence)의 결정을 가능하게 한다.

[0104] 일부 실시예들에 따르면, 형광 방출 특성들에 기초하여 샘플들을 분석하도록 구성된 기기(5-104)는 상이한 형광 분자들 간의 형광 수명들 및/또는 강도들의 차이들, 및/또는 상이한 환경들에서 동일한 형광 분자들의 수명들 및/또는 강도들 간의 차이들을 검출할 수 있다. 설명으로서, 도 5g는, 예를 들어, 2개의 상이한 형광 분자로부터의 형광 방출을 나타낼 수 있는, 2개의 상이한 형광 방출 확률 곡선(A 및 B)을 플롯팅한다. 곡선 A(파선)를



참조하면, 짧은 또는 극초단 광학 펄스에 의해 여기된 후에, 제1 분자로부터의 형광 방출의 확률  $p_A(t)$ 은, 도시된 바와 같이, 시간에 따라 감소될 수 있다. 일부 경우들에서, 시간 경과에 따른 광자가 방출되는 확률의 감소는 지수 감쇠 함수  $p_A(t) = P_{Ao}e^{-t/\tau_A}$ 로 표현될 수 있고, 여기서  $P_{Ao}$ 는 초기 방출 확률이고,  $\tau_A$ 는 방출 감쇠 확률을 특성화하는 제1 형광 분자와 연관된 시간 파라미터이다.  $\tau_A$ 는 제1 형광 분자의 "형광 수명", "방출 수명", 또는 "수명"이라고 지칭될 수 있다. 일부 경우들에서,  $\tau_A$ 의 값은 형광 분자의 국소 환경(local environment)에 의해 변화될 수 있다. 다른 형광 분자들은 곡선 A에 도시된 것과 상이한 방출 특성들을 가질 수 있다. 예를 들어, 다른 형광 분자는 단일 지수 감쇠(single exponential decay)와 상이한 감쇠 프로파일을 가질 수 있고, 그의 수명은 반감기 값(half-life value) 또는 어떤 다른 메트릭에 의해 특성화될 수 있다.

[0105] 제2 형광 분자는, 도 5g에서 곡선 B에 대해 도시된 바와 같이, 지수적이지만, 어느 정도 상이한 수명  $\tau_B$ 를 갖는 감쇠 프로파일을 가질 수 있다. 도시된 예에서, 곡선 B의 제2 형광 분자에 대한 수명은 곡선 A에 대한 수명보다 더 짧고, 방출 확률은, 제2 분자의 여기 이후 보다 이른 시점에서는, 곡선 A에 대해서보다 더 높다. 상이한 형광 분자들은, 일부 실시예들에서, 약 0.1ns 내지 약 20ns 범위에 있는 수명들 또는 반감기 값들을 가질 수 있다.

[0106] 본 발명자들은 형광 방출 수명들의 차이들이 상이한 형광 분자들의 존재 여부를 구별하는 데 그리고/또는 형광 분자가 처해 있는 상이한 환경들 또는 조건들을 구별하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 일부 경우들에서, (예를 들어, 방출 파장이 아닌) 수명에 기초하여 형광 분자들을 구별하는 것은 기기(5-104)의 양태들을 단순화시킬 수 있다. 일례로서, 수명에 기초하여 형광 분자들을 구별할 때, 파장 판별 광학계(wavelength-discriminating optic)들(파장 필터들, 각각의 파장에 대한 전용 검출기들, 상이한 파장들의 전용 펄스 광학 소스들, 및/또는 회절 광학계들 등)이 개수가 감소되거나 제거될 수 있다. 일부 경우들에서, 광학 스펙트럼의 동일한 파장 영역 내에서 방출하지만 어느 정도 상이한 수명들을 갖는 상이한 형광 분자들을 여기서 키기 위해, 단일 특성 파장에서 작동하는 단일 펄스 광학 소스가 사용될 수 있다. 동일한 파장 영역에서 방출하는 상이한 형광 분자들을 여기서 키고 구별하기 위해, 상이한 파장들로 작동하는 다수의 소스가 아니라, 단일 펄스 광학 소스를 사용하는 분석 시스템은 작동시키고 유지 보수하기가 보다 덜 복잡하고, 보다 컴팩트하며, 보다 낮은 비용으로 제조될 수 있다.

[0107] 형광 수명 분석에 기초한 분석 시스템들이 특정 이점들을 가질 수 있지만, 분석 시스템에 의해 획득되는 정보의 양 및/또는 검출 정확도는 부가의 검출 기법들을 허용함으로써 증가될 수 있다. 예를 들어, 일부 분석 시스템들(5-160)은 그에 부가하여 형광 파장 및/또는 형광 강도에 기초하여 샘플의 하나 이상의 속성을 구별하도록 구성될 수 있다.

[0108] 도 5g를 또다시 참조하면, 일부 실시예들에 따르면, 형광 분자의 여기 이후에 형광 방출 이벤트들을 시간-비닝 하도록 구성되는 광검출기를 사용해 상이한 형광 수명들이 구별될 수 있다. 시간 비닝은 광검출기에 대한 단일 전하 축적 사이클(single charge-accumulation cycle) 동안 일어날 수 있다. 전하 축적 사이클은 광 생성 캐리어(photo-generated carrier)들이 시간-비닝 광검출기의 빈(bin)들에 축적되는 판독 이벤트(read-out event)들 사이의 간격이다. 방출 이벤트들의 시간-비닝에 의해 형광 수명을 결정하는 개념은 도 5h에 그래픽으로 소개되어 있다.  $t_1$  직전인 시각  $t_e$ 에서, 형광 분자 또는 동일한 유형(예를 들어, 도 5g의 곡선 B에 대응하는 유형)의 형광 분자들의 앙상블(ensemble)이 짧은 또는 극초단 광학 펄스에 의해 여기된다. 분자들의 큰 앙상블의 경우, 방출 강도는, 도 5h에 도시된 바와 같이, 곡선 B와 유사한 시간 프로파일을 가질 수 있다.

[0109] 그렇지만, 단일 분자 또는 작은 수의 분자들의 경우, 형광 광자들의 방출은, 이 예에서, 도 5g에서의 곡선 B의 통계에 따라 일어난다. 시간-비닝 광검출기(5-322)는 방출 이벤트들로부터 생성된 캐리어들을, 형광 분자(들)의 여기 시각과 관련하여 시간 분해(temporally resolve)되는 이산 시간 빈(discrete time bin)들(도 5h에 3개가 나타내어져 있음) 내에, 축적할 수 있다. 많은 수의 방출 이벤트들이 합산될 때, 시간 빈들에 축적된 캐리어들은 도 5h에 도시된 감쇠하는 강도 곡선과 비슷할 수 있으며, 비닝된 신호(binned signal)들은 상이한 형광 분자들 또는 형광 분자가 위치되는 상이한 환경들을 구별하기 위해 사용될 수 있다.

[0110] 시간-비닝 광검출기의 예들은 2015년 8월 7일자로 출원된, 발명의 명칭이 "Integrated Device for Temporal Binning of Received Photons"인 미국 특허 출원 제14/821,656호에 설명되며, 이는 본 명세서에서 참조로 포함된다. 설명을 위해, 시간-비닝 광검출기의 비제한적인 실시예가 도 5ia에 도시된다. 단일 시간-비닝 광검출기(5-900)는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902), 캐리어 이동/포획 영역(5-906), 및 시간 빈들에 대응할 수 있는

하나 이상의 전하 캐리어 저장 영역(5-908a, 5-908b, 5-908c)을 갖는 캐리어 저장 영역을 포함할 수 있다. 캐리어 이동/포획 영역은 캐리어 수송 채널(5-907)에 의해 전하 캐리어 저장 영역에 연결될 수 있다. 3개의 캐리어 저장 빈만이 도시되어 있지만, 더 많거나 더 적을 수 있다. 일부 실시예들에서, 단일 시간-비닝 광검출기(5-900)는 적어도 2개의 전하 캐리어 저장 영역을 포함한다. 전하 캐리어 저장 영역들에 접속된 판독 채널(5-910)이 있을 수 있다. 반도체를 국소적으로 도핑하는 것 및/또는 광검출 능력을 제공하고 캐리어들을 한정하기 위해 인접한 절연 영역들을 형성하는 것에 의해, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902), 캐리어 이동/포획 영역(5-906), 전하 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b, 5-908c), 및 판독 채널(5-910)이 형성될 수 있다. 시간-비닝 광검출기(5-900)는 캐리어 이동/포획 영역(5-906)과 연결하도록 형성된 드레인(5-904)을 포함할 수 있다. 드레인(5-904)은 특정 시간들에 전하 캐리어들을 폐기하도록 구성될 수 있다. 이러한 방식으로 광생성(photogenerated) 전하 캐리어를 제거함으로써, 여기 광에 반응하여 생성된 원하지 않는 전하 캐리어들이 폐기될 수 있다. 시간-비닝 광검출기(5-900)는 광검출기를 통해 전하 캐리어들을 수송하기 위해 전기장들을 디바이스에 생성하도록 구성되는, 기판 상에 형성된 복수의 전극(5-920, 5-922, 5-932, 5-934, 5-936, 5-940)을 포함할 수 있다. 복수의 전극은 전하 캐리어들이 드레인(5-904)을 향해 이동하도록 포텐셜 구배(potential gradient)를 확립할 수 있다.

[0111] 작동 중에, 형광 광자들이 상이한 때에 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)에서 수광되어 캐리어들을 생성할 수 있다. 예를 들어, 대략 시각  $t_1$ 에서, 3개의 형광 광자는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)의 공핍 영역에 3개의 캐리어 전자를 생성할 수 있다. (전극들(5-920 및 5-922)에 그리고 임의로 또는 대안적으로 전극들(5-932, 5-934, 5-936)에 대한 도핑 및/또는 외부 인가 바이어스(externally applied bias)로 인한) 디바이스 내의 전기장은 캐리어들을 캐리어 이동/포획 영역(5-906)으로 이동시킬 수 있다. 캐리어 이동/포획 영역에서, 이동 거리가 형광 분자들의 여기 이후의 시간으로 변환(translate)된다. 나중의 시각  $t_5$ 에서, 다른 형광 광자가 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)에 수광되고 부가의 캐리어를 생성할 수 있다. 이 때, 처음 3개의 캐리어는 제2 저장 빈(5-908b)에 인접한 캐리어 이동/포획 영역(5-906) 내의 위치로 이동하였다. 나중의 시각  $t_7$ 에서, 캐리어들을 캐리어 이동/포획 영역(5-906)으로부터 저장 빈들로 측방으로 수송하기 위해 전극들(5-932, 5-934, 5-936)과 전극(5-940) 사이에 전기 바이어스(electrical bias)가 인가될 수 있다. 처음 3개의 캐리어는 이어서 제1 빈(5-908a)으로 수송되어 제1 빈(5-908a)에 유지될 수 있고, 나중에 생성된 캐리어는 제3 빈(5-908c)으로 수송되어 제3 빈(5-908c)에 유지될 수 있다. 일부 구현들에서, 각각의 저장 빈에 대응하는 시간 간격들이 나노초 이하의 시간 스케일(sub-nanosecond time scale)로 되어 있지만, 일부 실시예들에서(예컨대, 형광단들이 더 긴 감쇠 시간들을 갖는 실시예들에서) 더 긴 시간 스케일들이 사용될 수 있다.

[0112] 여기 이벤트(예컨대, 펄스 광학 소스로부터의 여기 펄스)이후에 전하 캐리어들을 생성하고 시간-비닝하는 프로세스는 단일 여기 펄스 이후에 한 번 일어날 수 있거나 광검출기(5-900)에 대한 단일 전하 축적 사이클 동안 다수의 여기 펄스 이후에 여러 번 반복될 수 있다. 전하 축적이 완료된 후에, 캐리어들은 판독 채널(5-910)을 통해 저장 빈들로부터 판독될 수 있다. 예를 들어, 저장 빈들(5-908a, 5-908b, 5-908c)로부터 캐리어들을 제거하기 위해 적절한 바이어싱 시퀀스(biasing sequence)가 적어도 전극(5-940) 및 다운스트림 전극(downstream electrode)(도시되지 않음)에 인가될 수 있다.

[0113] 시간-비닝 광검출기(5-900)는 여기 광의 광자들로부터 생성된 전하 캐리어들, 또는 다른 원하지 않는 광을 폐기하도록 구성될 수 있다. 캐리어 이동/포획 영역(5-906) 내의 하나 이상의 포텐셜 장벽의 상승 타이밍은 여기 광을 포함하는, 원하지 않는 광에 의해 생성되는 광생성 캐리어들이 드레인(5-904)을 향해 그리고 전하 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b, 5-908c)을 향하지 않고 이동하도록 타이밍이 정해질 수 있다. 포텐셜 장벽을 상승시키기 위해 전극(5-922)과 같은 전극에 전압을 인가하는 타이밍은, 시간 기간 동안 발생하는 전하 캐리어들의 일부 또는 전부가 드레인(5-904)을 향해 이동하고 전하 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b, 5-908c)에 지향되지 않도록 이 시간 기간 후에 발생할 수 있다. 생성된 후속 전하 캐리어들은, 시간 기간 후에, 전하 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b, 5-908c)에 선택적으로 지향될 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 광은 여기 광의 펄스이고, 시간-비닝 광검출기(5-900)는 제1 시간 기간에 걸쳐 여기 광학 펄스의 광자들로부터 생성된 전하 캐리어들의 적어도 일부를 폐기하도록 구성될 수 있다. 제1 시간 기간 후에, 시간-비닝 광검출기(5-900)는 제2 기간에 걸쳐, 입사 광자들에 의해 생성되는 하나 이상의 전하 캐리어를 전하 캐리어들이 생성되는 시간들에 기초하여 각자의 전하 캐리어 저장 영역들로 선택적으로 지향시킬 수 있다.

[0114] 다수의 여기 이벤트 이후에, 예를 들어, 형광 방출 감쇠율을 나타내는 대응하는 빈들을 갖는 히스토그램을 제공하기 위해, 각각의 전자 저장 빈에 축적된 신호가 판독될 수 있다. 이러한 프로세스는 도 5ja 및 도 5jb에 도



시된다. 히스토그램의 빈들은 샘플 웰에서의 형광단(들)의 여기 이후에 각각의 시간 간격 동안 검출된 광자들의 수를 나타낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 도 5ja에 도시된 바와 같이, 많은 수의 여기 펄스 이후에 빈들에 대한 신호들이 축적될 것이다. 여기 펄스들은 펄스 간격 시간 T에 의해 분리되는 시간들  $t_{e1}$ ,  $t_{e2}$ ,  $t_{e3}$ , ...  $t_{eN}$ 에서 발생할 수 있다. 전자 저장 빈들에 신호들을 축적하는 동안  $10^5$  내지  $10^7$ 개의 여기 펄스들이 샘플 웰에 인가될 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나의 빈(빈 0)이 각각의 광학 펄스에 의해 전달된 여기 광의 진폭을 검출하고, (예컨대, 데이터를 정규화하기 위해) 기준 신호로서 사용되도록 구성될 수 있다.

[0115] 일부 실시예들에서, 시간-비닝 광검출기는 광자 흡수/캐리어 생성 영역에서 전하 캐리어들을 생성하고 전하 캐리어 저장 영역 내의 전하 캐리어 저장 빈에 전하 캐리어들을 직접 전달할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 시간-비닝 광검출기는 캐리어 이동/포획 영역을 포함하지 않을 수 있다. 이러한 시간-비닝 광검출기는 "직접 비닝 픽셀(direct binning pixel)"이라고 지칭될 수 있다. 직접 비닝 픽셀들을 포함하는, 시간-비닝 광검출기들의 예들은, 2016년 12월 22일에 출원된, 발명의 명칭이 "Integrated photodetector with direct binning pixel"인 미국 특허 출원 제62/438,051호에 설명되며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다. 설명을 위해, 시간-비닝 광검출기의 비제한적인 실시예가 도 5ib에 도시된다. 도 5ib에 도시된 바와 같이, 시간-비닝 광검출기(5-950)는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952), 전하 캐리어 저장 영역(5-958)의 빈들, 및 전하 캐리어 저장 영역(5-958)의 빈들로부터 신호들을 판독하는 판독 회로(5-960)를 포함한다. 전하 캐리어가 전달되는 빈은 전하 캐리어를 생성하는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)에서의 광자의 도달 시간에 기초한다. 도 5ib는 전하 캐리어 저장 영역(5-958)에서의 2개의 빈: 빈 0 및 빈 1을 갖는 시간-비닝 광검출기의 예를 도시한다. 일부 경우들에서, 빈 0은 트리거 이벤트(예를 들어, 여기 광의 펄스)에 후속하는 하나의 기간에서 수신된 전하 캐리어들을 집성할 수 있고, 빈 1은 트리거 이벤트에 대해 나중의 시간 기간에서 수신된 전하 캐리어들을 집성할 수 있다. 그러나, 전하 저장 영역(5-958)은 하나의 빈, 3개의 빈, 4개의 빈, 또는 그 초과와 같은 임의의 수의 빈을 가질 수 있다. 시간-비닝 광검출기(5-950)는 전하 캐리어들을 지향시키기 위한 포텐셜 구배들을 확립하기 위해 전압들을 인가하도록 구성될 수 있는 전극들(5-953, 5-955 및 5-956)을 포함할 수 있다. 시간-비닝 광검출기(5-950)는 거부 영역(5-965)을 포함할 수 있으며, 이는 드레인으로서 작용하거나 또는 다른 방식으로 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)에서 생성된 전하 캐리어들을 폐기하도록 구성될 수 있다. 거부 영역(5-965)에 의해 전하 캐리어들이 거부될 때의 시간 기간은 여기 광 펄스와 같은 트리거 이벤트 동안 발생하도록 타이밍이 정해질 수 있다.

[0116] 여기 광 펄스가 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)에서 다수의 원하지 않는 전하 캐리어를 생성할 수 있기 때문에, 거부 기간 동안 이러한 전하 캐리어들을 거부 영역(5-965)에 드레인하기 위해 픽셀(5-950)에서 포텐셜 구배가 확립될 수 있다. 예로서, 거부 영역(5-965)은 전자들이 공급 전압으로 드레인되는 높은 포텐셜 확산 영역을 포함할 수 있다. 거부 영역(5-965)은 영역(5-952)을 거부 영역(5-965)에 직접 결합하는 전극(5-956)을 포함할 수 있다. 전극(5-956)의 전압은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)에서 원하는 포텐셜 구배를 확립하도록 변화될 수 있다. 거부 기간 동안, 전극(5-956)의 전압은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)으로부터의 캐리어들을 전극(5-956) 내로 끌어당기는 레벨로 설정될 수 있고, 공급 전압으로 제시될 수 있다. 예를 들어, 전극(5-956)의 전압은 전자들을 끌어당기기 위해 포지티브 전압으로 설정될 수 있어서, 이들은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)으로부터 떨어져 거부 영역(5-965)으로 끌어당겨진다. 거부 영역(5-965)은 영역(5-952)으로부터 드레인으로 측방향으로 캐리어들을 전달하는 것을 허용하기 때문에 거부 영역(5-965)은 "측방향 거부 영역"으로 간주될 수 있다.

[0117] 거부 기간 후에, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)에서 생성된 광생성 전하 캐리어는 시간-비닝될 수 있다. 개별 전하 캐리어들은 그들의 도달 시간에 기초하여 빈으로 지향될 수 있다. 그렇게 하기 위해, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)과 전하 캐리어 저장 영역(5-958) 사이의 전기적 포텐셜은, 광생성 전하 캐리어들이 각각의 시간 빈들로 지향되게 하는 포텐셜 구배를 확립하기 위해 각자의 시간 빈들에서 변경될 수 있다. 예를 들어, 제1 시간 기간 동안, 전극(5-953)에 의해 형성된 장벽(5-962)이 낮아질 수 있고, 이 기간 동안 생성된 캐리어가 빈 0으로 전달되도록, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)으로부터 빈 0으로 포텐셜 구배가 확립될 수 있다. 그 후, 제2 시간 기간 동안, 전극(5-955)에 의해 형성된 장벽(5-964)이 낮아질 수 있고, 이 나중의 기간 동안 생성된 캐리어가 빈 1로 전달되도록, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-952)으로부터 빈 1로 포텐셜 구배가 확립될 수 있다.

[0118] 일부 구현들에서, 도 5ja에 도시된 바와 같이, 여기 이벤트 이후에 형광단으로부터 평균 하나의 광자만이 방출될 수 있다. 시각  $t_{e1}$ 에서의 제1 여기 이벤트 이후에, 시각  $t_{f1}$ 에서 방출된 광자가 제1 시간 간격 내에서 발생

할 수 있어서, 그 결과 얻어진 전자 신호(electron signal)가 제1 전자 저장 빈에 축적된다(빈 1에 기여함). 시각  $t_{e2}$ 에서의 후속 여기 이벤트에서, 시각  $t_{f2}$ 에서 방출된 광자가 제2 시간 간격 내에서 발생할 수 있고, 따라서 그 결과 얻어진 전자 신호는 빈 2에 기여한다.

[0119] 많은 수의 여기 이벤트를 및 신호 축적들 이후에, 샘플 웰에 대한 다중 값 신호(예컨대, 2개 이상의 값의 히스토그램, N-차원 벡터 등)를 제공하기 위해 시간-비닝 광검출기(5-322)의 전자 저장 빈들이 판독될 수 있다. 각각의 빈에 대한 신호 값들은 형광단의 감쇠율에 의존할 수 있다. 예를 들어, 도 5h를 또다시 참조하면, 감쇠 곡선 B를 갖는 형광단은 감쇠 곡선 A를 갖는 형광단보다 더 높은, 빈 1에서의 신호 대 빈 2에서의 신호의 비율 가질 것이다. 특정의 형광단 - 이 특정의 형광단은, 차례로, 샘플 웰에 있을 때 형광단에 링크(link)된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체(또는 임의의 다른 관심 분자 또는 시료)를 식별해줌 - 을 결정하기 위해, 빈들로부터의 값들이 분석되고 교정 값(calibration value)과 그리고/또는 서로 비교될 수 있다.

[0120] 신호 분석을 이해하는 데 추가로 도움을 주기 위해, 축적된 다중-빈 값(multi-bin value)들이, 예를 들어, 도 5jb에 도시된 바와 같이, 히스토그램으로서 플롯팅될 수 있거나, 또는 N-차원 공간에서의 벡터 또는 위치로서 기록될 수 있다. 4개의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체들에 링크된 4개의 상이한 형광단의 다중 값 신호들에 대한 교정 값들(예컨대, 교정 히스토그램들)을 취득하기 위해 교정 런(calibration run)들이 개별적으로 수행될 수 있다. 일례로서, 교정 히스토그램들은 도 5ka(T 뉴클레오티드와 연관된 형광 라벨(fluorescent label)), 도 5kb(A 뉴클레오티드와 연관된 형광 라벨), 도 5kc(C 뉴클레오티드와 연관된 형광 라벨), 및 도 5kd(G 뉴클레오티드와 연관된 형광 라벨)에 도시된 것처럼 보일 수 있다. 측정된 다중 값 신호(도 5jb의 히스토그램에 대응함)와 교정 다중 값 신호들의 비교는 DNA의 성장 가닥 내에 혼입되어 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체의 동일성 "T"(도 5ka)를 결정할 수 있다.

[0121] 일부 구현들에서, 상이한 형광단들을 구별하기 위해 형광 강도가 그에 부가하여 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 형광단들이 상당히 상이한 강도들로 방출하거나 그들의 여기 확률들의 상당한 차이(예컨대, 적어도 약 35%의 차이)를 가질 수 있지만, 그들의 감쇠율들은 유사할 수 있다. 비닝된 신호들(빈 1 내지 빈 3)을 측정된 여기 광 빈 0과 대비하여 참조하는 것에 의해, 강도 레벨들에 기초하여 상이한 형광단들을 구별하는 것이 가능할 수 있다.

[0122] 일부 실시예들에서, 형광단 강도에 기초하여 뉴클레오티드들이 식별될 수 있도록, 상이한 수의 동일 유형의 형광단들이 상이한 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들에 링크될 수 있다. 예를 들어, 2개의 형광단이 제1 뉴클레오티드(예컨대, "C") 또는 뉴클레오티드 유사체에 링크될 수 있고, 4개 이상의 형광단들이 제2 뉴클레오티드(예컨대, "T") 또는 뉴클레오티드 유사체에 링크될 수 있다. 형광단들의 개수들이 상이한 것으로 인해, 상이한 뉴클레오티드들과 연관된 여기 및 형광단 방출 확률들이 상이할 수 있다. 예를 들어, 신호 축적 간격 동안 "T" 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체에 대한 방출 이벤트들이 더 많을 수 있고, 따라서 빈들의 겉보기 강도(apparent intensity)가 "C" 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체보다 상당히 더 높다.

[0123] 본 발명자들은 형광단 감쇠율들 및/또는 형광단 강도들에 기초하여 뉴클레오티드들 또는 임의의 다른 생물학적 또는 화학적 시료들을 구별하는 것이 기기(5-104)에서의 광학 여기 및 검출 시스템들의 단순화를 허용할 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 예를 들어, 단일 파장 소스(예컨대, 다수의 소스가 아니라 하나의 특성 파장을 생성하는 소스 또는 다수의 상이한 특성 파장들에서 작동하는 소스)를 사용해 광학 여기가 수행될 수 있다. 또한, 검출 시스템에 파장 판별 광학계들 및 필터들이 필요하지 않을 수 있다. 또한, 상이한 형광단들로부터의 방출을 검출하기 위해 각각의 샘플 웰에 대해 단일 광검출기가 사용될 수 있다. 간략화된 광학 여기 및 검출 시스템들은 샘플 웰로부터 광검출기로의 더 짧은 광학 경로들을 용이하게 하며, 이는 신호 수집을 개선하고/하거나 통합 디바이스에서 더 작은 면적 풋프린트를 차지하는 픽셀들을 허용한다.

[0124] "특성 파장" 또는 "파장"이라는 문구는 제한된 방사 대역폭 내의 중심 또는 우세 파장(예컨대, 펄스 광학 소스에 의해 출력된 20nm 대역폭 내의 중심 또는 피크 파장)을 지칭하기 위해 사용된다. 일부 경우들에서, "특성 파장" 또는 "파장"은 소스에 의해 출력된 총 방사 대역폭 내의 피크 파장을 지칭하기 위해 사용될 수 있다.

[0125] 본 발명자들은 약 560nm 내지 약 900nm의 범위에 있는 방출 파장들을 갖는 형광단들이(CMOS 프로세스들을 사용하여 실리콘 웨이퍼 상에 제조될 수 있는) 시간-비닝 광검출기에 의해 검출될 적절한 양의 형광을 제공할 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 이 형광단들이, 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들과 같은, 생물학적 관심 분자들에 링크될 수 있다. 이 파장 범위 내의 형광 방출은 보다 긴 파장들의 형광보다 실리콘 기반 광검출기에서 더 높은 반응도(responsivity)로 검출될 수 있다. 그에 부가하여, 이 파장 범위 내의 형광단들 및 관련 링커들은 DNA의 성장 가닥들 내로의 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들의 혼입을 방해하지 않을

수 있다. 본 발명자들은 또한 약 560nm 내지 약 660nm 범위에 있는 방출 파장들을 갖는 형광단들이 단일 파장 소스를 사용해 광학적으로 여기될 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 이 범위 내의 예시적인 형광단은 미국 메사추세츠주 월섬 소재의 Thermo Fisher Scientific Inc.로부터 입수가능한 Alexa Fluor 647이다. 본 발명자들은 또한, 약 560nm 내지 약 900nm의 파장들을 방출하는 형광단들을 여기시키기 위해, 보다 짧은 파장들(예컨대, 약 500nm 내지 약 650nm)의 여기 광이 요구될 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 일부 실시예들에서, 시간-비닝 광검출기들은, 예컨대, Ge와 같은 다른 재료들을 광검출기의 활성 영역 내에 혼입시키는 것에 의해, 샘플들로부터의 보다 긴 파장의 방출을 효율적으로 검출할 수 있다.

[0126]

단일 특성 파장을 방출하는 여기 소스를 사용하여 DNA를 서열분석하는 것의 전망은 광학 시스템의 일부를 단순화할 수 있지만, 그것은 위에 언급된 바와 같이, 여기 소스에 기술적으로 도전적인 요구들을 둘 수 있다. 예를 들어, 본 발명자들은, 여기 광이 차후에 검출된 형광 신호를 압도하거나 방해하지 않도록, 앞서 설명된 검출 방식들에 대해 여기 소스로부터의 광학 펄스들이 신속하게 소광(extinguish)되어야만 한다는 것을 인식하고 이해하였다. 일부 실시예들에서, 도 5e를 또다시 참조하면, 도파관(5-315)과 시간-비닝 광검출기(5-322) 사이에 파장 필터들이 없을 수 있다. 여기 광이 차후의 신호 수집(signal collection)을 방해하는 것을 피하기 위해, 여기 펄스는 여기 펄스의 피크로부터 약 100ps 내에 적어도 50dB만큼 강도가 감소될 필요가 있을 수 있다. 일부 구현들에서, 여기 펄스는 여기 펄스의 피크로부터 약 100ps 내에 적어도 80dB만큼 강도가 감소될 필요가 있을 수 있다. 본 발명자들은 모드-로킹된 레이저들이 이러한 고속 턴-오프(rapid turn-off) 특성들을 제공할 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 그러나, 모드-로킹된 레이저들은 안정된 모드-로킹된 상태에서 연장된 시간 기간 동안 작동하기 어려울 수 있다. 또한, 펄스 반복 레이트는 데이터 취득 목적들을 위해 100MHz보다 더 낮을 필요가 있을 수 있기 때문에, 모드-로킹된 레이저 캐비티의 길이는 매우 길게 될 수 있다. 이러한 긴 길이들은 휴대용 데스크톱 기기에 통합될 수 있는 콤팩트 광학 소스와는 대조적이다. 추가적으로, 모드-로킹된 레이저는 660nm 미만의 파장들에서 형광단들의 여기를 위해 펄스 당 적절한 에너지(또는 높은 평균 전력들)를 제공해야 하여, 형광은 병렬로 수천 또는 심지어 수백만 개의 샘플 웰에 대해 통합된 포토다이오드들로 검출가능하게 한다. 본 발명자들은, 예를 들어, 통합 디바이스(5-102)의 광학 커플러 및 도파관들에 효율적인 커플링이 달성될 수 있도록, 모드-로킹된 레이저의 빔 품질이 높아야 한다는 것(예를 들어, 1.5보다 작은  $M^2$  값)이, 추가로 인식되고 이해하였다. 현재, 휴대용, 데스크톱 기기에 통합되고 연장된 시간 기간 동안 안정적으로 유지될 수 있는 콤팩트한 모듈(예를 들어, 0.1 ft<sup>3</sup>보다 작은 체적을 차지함)로, 250mW와 1W 사이의 평균 전력들에서, 500nm과 650nm 사이의 파장들에서, 50MHz와 200MHz 사이의 반복 레이트들에 있는 펄스들을 제공하는 상용 모드-로킹된 레이징 시스템(mode-locked lasing system)이 없다.

[0127]

일부 실시예들에서, 샘플은 하나 이상의 마커로 라벨링될 수 있으며, 마커들과 회합된 방출은 기기에 의해 확인 가능하다. 예를 들어, 광검출기는 특정 마커로부터의 방출 광에 의존하여 수명을 확인하기 위해 사용될 수 있는 전기 신호를 형성하기 위해 방출 광으로부터 광자들을 전자들로 변환하도록 구성될 수 있다. 샘플들을 라벨링하기 위해 상이한 수명의 마커들을 사용함으로써, 광검출기에 의해 검출된 생성된 전기 신호에 기초하여 특정 샘플들이 식별될 수 있다.

[0128]

샘플은 다수의 유형의 분자를 함유할 수 있고, 상이한 발광 마커들을 분자 유형과 고유하게 회합될 수 있다. 여기 동안 또는 후에, 발광 마커는 방출 광을 방출할 수 있다. 방출 광의 하나 이상의 특성은 샘플 내의 하나 이상의 유형의 분자를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 분자의 유형을 구별하기 위해 사용되는 방출 광의 특성들은 형광 수명 값, 강도, 및/또는 방출 파장을 포함할 수 있다. 광검출기는 방출 광의 광자들을 포함한 광자들을 검출할 수 있고, 이 특성들 중 하나 이상을 나타내는 전기 신호들을 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광검출기로부터의 전기 신호들은 하나 이상의 시간 간격에 걸쳐 광자 도달 시간들의 분포에 대한 정보를 제공할 수 있다. 광자 도달 시간들의 분포는 여기 소스에 의해 여기 광의 펄스가 방출된 후 광자가 검출되었을 때에 대응할 수 있다. 시간 간격에 대한 값은 시간 간격 동안 검출된 광자들의 수에 대응할 수 있다. 다수의 시간 간격에 걸친 상대 값들은 방출 광의 시간적 특성(예를 들어, 수명)의 표시를 제공할 수 있다. 샘플을 분석하는 것은 분포 내의 2 이상의 상이한 시간 간격에 대한 값들을 비교함으로써 마커들을 구별하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 강도의 표시는 분포에서 모든 시간 빈(time bin)에 걸쳐 광자들의 수를 결정함으로써 제공될 수 있다.

[0129]

IV. 결론

[0130]

지금까지 본 출원의 기술의 수 개의 양태와 실시예를 설명하였으므로, 본 기술분야의 통상의 기술자에게는, 다양한 변형, 수정, 및 개선이 용이하다는 것을 이해해야 한다. 이러한 변형, 수정 및 개선은 본 출원에서 설명

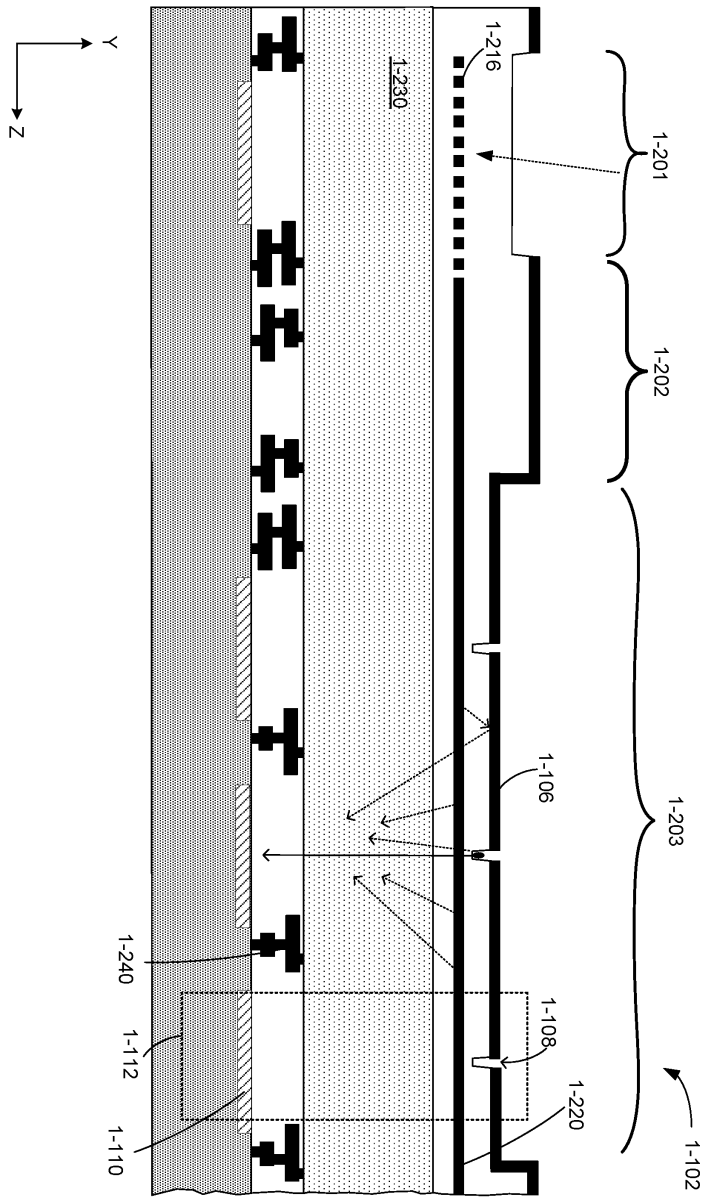
된 기술의 사상과 범위 내에 포함시키고자 한다. 따라서, 전술한 실시예들은 단지 예시로서 제시된 것일 뿐이며, 첨부된 청구항들과 그 균등물의 범위 내에서, 본 발명의 실시예들은 특정적으로 설명된 것과는 다른 방식으로 실시될 수도 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 여기서 설명된 2개 이상의 피처, 시스템, 항목, 재료, 키트 및/또는 방법의 임의의 조합은, 이러한 피처, 시스템, 항목, 재료, 키트 및/또는 방법이 상호 불일치하지 않는다면, 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.

- [0131] 또한, 설명된 바와 같이, 일부 양태는 하나 이상의 방법으로서 구현될 수도 있다. 이 방법의 일부로서 수행되는 동작들은 임의의 적합한 방식으로 순서화될 수 있다. 따라서, 동작들이 예시된 것과는 상이한 순서로 수행되는 실시예들이 구성될 수 있으며, 이는 예시적인 실시예들에서 순차적인 동작들로서 도시될 지라도 일부 동작들을 동시에 수행하는 것을 포함할 수 있다.
- [0132] 여기서 정의되고 사용된 모든 정의는, 사전적 정의, 참조에 의해 포함된 문서에서의 정의, 및/또는 정의된 용어의 통상의 의미를 통제하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0133] 명세서 및 청구범위에 사용된 부정관사 "a" 및 "an"은, 명확히 반대로 지시되지 않으면, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해해야 한다.
- [0134] 본 명세서에 사용된 어구 "및/또는"은 명세서 및 청구범위에서, 결합된 요소의 "각각 또는 둘 다"를, 즉 일부 경우에는는 함께 존재하고 다른 경우에는는 따로 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0135] 본 명세서 및 청구항들에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 리스트에 관하여 어구 "적어도 하나"는 요소들의 리스트에서의 요소들 중 임의의 하나 이상으로부터 선택되지만, 요소들의 리스트내에 구체적으로 리스트된 각각의 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지 않고 요소들의 리스트에서의 요소들의 임의의 조합을 배제하지 않는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 정의는 또한, 구체적으로 식별된 이들 요소들에 관련되거나 관련되지 않든, 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소들의 리스트 내에 구체적으로 식별된 요소들 이외의 요소들이 옵션으로 제공될 수 있다는 것을 허용한다.
- [0136] 위의 명세서뿐만 아니라 청구항들에서, "포함하는", "구비하는", "휴대하는", "갖는", "함유하는", "홀딩하는", "로 구성된" 등과 같은 모든 연결구(transitional phrase)들은 개방형인 것으로, 즉, 포함하지만 그에 제한되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "이루어지는(consisting of)" 및 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)"이라는 전이 문구들은 각각 폐쇄 또는 준-폐쇄 전이 문구들일 것이다.

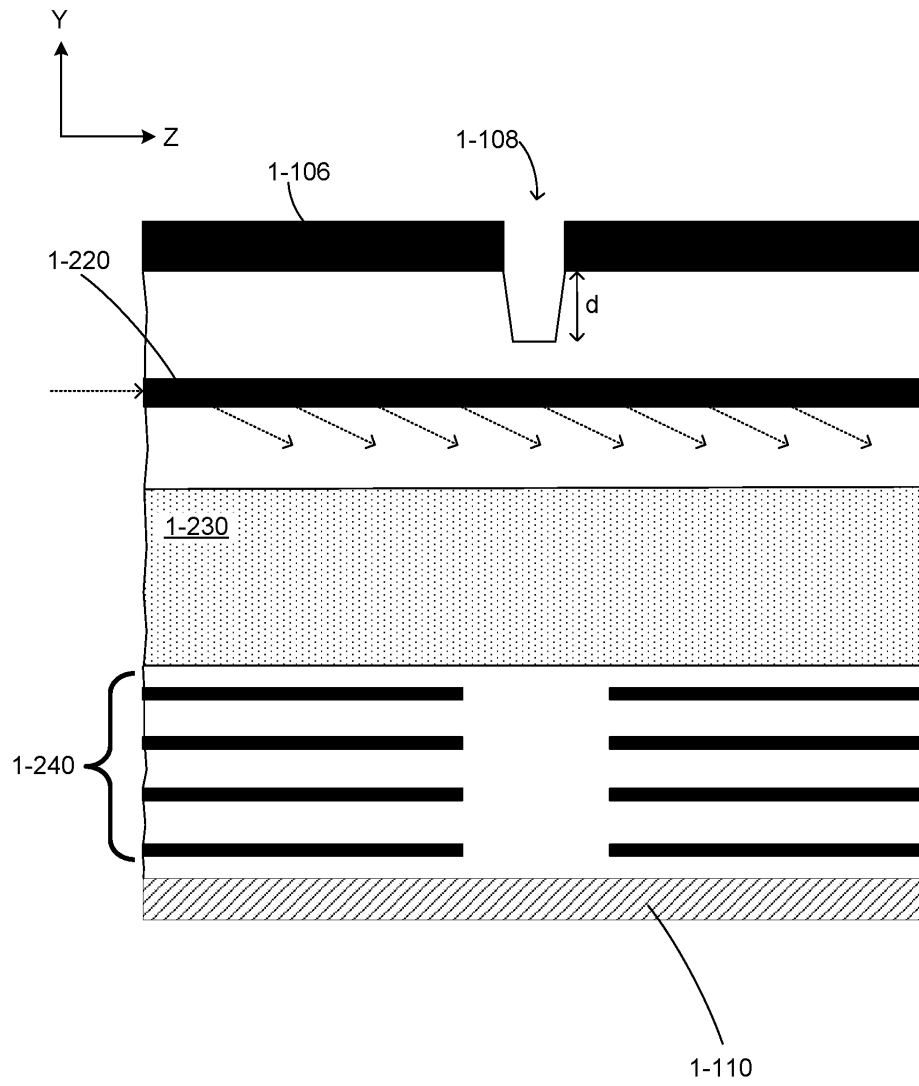


도면

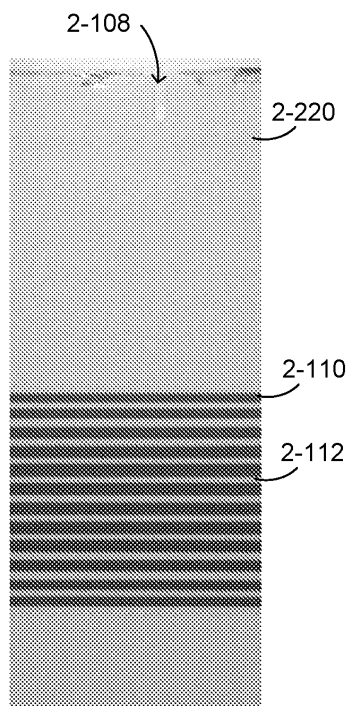
도면1aa



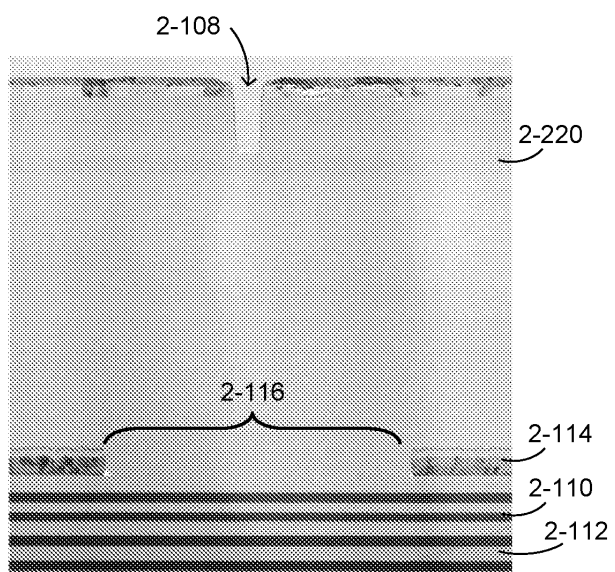
도면1ab



도면2aa



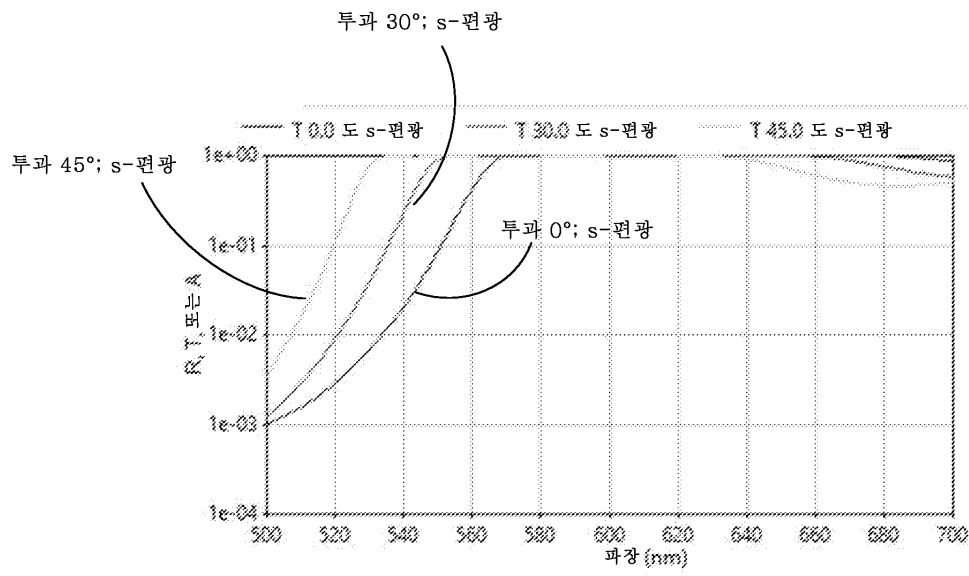
도면2ab



도면2ba

	재료	두께 (nm)	인덱스
1	Ta2O5	59.274	2.1479
2	SiO2	58.354	1.4864
3	Ta2O5	47.568	2.1479
4	SiO2	62.365	1.4864
5	Ta2O5	63.170	2.1479
6	SiO2	64.799	1.4864
7	Ta2O5	62.764	2.1479
8	SiO2	68.569	1.4864
9	Ta2O5	58.040	2.1479
10	SiO2	71.175	1.4864
11	Ta2O5	65.514	2.1479
12	SiO2	62.895	1.4864
13	Ta2O5	63.171	2.1479
14	SiO2	78.040	1.4864
15	Ta2O5	61.186	2.1479
16	SiO2	63.800	1.4864
17	Ta2O5	61.279	2.1479
18	SiO2	62.861	1.4864
19	Ta2O5	64.271	2.1479
20	SiO2	68.127	1.4864
21	Ta2O5	61.653	2.1479
22	SiO2	64.728	1.4864
23	Ta2O5	43.201	2.1479

도면2bb

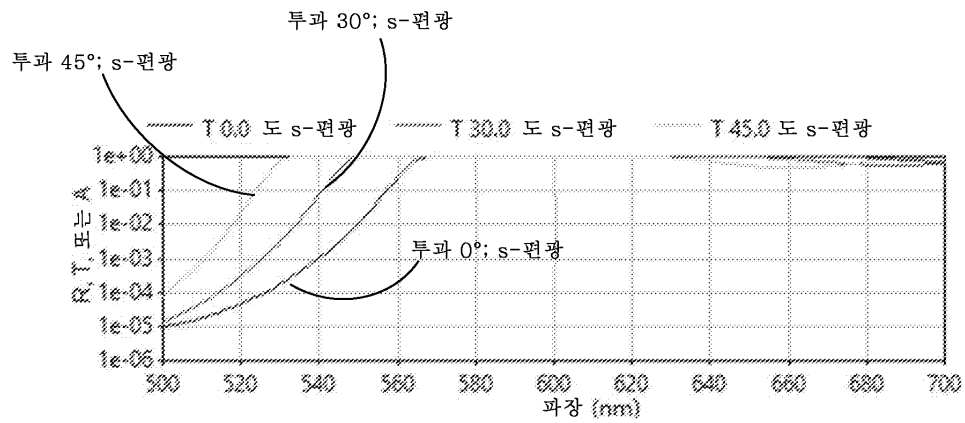




도면2ca

	재료	두께 (nm)	인덱스
1	Ta2O5	52.998	2.1470
2	SiO2	44.252	1.4664
3	Ta2O5	66.152	2.1470
4	SiO2	27.139	1.4664
5	Ta2O5	62.924	2.1470
6	SiO2	83.212	1.4664
7	Ta2O5	59.808	2.1470
8	SiO2	74.127	1.4664
9	Ta2O5	55.286	2.1470
10	SiO2	79.827	1.4664
11	Ta2O5	59.316	2.1470
12	SiO2	87.857	1.4664
13	Ta2O5	59.263	2.1470
14	SiO2	85.505	1.4664
15	Ta2O5	54.872	2.1470
16	SiO2	83.313	1.4664
17	Ta2O5	54.858	2.1470
18	SiO2	85.693	1.4664
19	Ta2O5	59.393	2.1470
20	SiO2	88.682	1.4664
21	Ta2O5	66.295	2.1470
22	SiO2	81.502	1.4664
23	Ta2O5	57.196	2.1470
24	SiO2	73.373	1.4664
25	Ta2O5	62.346	2.1470
26	SiO2	77.027	1.4664
27	Ta2O5	70.393	2.1470
28	SiO2	78.038	1.4664
29	Ta2O5	87.419	2.1470
30	SiO2	81.810	1.4664
31	Ta2O5	95.030	2.1470
32	SiO2	78.447	1.4664
33	Ta2O5	62.988	2.1470
34	SiO2	100.164	1.4664
35	Ta2O5	57.254	2.1470
36	SiO2	86.379	1.4664
37	Ta2O5	20.023	2.1470

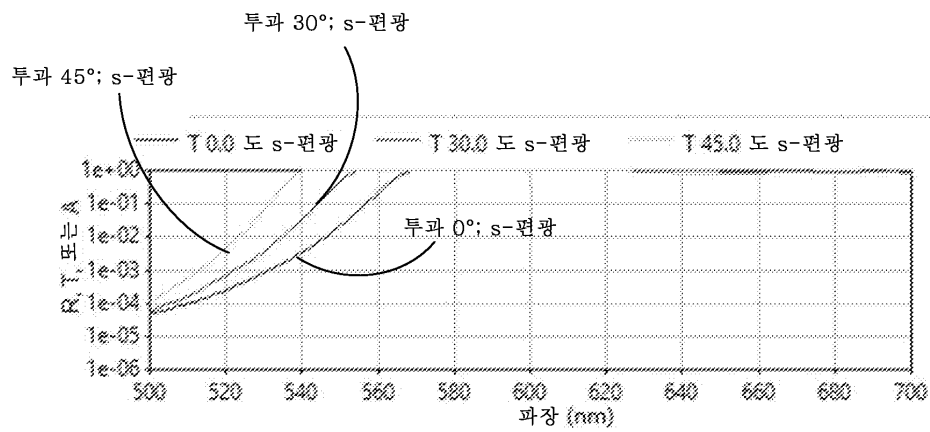
도면2cb



도면2da

	재료	두께 (nm)	인덱스
1	TiO2	43.267	2.3611
2	SiO2	52.533	1.4864
3	TiO2	53.239	2.3611
4	SiO2	73.014	1.4864
5	TiO2	56.154	2.3611
6	SiO2	76.306	1.4864
7	TiO2	53.032	2.3611
8	SiO2	71.583	1.4864
9	TiO2	56.163	2.3611
10	SiO2	73.473	1.4864
11	TiO2	56.841	2.3611
12	SiO2	73.263	1.4864
13	TiO2	55.617	2.3611
14	SiO2	74.313	1.4864
15	TiO2	56.545	2.3611
16	SiO2	73.396	1.4864
17	TiO2	57.061	2.3611
18	SiO2	68.496	1.4864
19	TiO2	53.812	2.3611
20	SiO2	73.232	1.4864
21	TiO2	55.665	2.3611
22	SiO2	84.259	1.4864
23	TiO2	56.093	2.3611
24	SiO2	59.851	1.4864
25	TiO2	33.929	2.3611

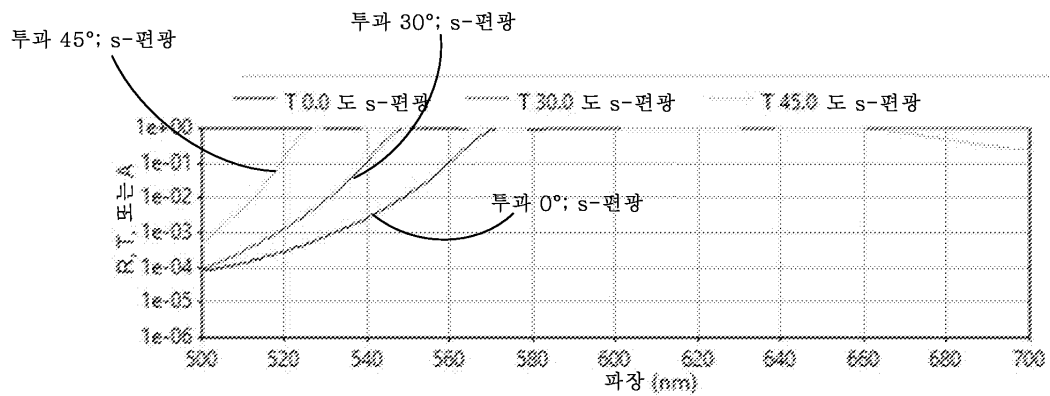
도면2db



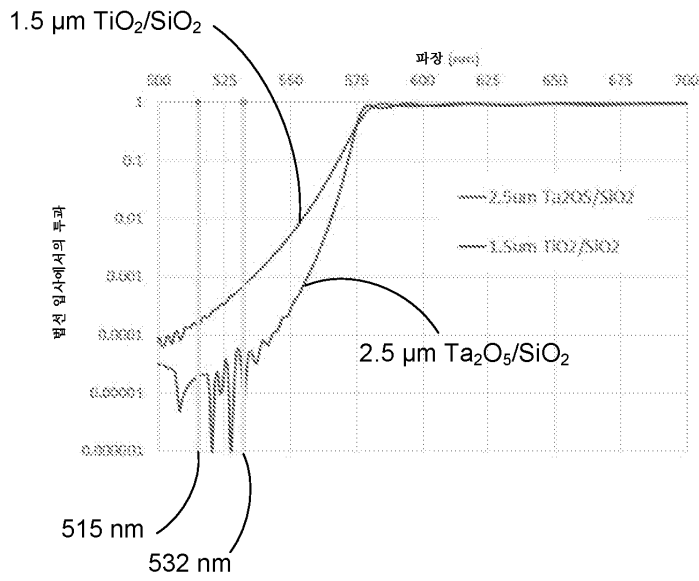
도면2ea

	재료	두께 (nm)	인덱스
1	TiO <sub>2</sub> x	54.279	2.7555
2	SiO <sub>2</sub>	31.138	1.4931
3	TiO <sub>2</sub> x	52.005	2.7555
4	SiO <sub>2</sub>	72.098	1.4931
5	TiO <sub>2</sub> x	61.105	2.7555
6	SiO <sub>2</sub>	42.571	1.4931
7	TiO <sub>2</sub> x	62.915	2.7555
8	SiO <sub>2</sub>	39.405	1.4931
9	TiO <sub>2</sub> x	62.388	2.7555
10	SiO <sub>2</sub>	72.649	1.4931
11	TiO <sub>2</sub> x	63.924	2.7555
12	SiO <sub>2</sub>	23.617	1.4931
13	TiO <sub>2</sub> x	63.924	2.7555
14	SiO <sub>2</sub>	72.649	1.4931
15	TiO <sub>2</sub> x	62.388	2.7555
16	SiO <sub>2</sub>	39.405	1.4931
17	TiO <sub>2</sub> x	62.915	2.7555
18	SiO <sub>2</sub>	42.570	1.4931
19	TiO <sub>2</sub> x	61.105	2.7555
20	SiO <sub>2</sub>	72.098	1.4931
21	TiO <sub>2</sub> x	52.005	2.7555
22	SiO <sub>2</sub>	31.138	1.4931
23	TiO <sub>2</sub> x	54.278	2.7555

도면2eb



도면2f

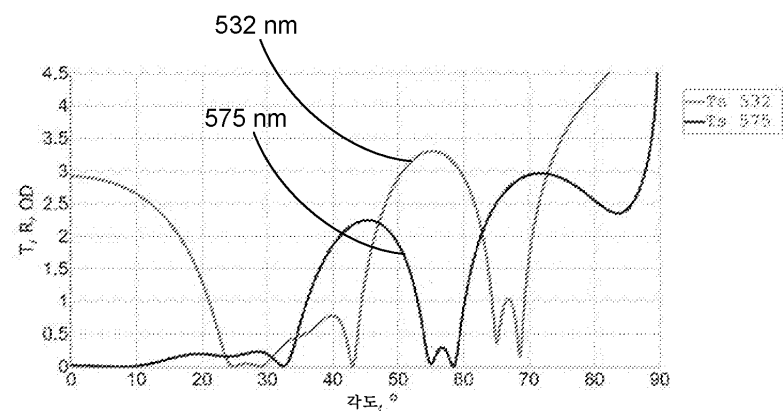


도면2ga

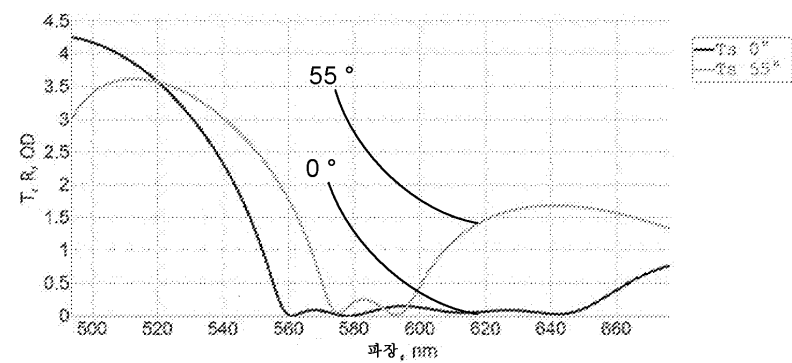
#	물리적 두께	
1	58.756	Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
2	257.806	
3	49.265	
4	63.359	SiO <sub>2</sub>
5	54.079	
6	83.69	
7	57.456	
8	242.438	
9	56.22	
10	93.409	
11	54.05	
12	95.754	
13	29.485	
14	91.392	
15	48.503	
16	84.762	
17	48.991	
18	82.036	
19	53.215	
20	252.033	
21	51.358	
22	78.926	
23	51.435	



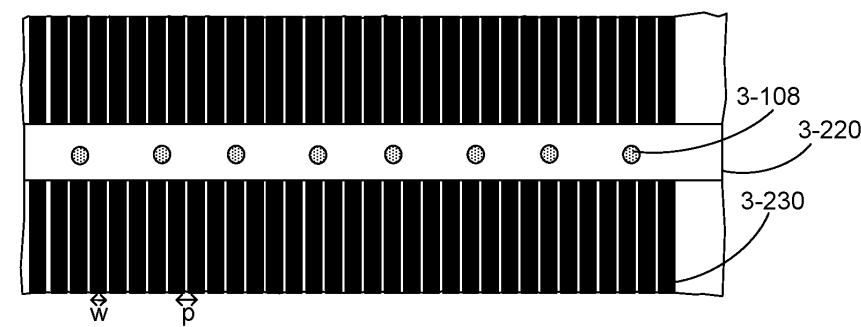
도면2gb



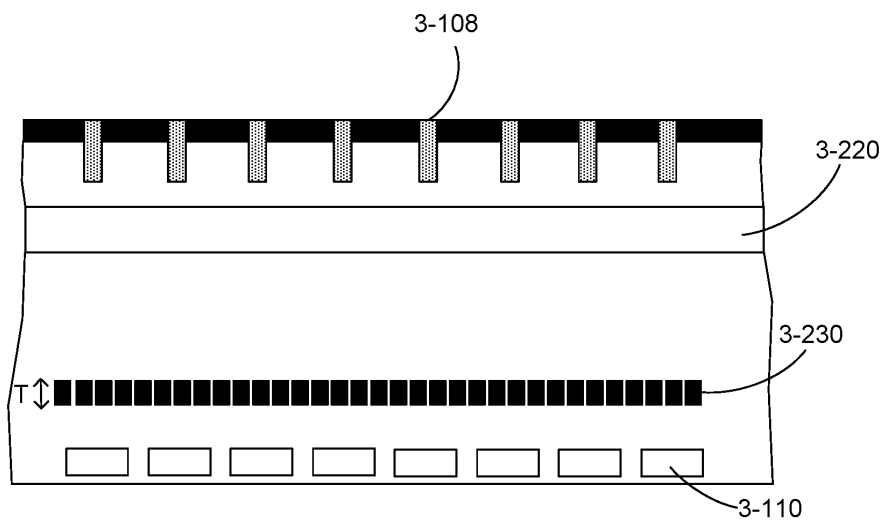
도면2gc



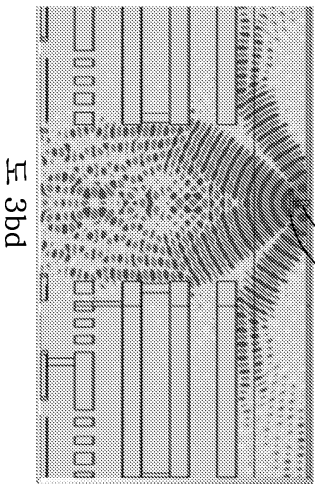
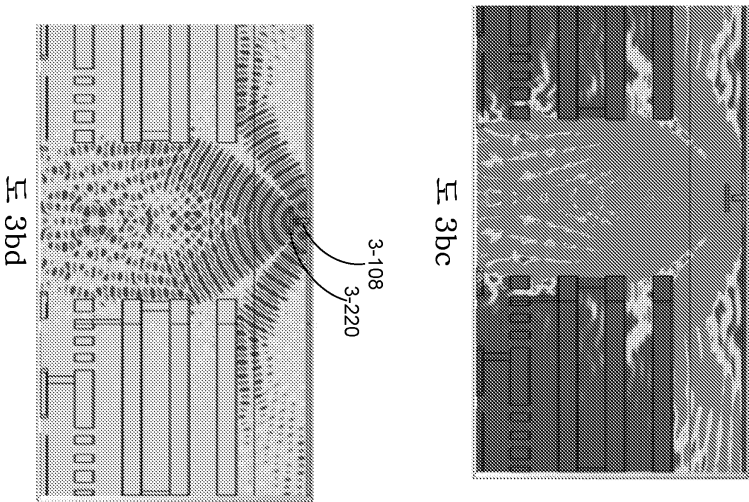
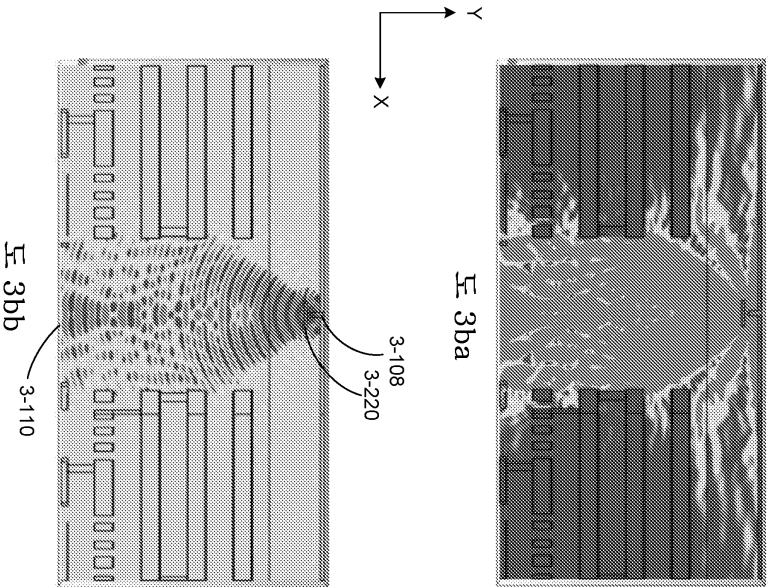
도면3aa



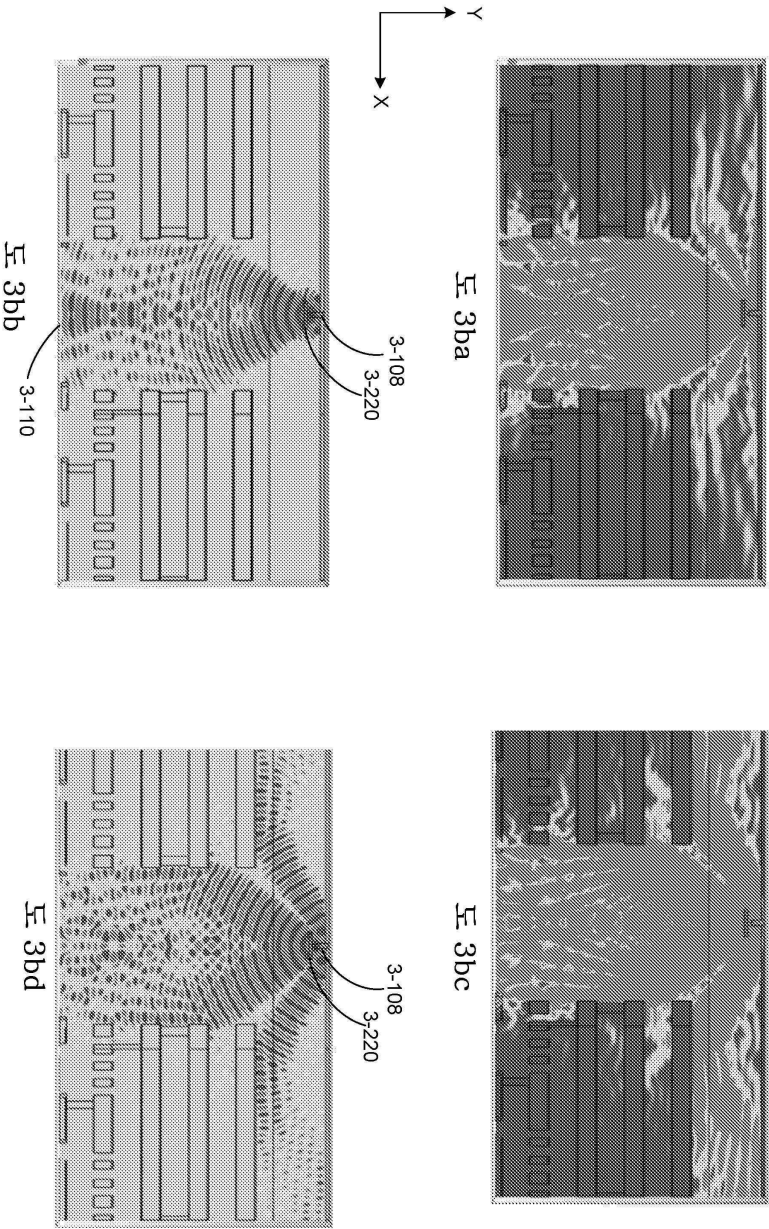
도면3ab



도면 3ba

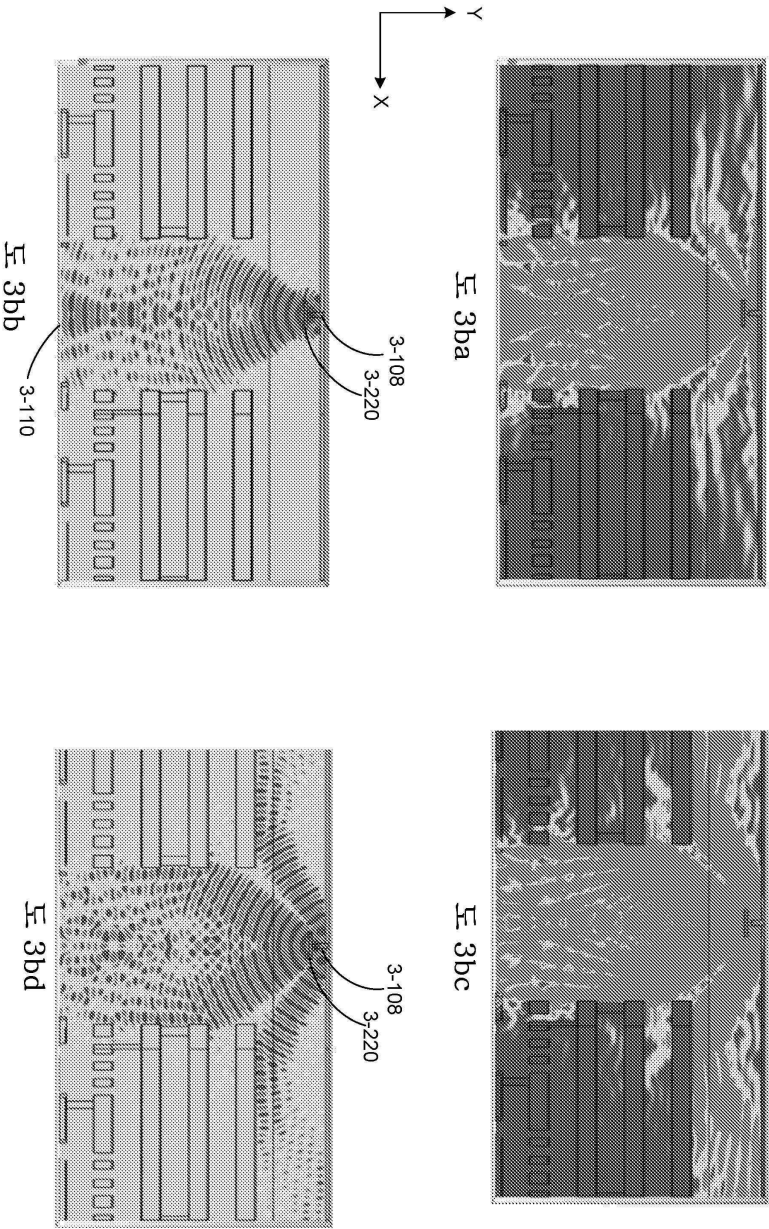


도면3bb



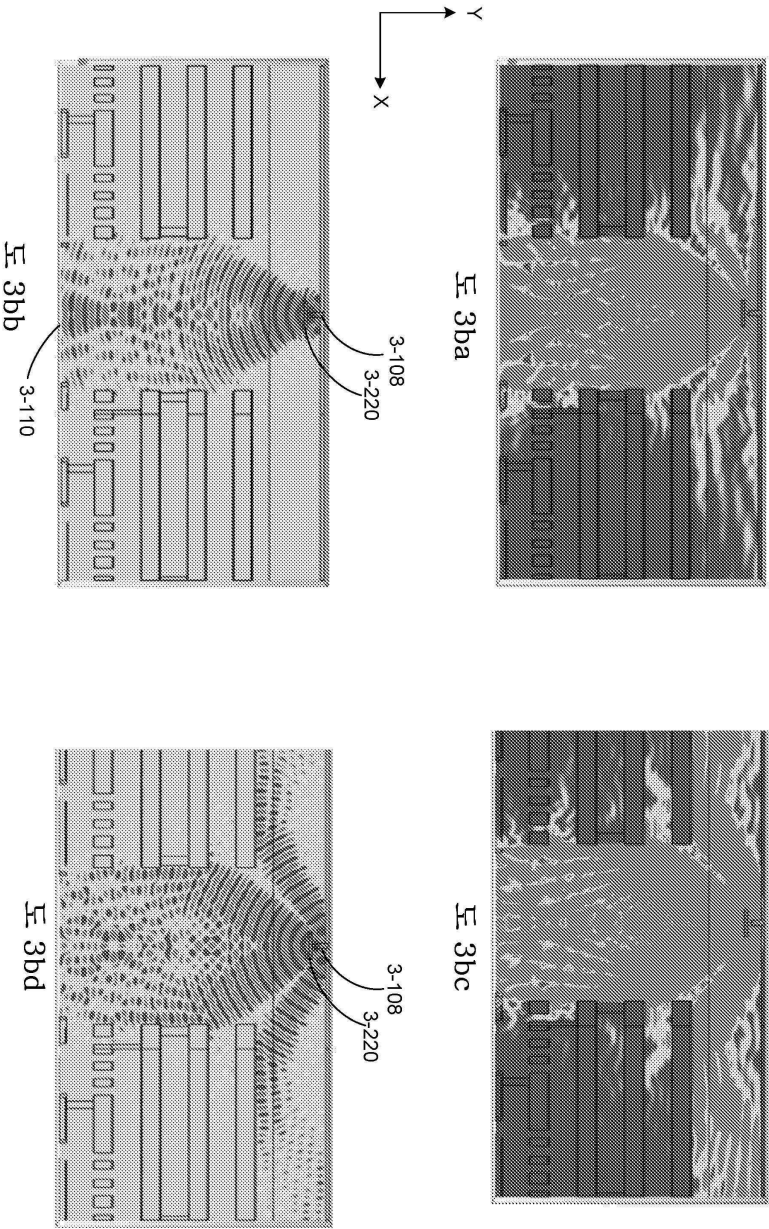


도면3bc

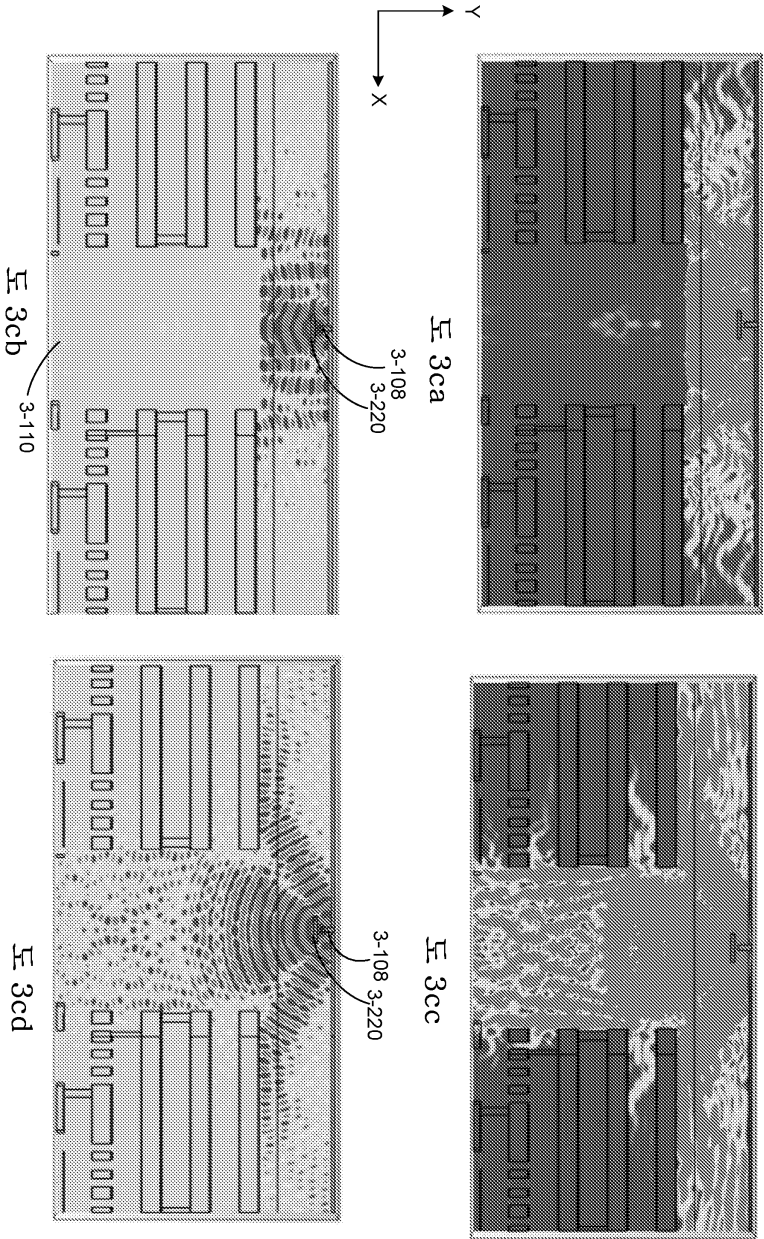




도면3bd

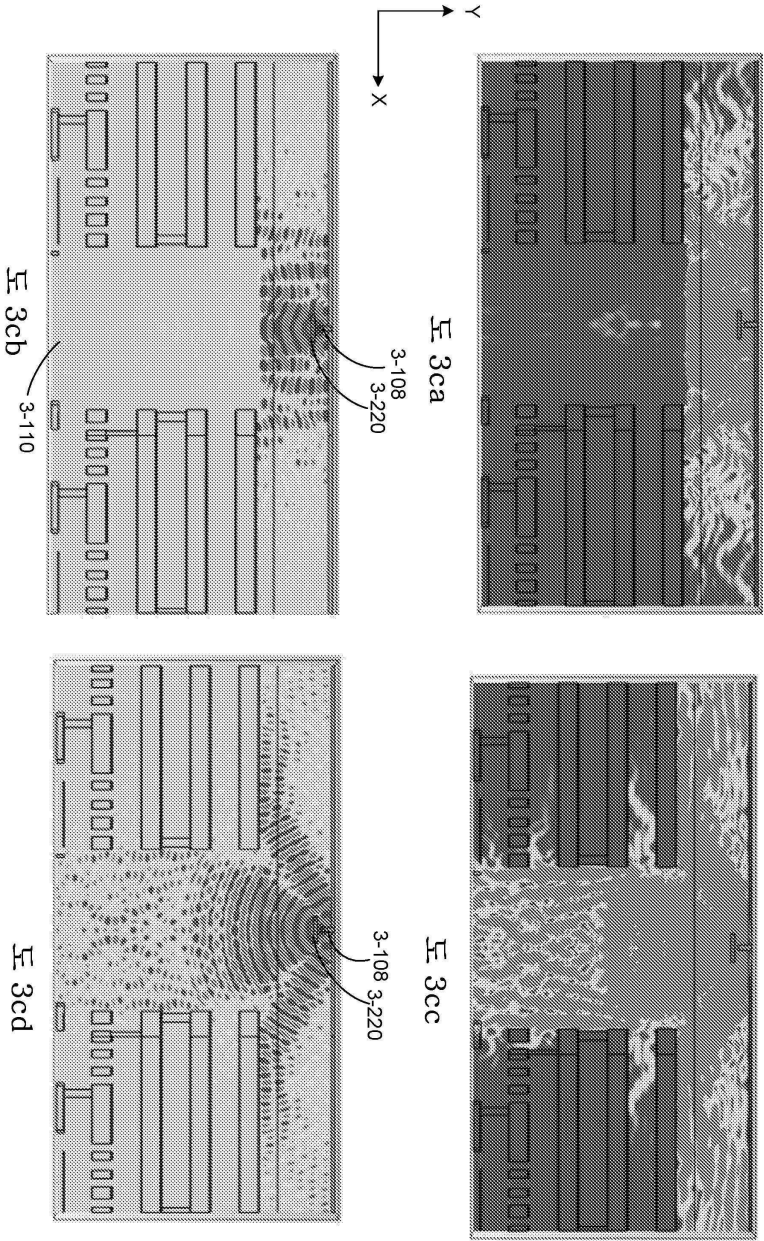


도면3ca

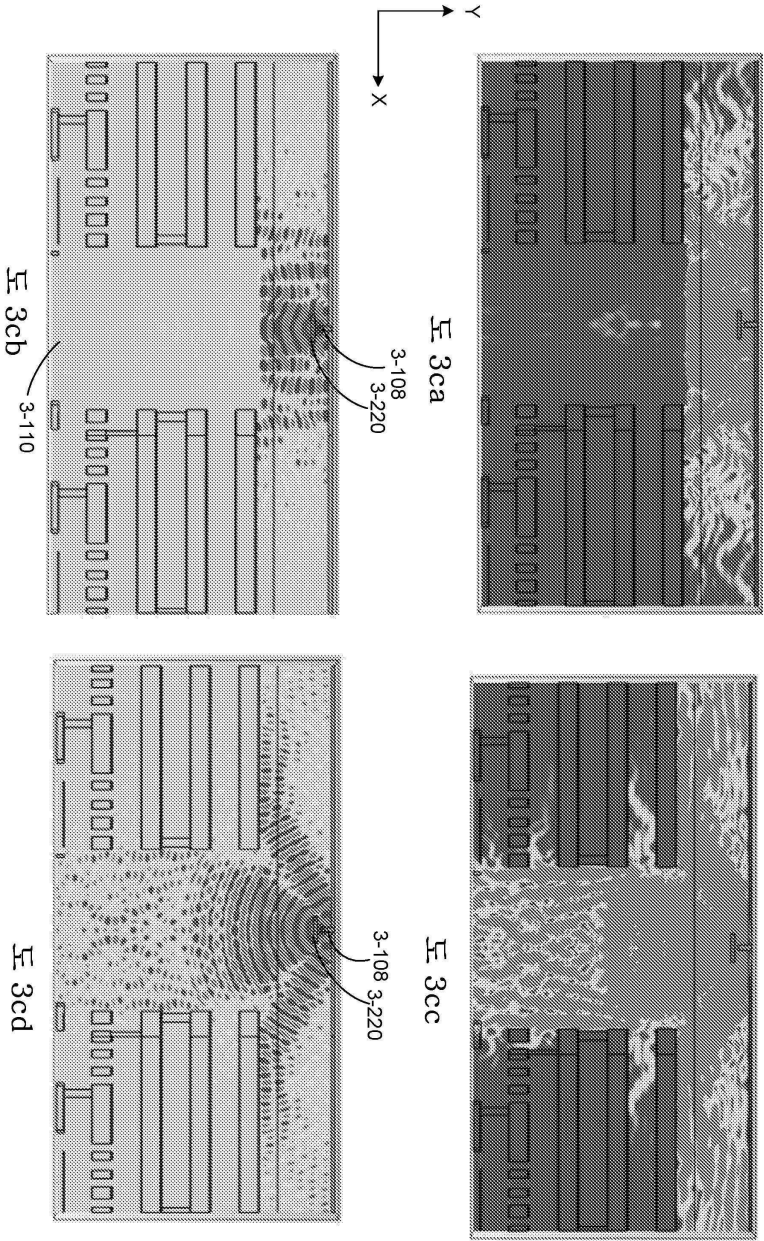




도면3cb

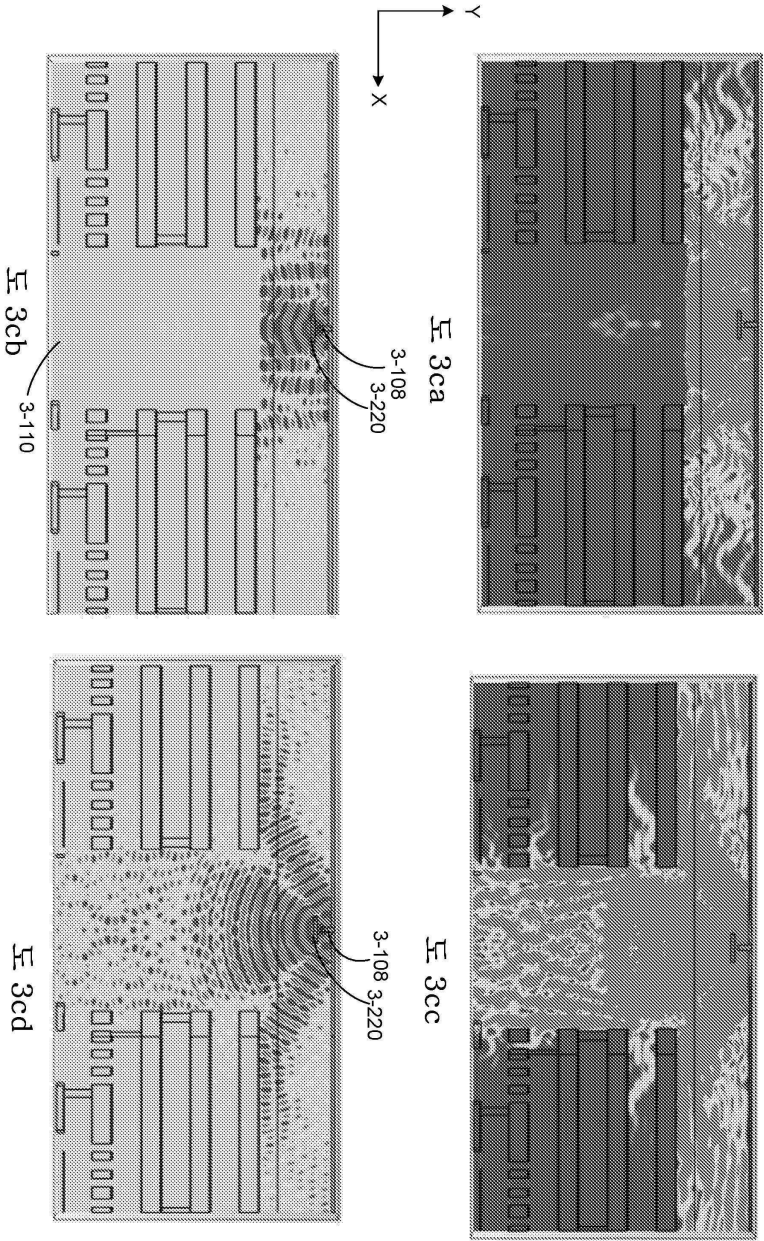


도면3cc



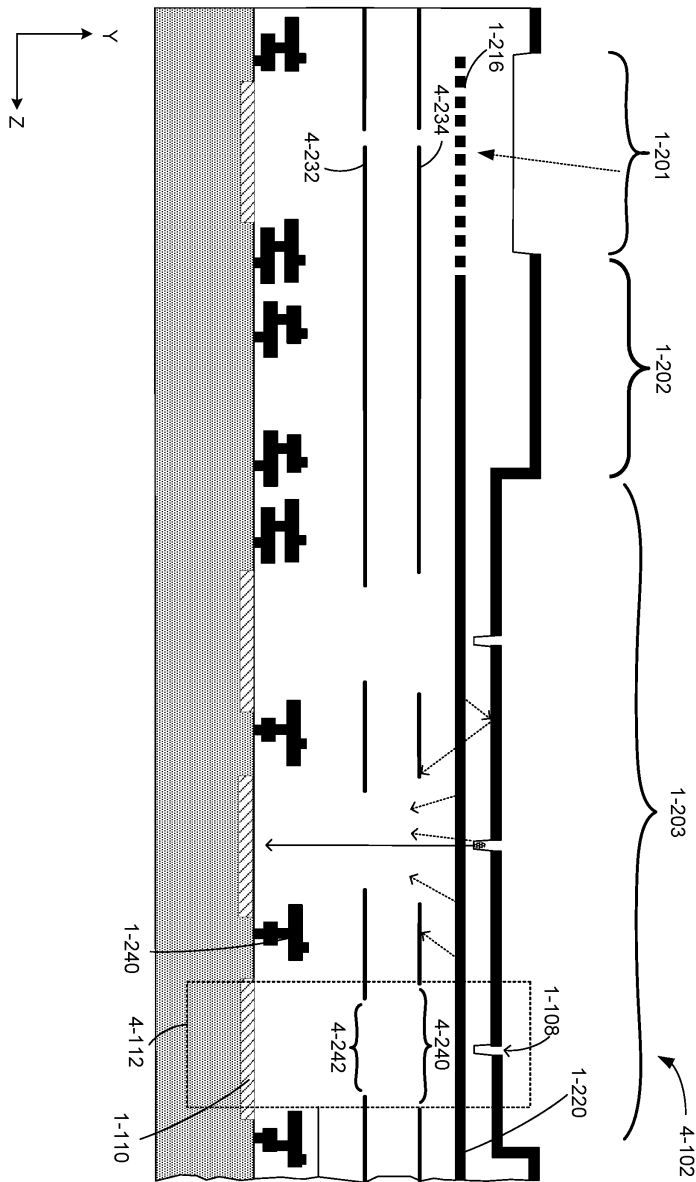


도면3cd

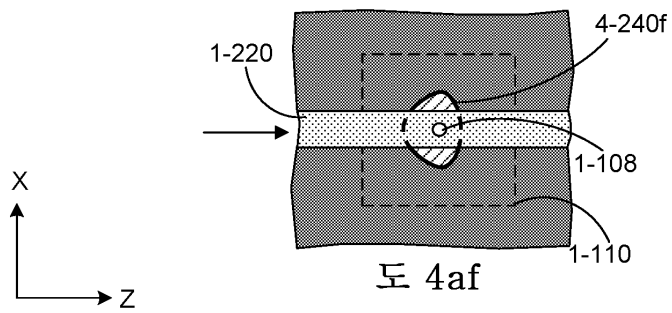
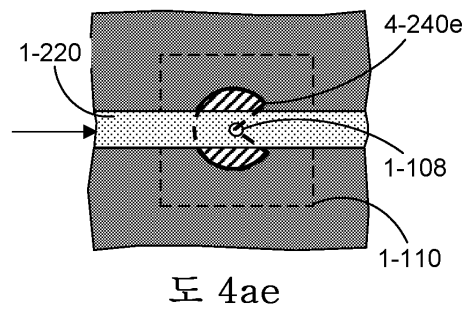
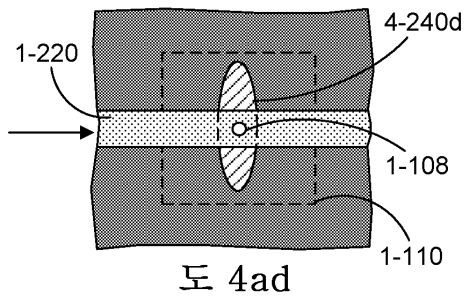
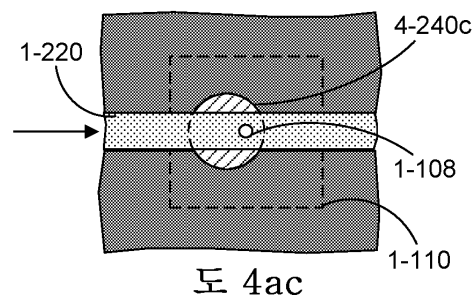
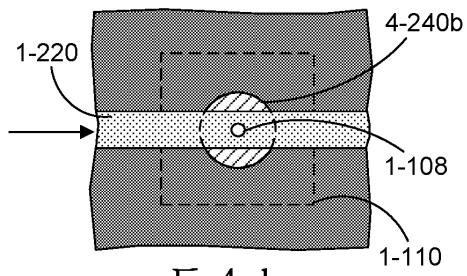




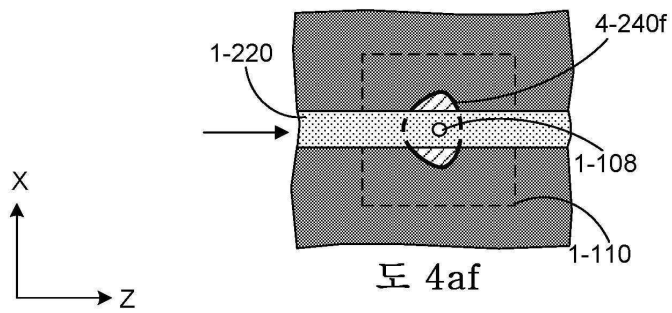
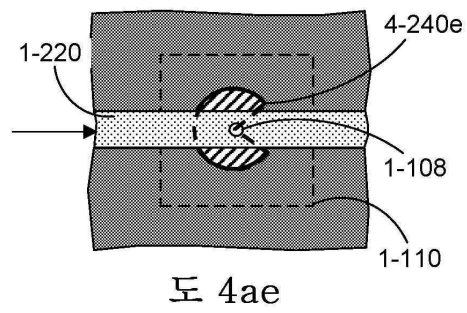
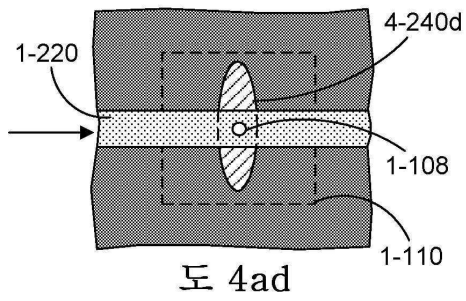
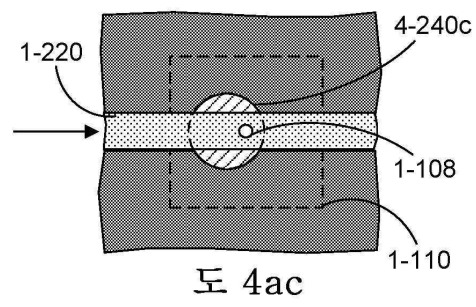
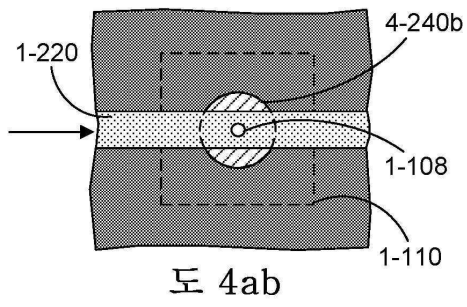
도면4aa



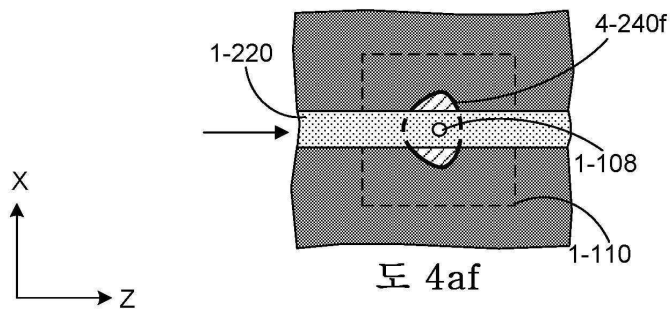
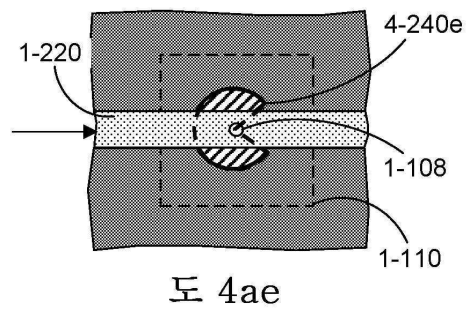
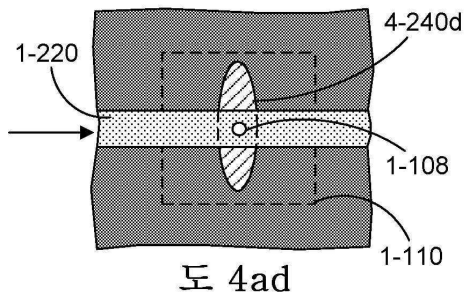
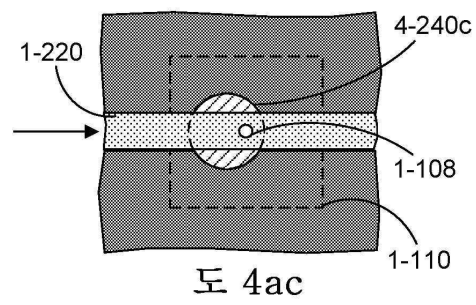
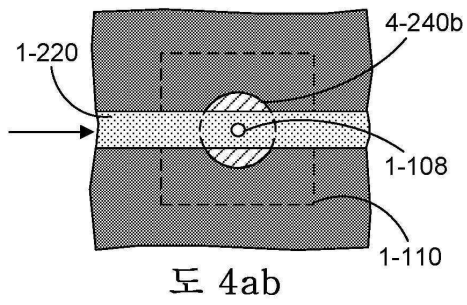
도면 4ab



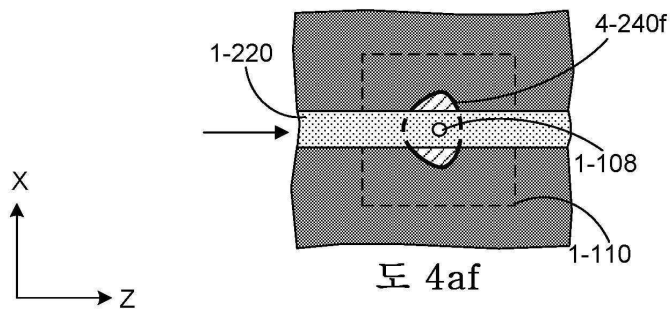
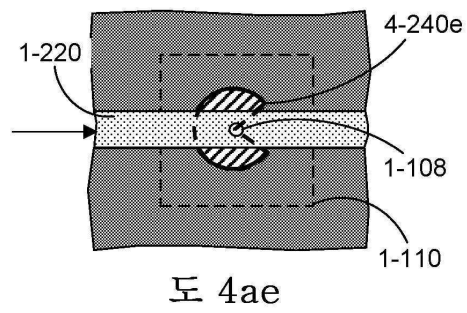
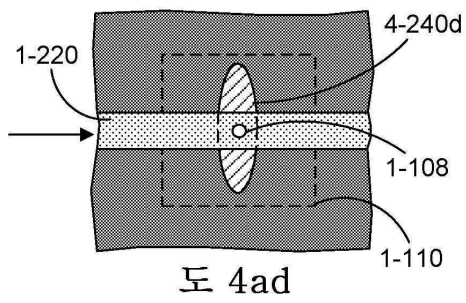
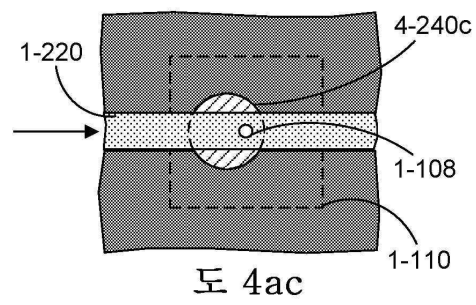
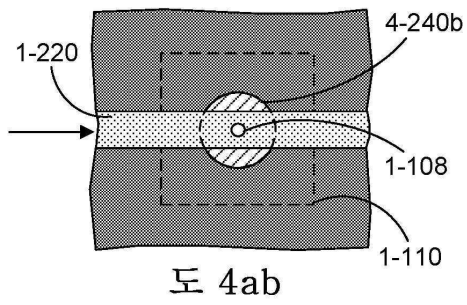
도면4ac



도면4ad

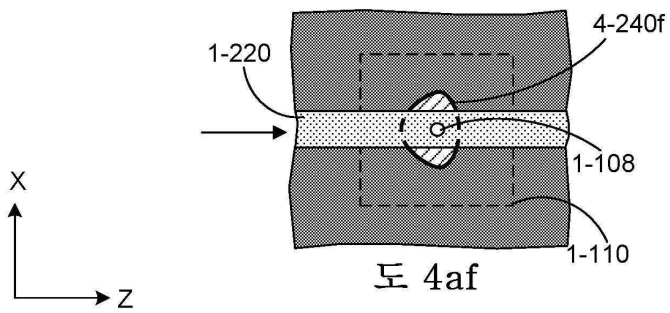
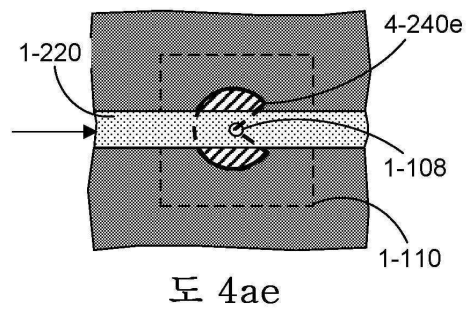
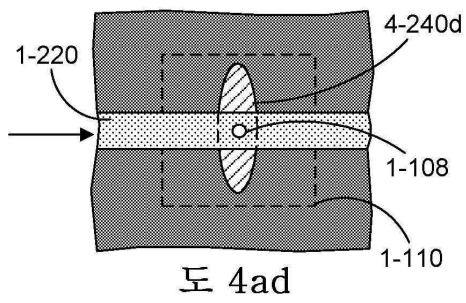
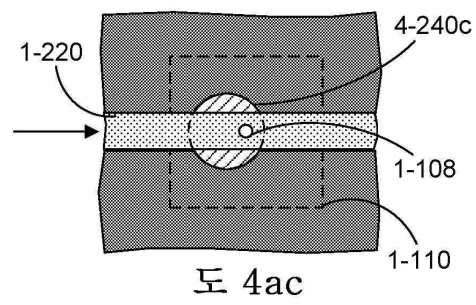
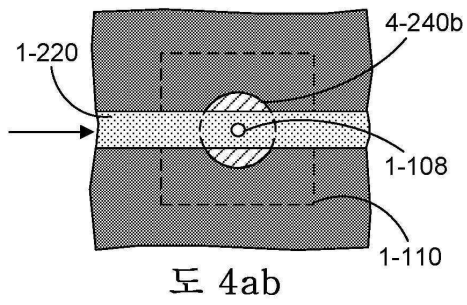


도면4ae

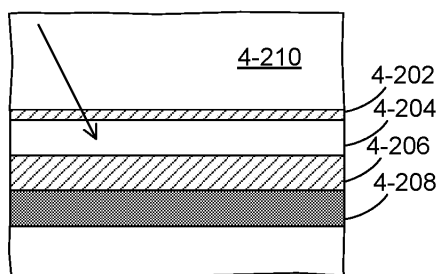




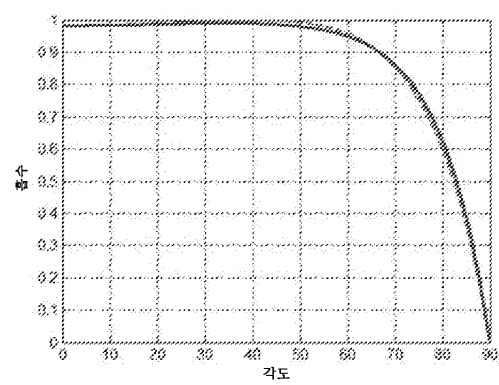
도면4af



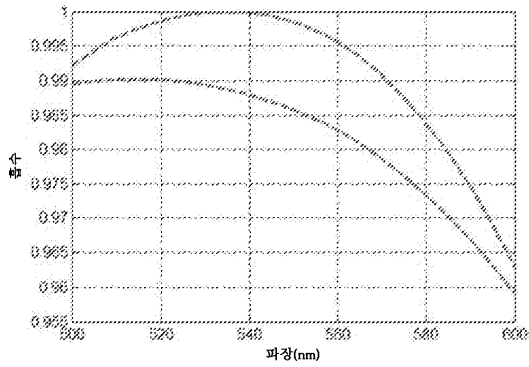
도면4b



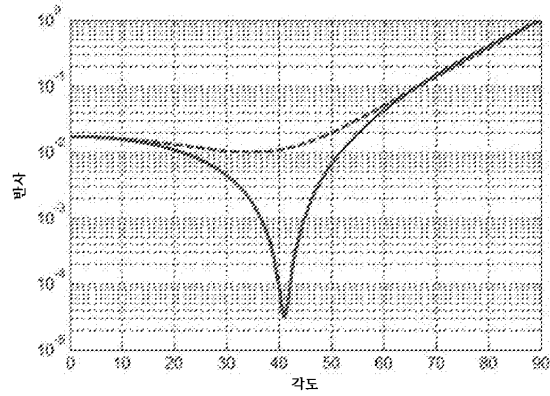
도면4ca



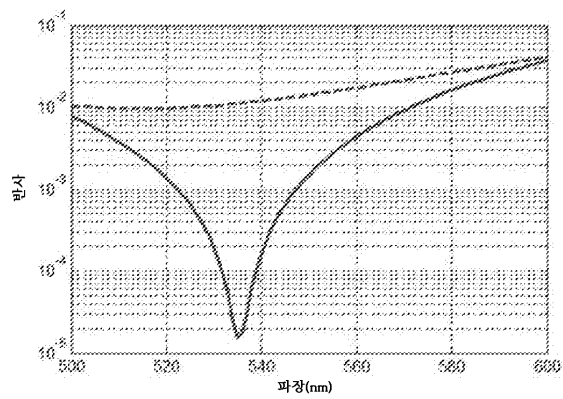
도면4cb



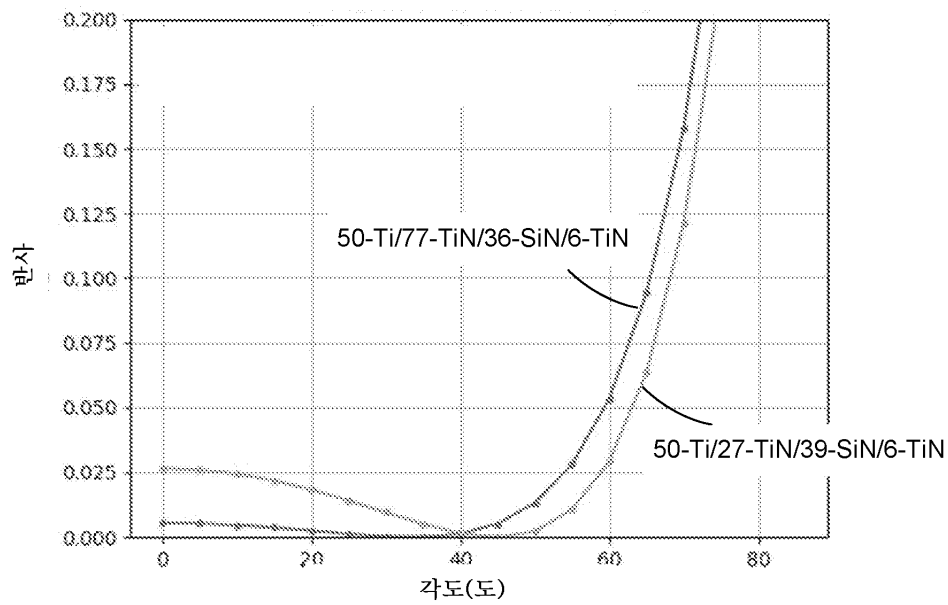
도면4cc



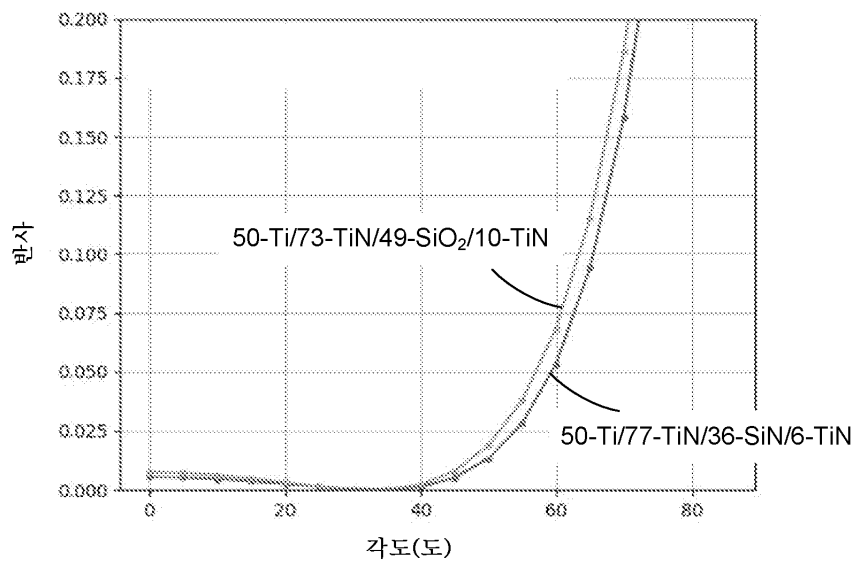
도면4cd



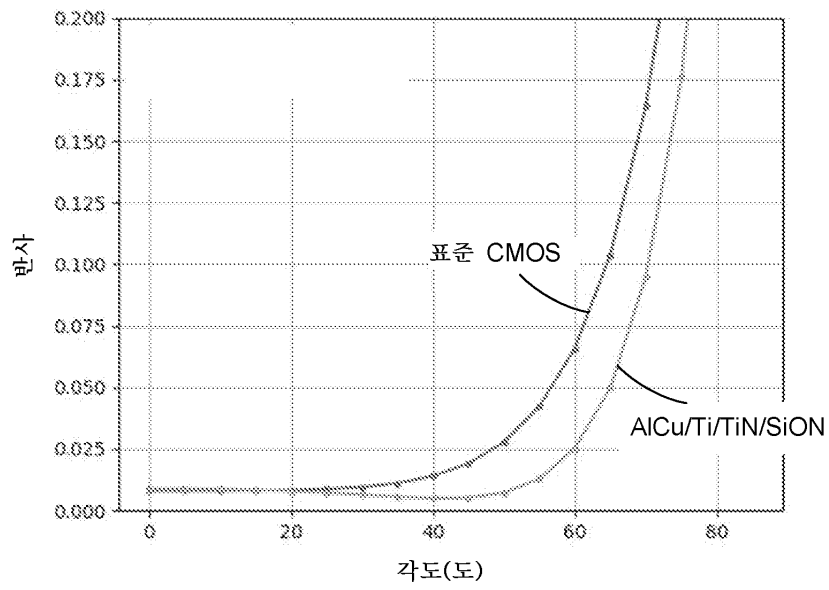
도면4ce



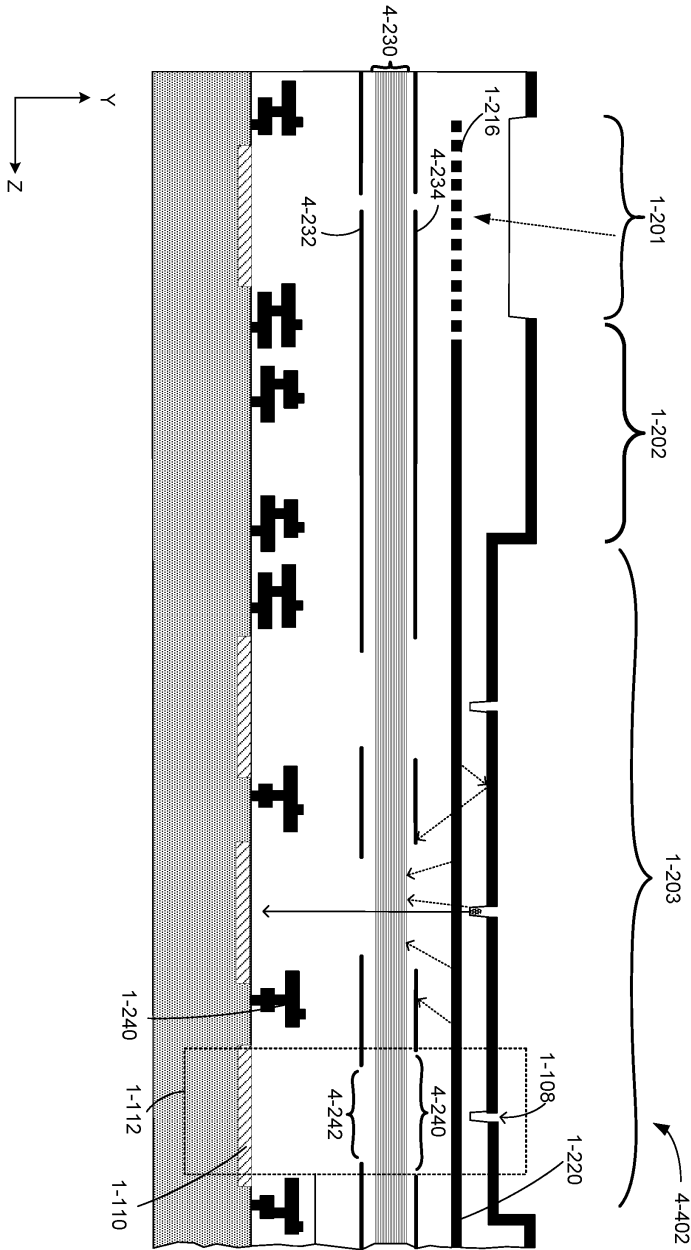
도면4cf



도면4cg

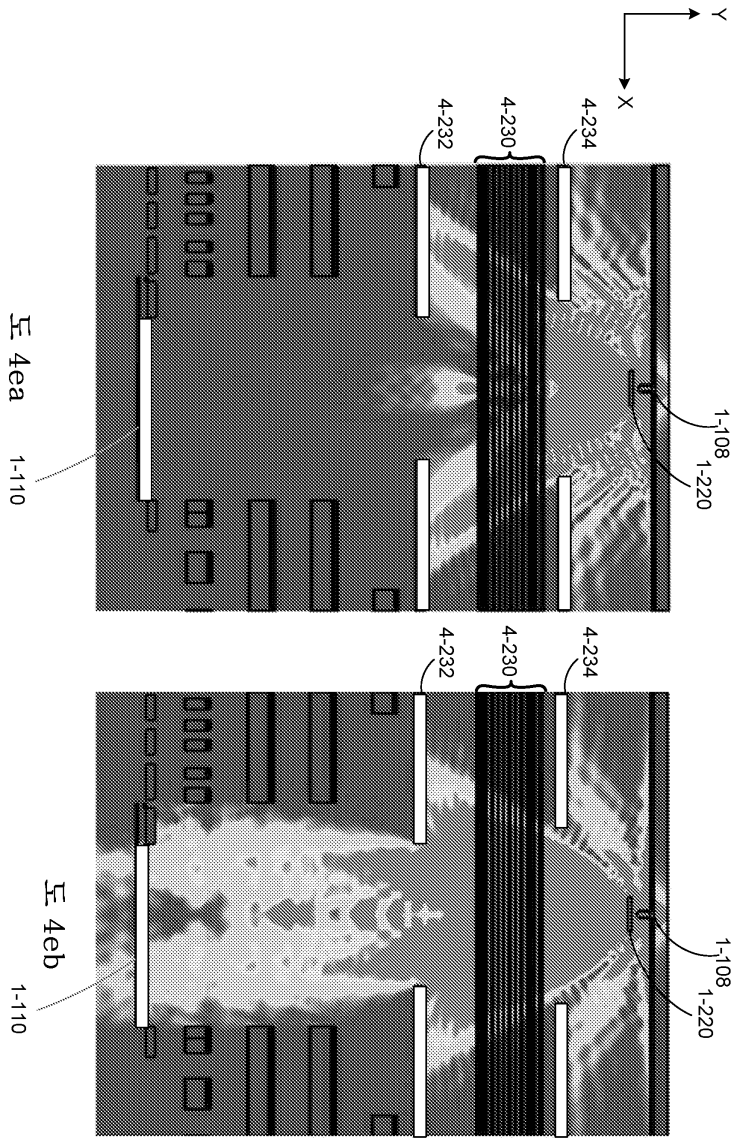


도면4d

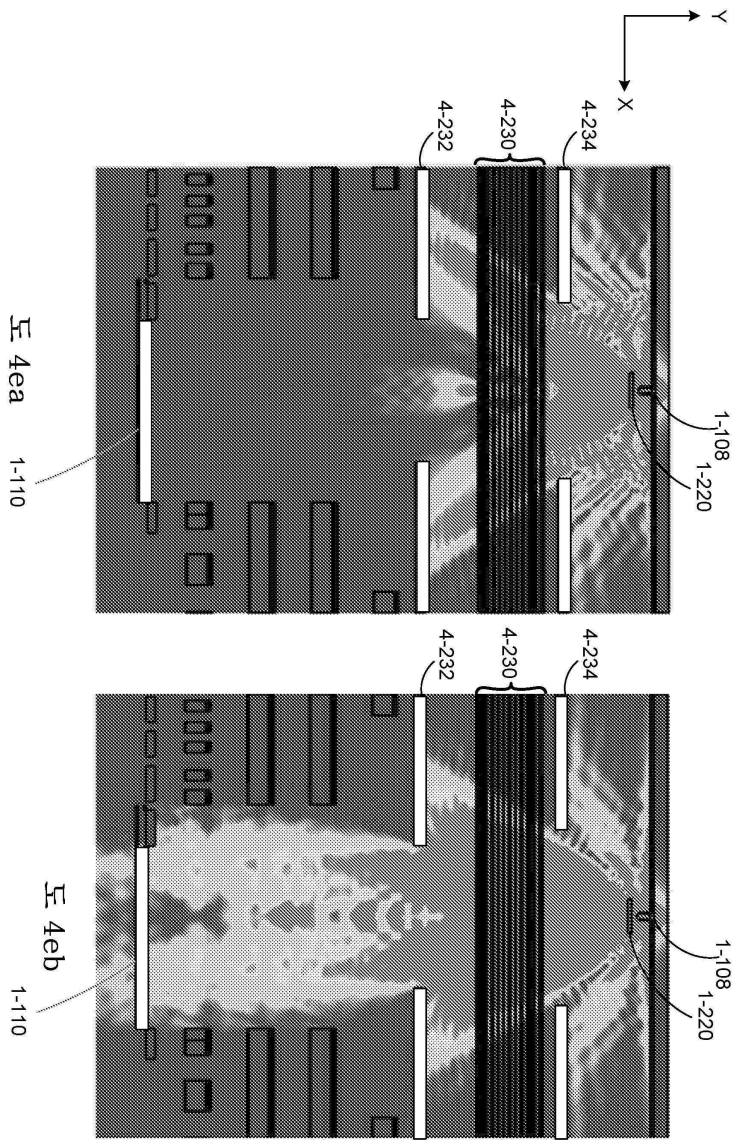




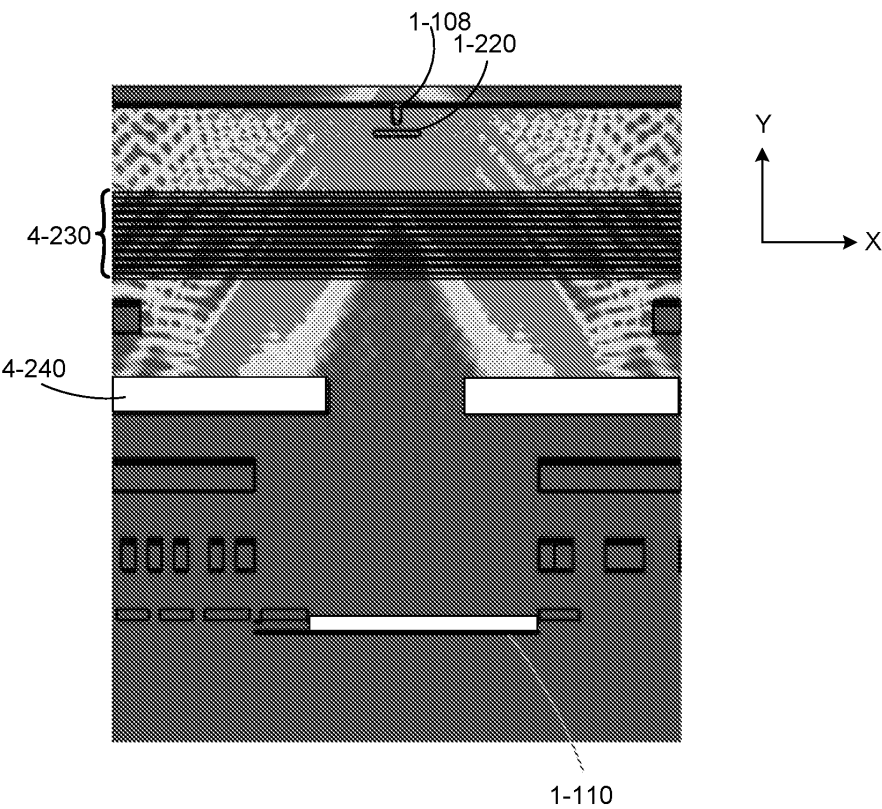
도면4ea



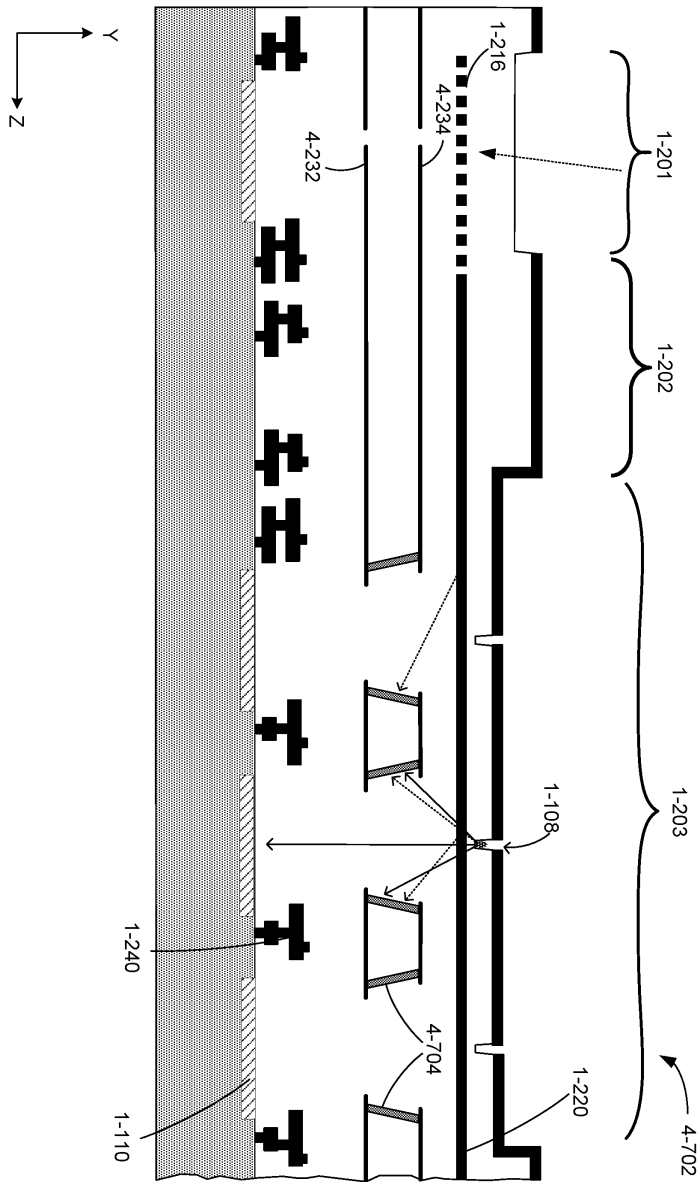
도면4eb



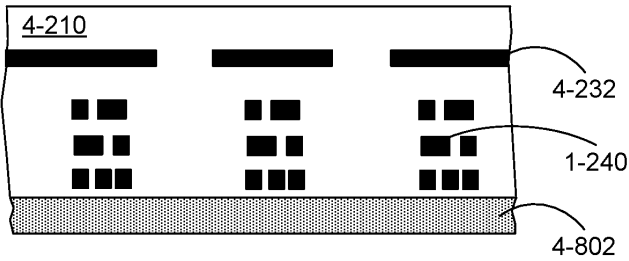
도면4f



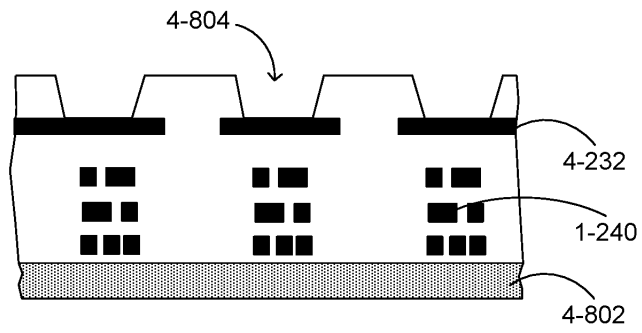
도면4g



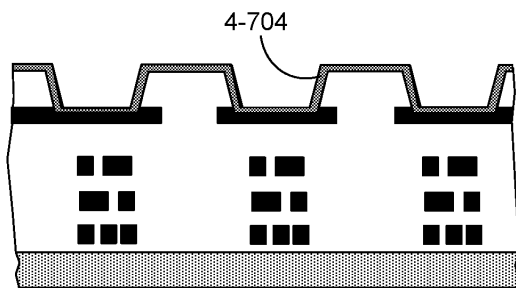
도면4ha



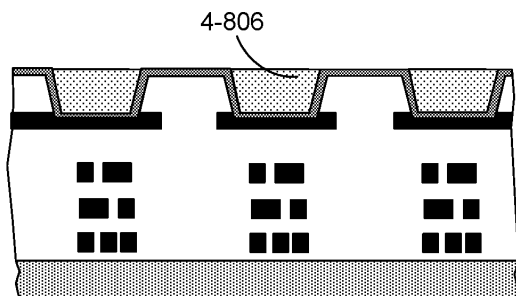
도면4hb



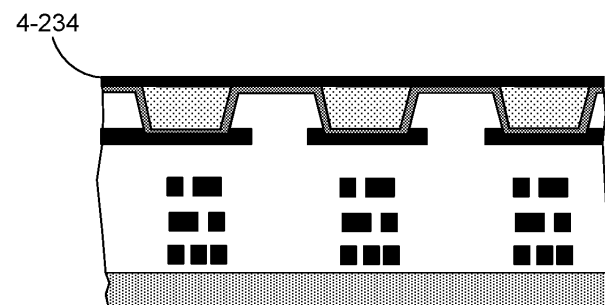
도면4hc



도면4hd

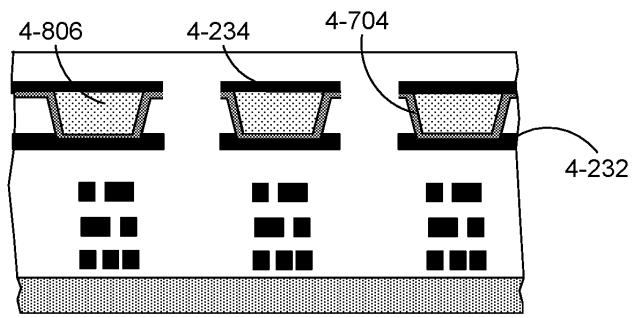


도면4he

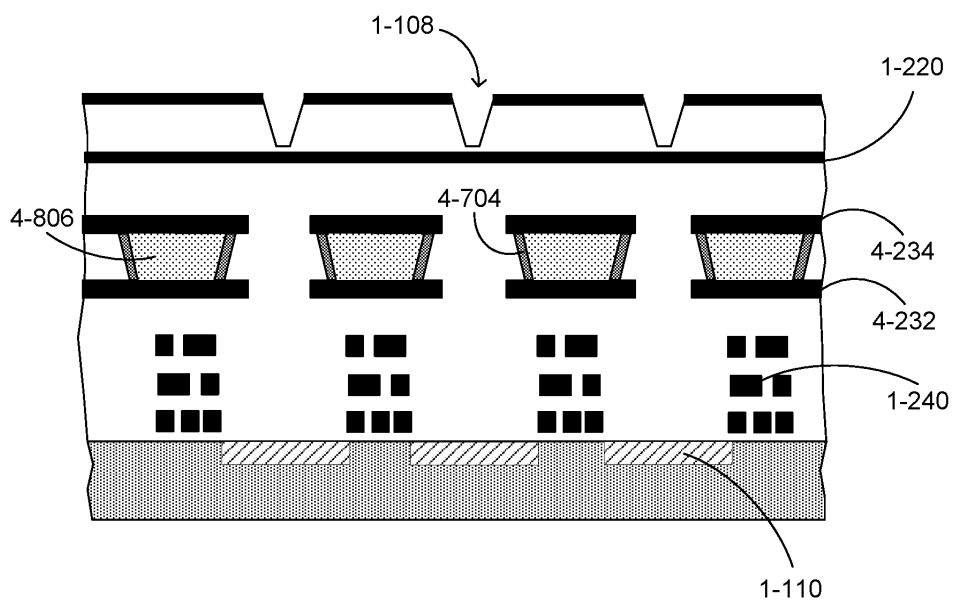




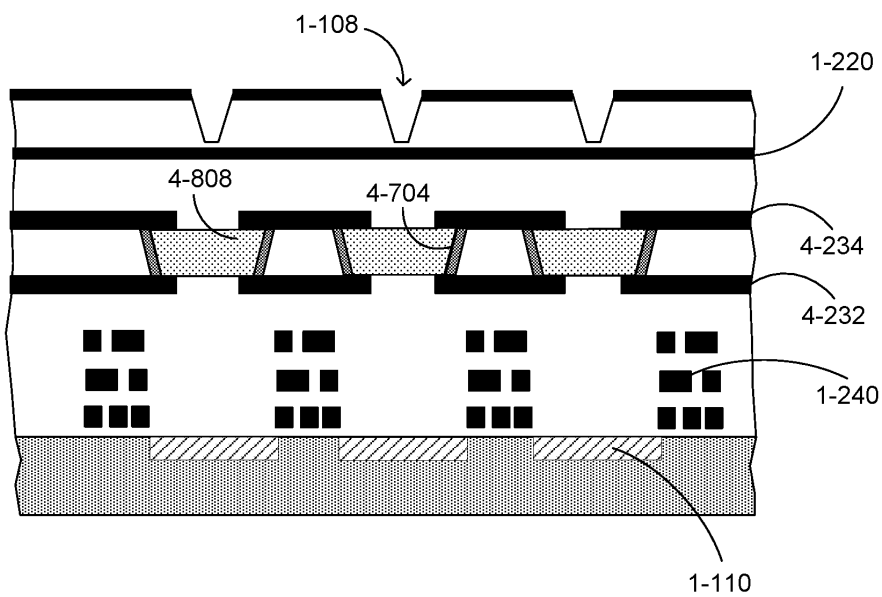
도면4hf



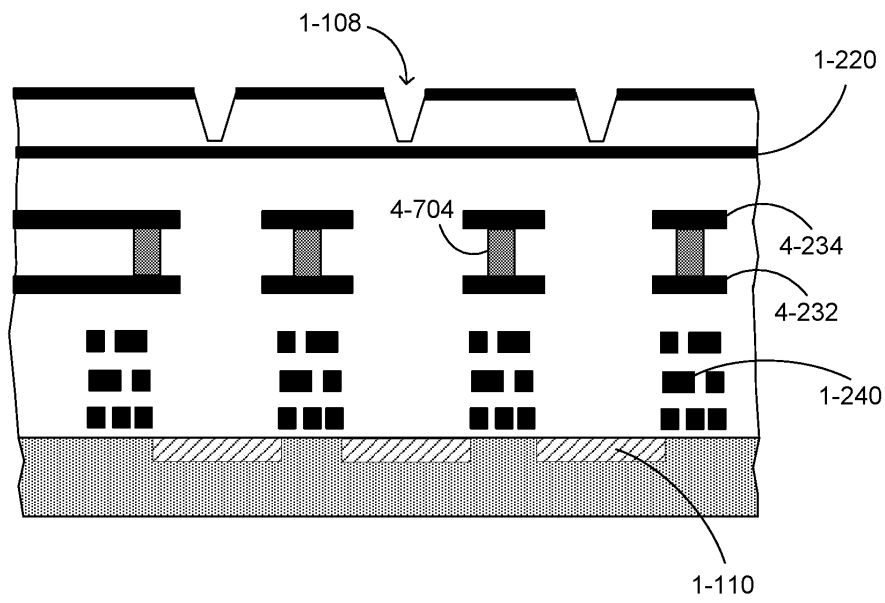
도면4ia



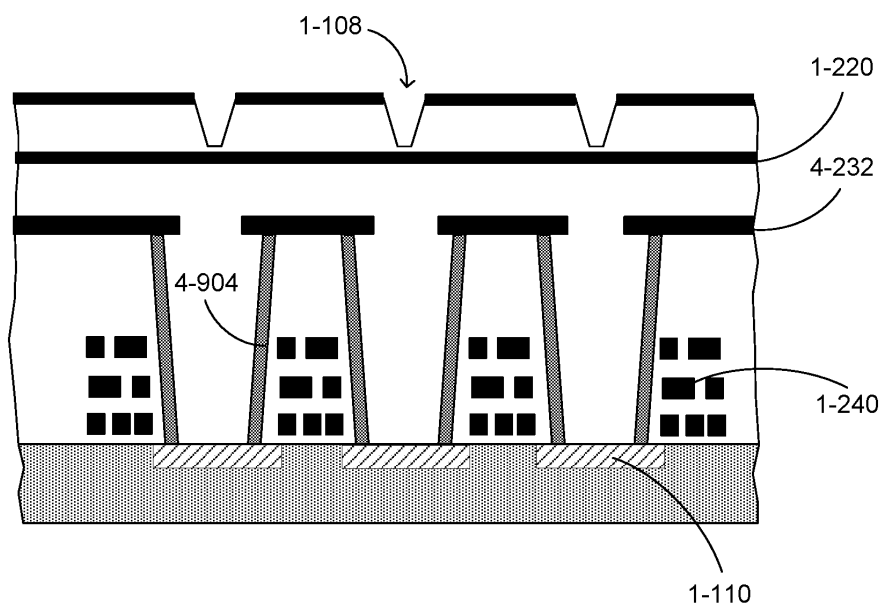
도면4ib



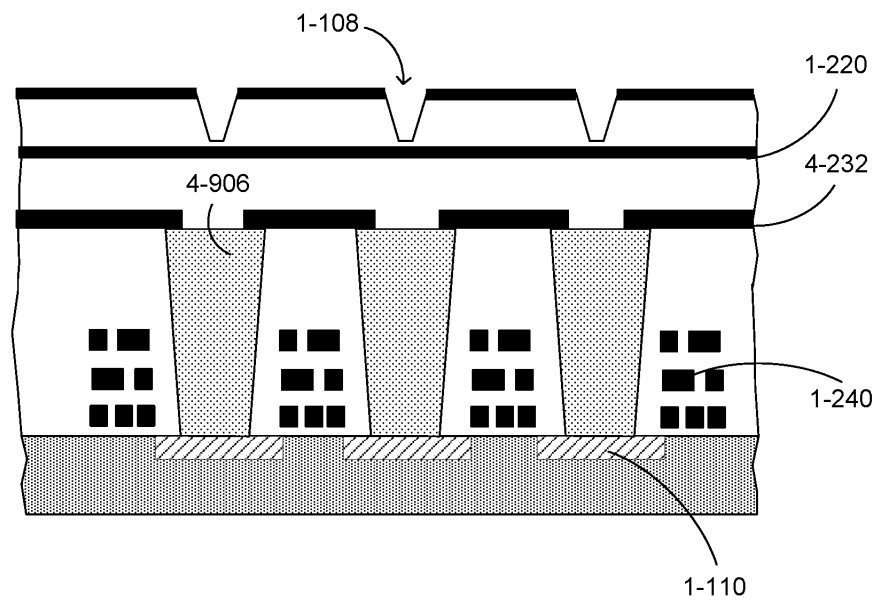
도면4ic



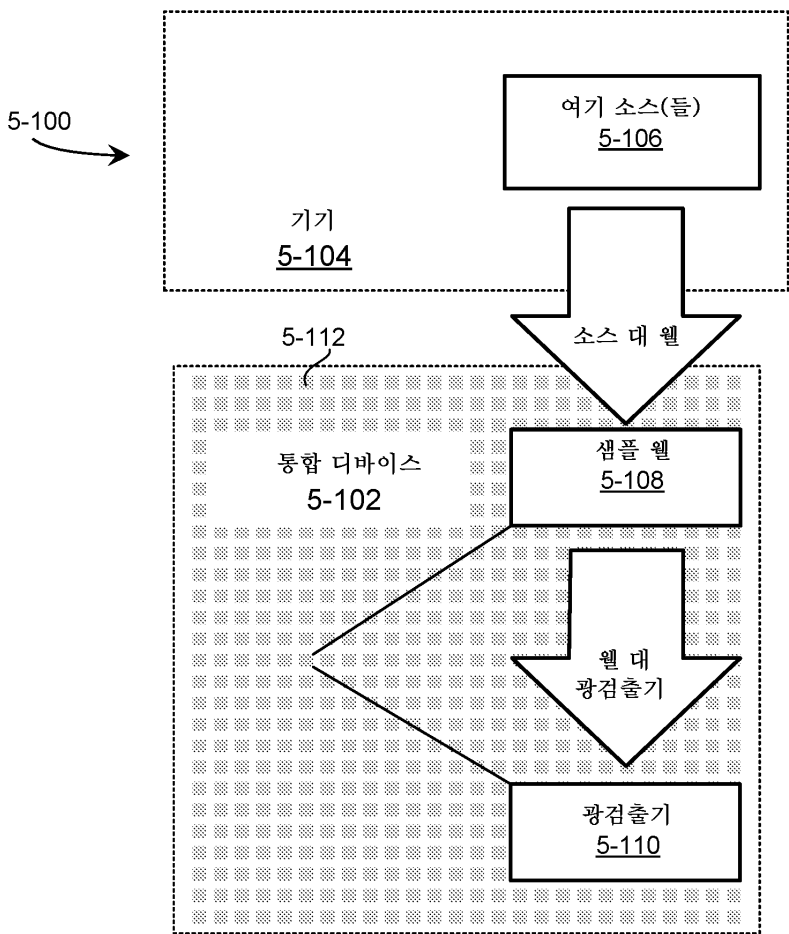
도면4ja



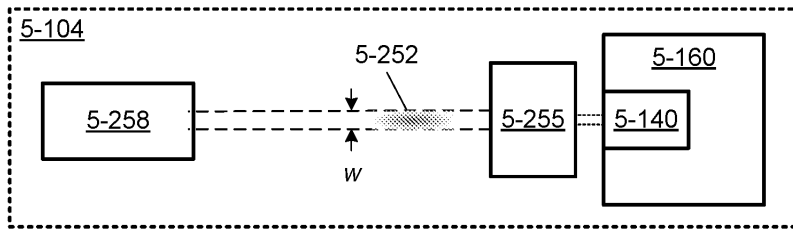
도면4jb



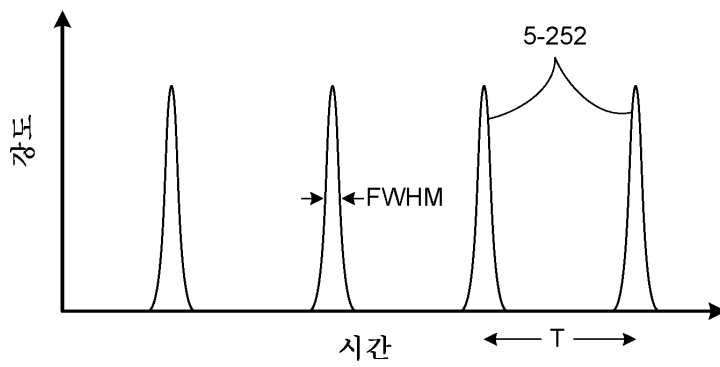
도면5a



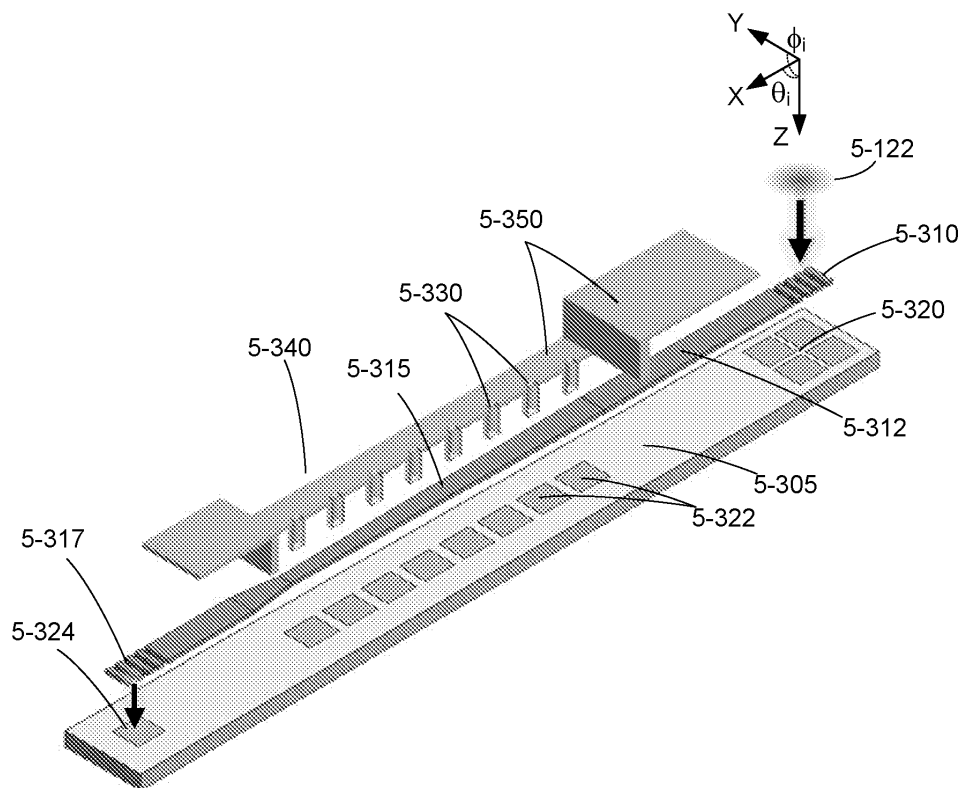
도면5ba



도면5bb

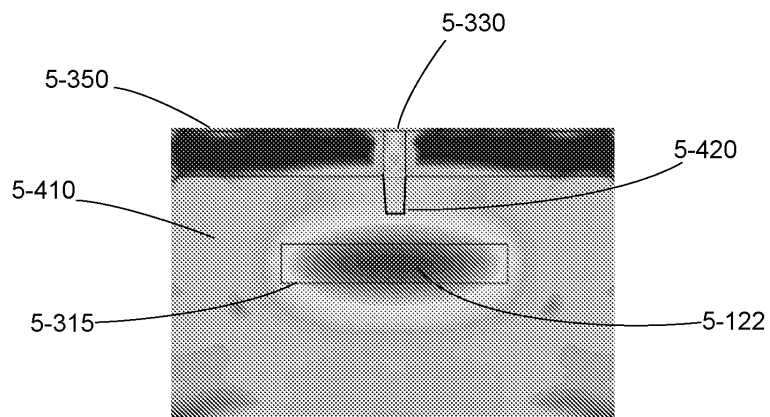


도면5c

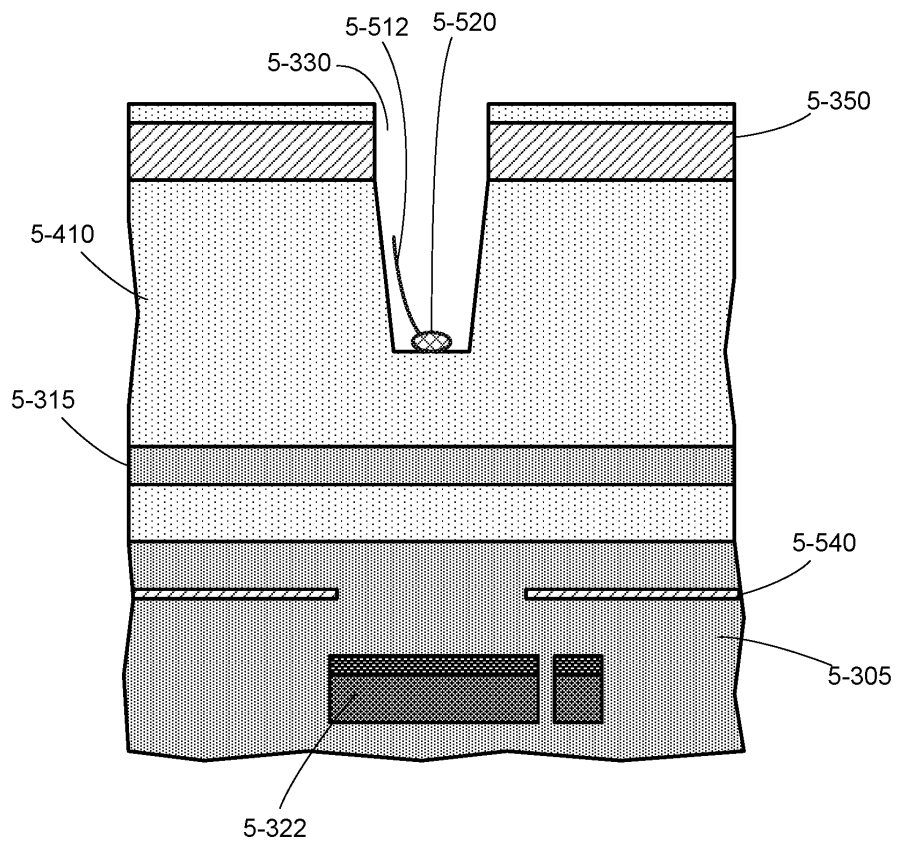




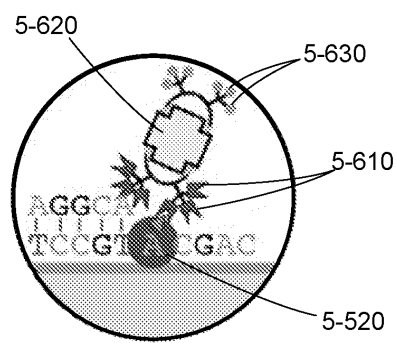
도면5d



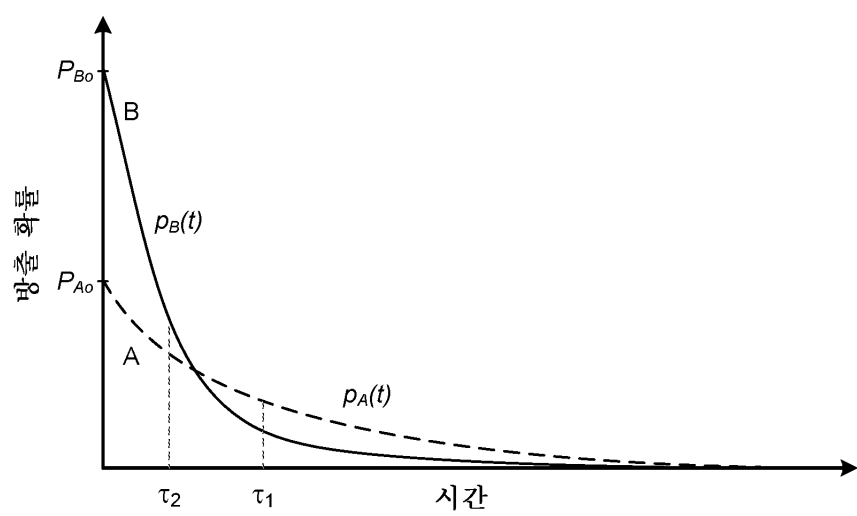
도면5e



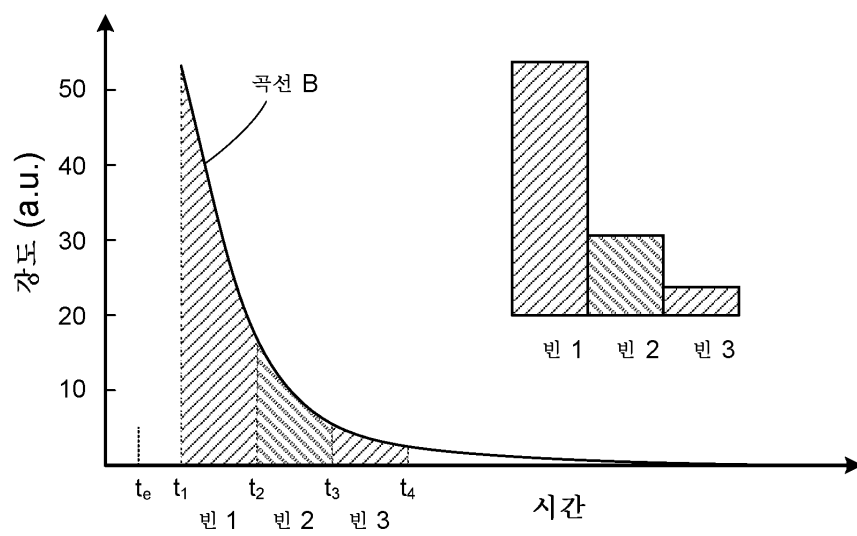
도면5f



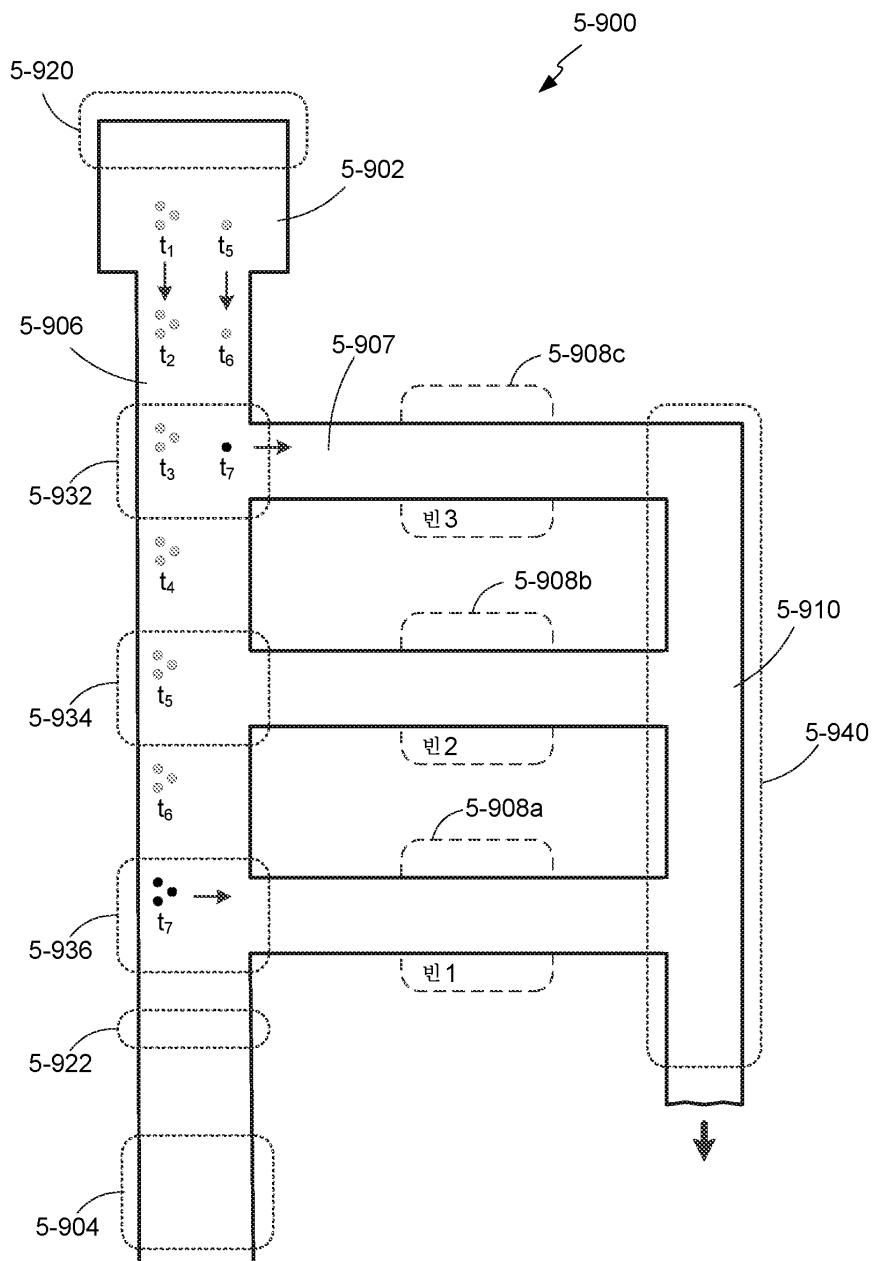
도면5g



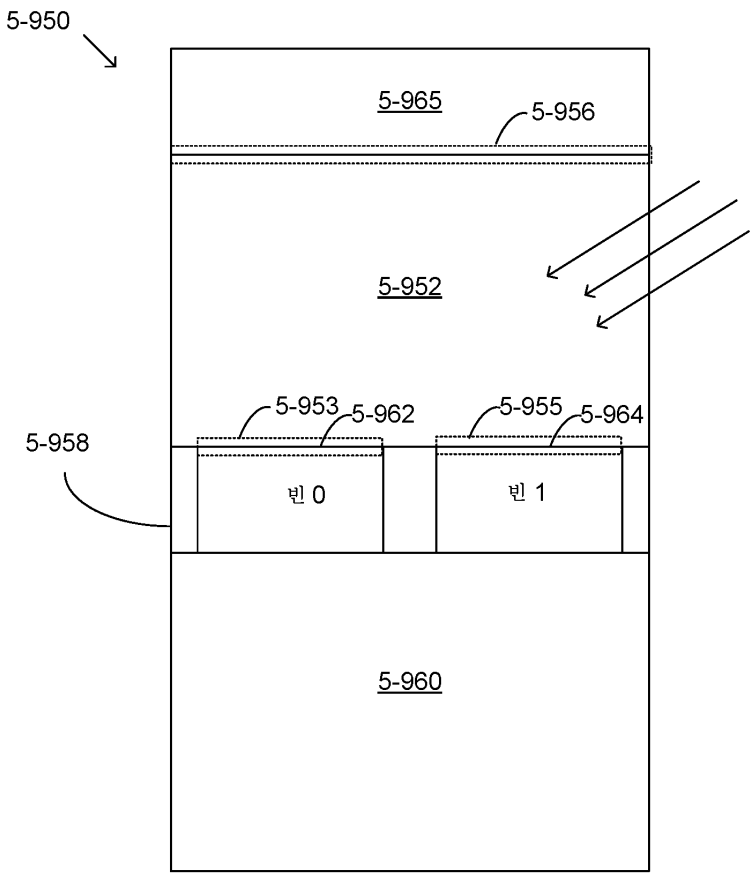
도면5h



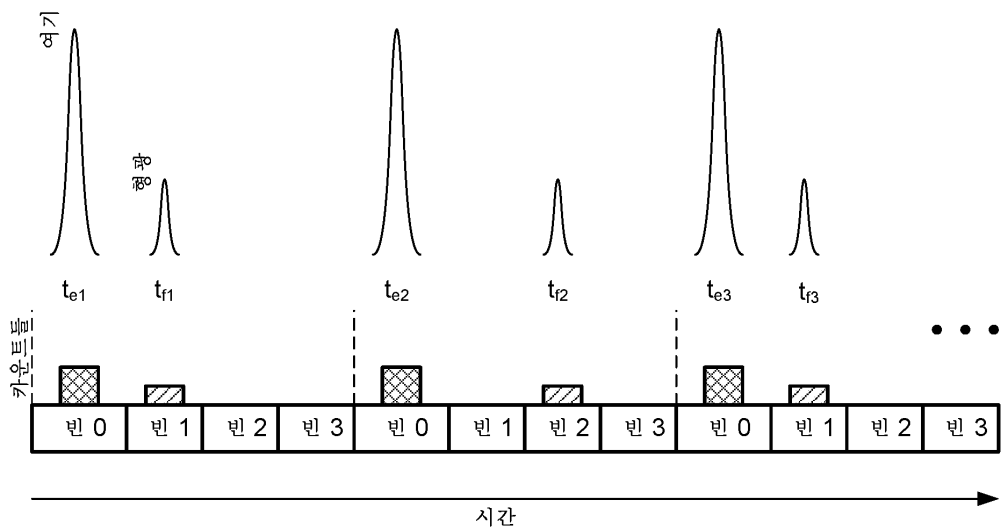
도면5ia



도면5ib

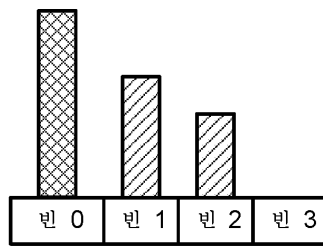


도면5ja

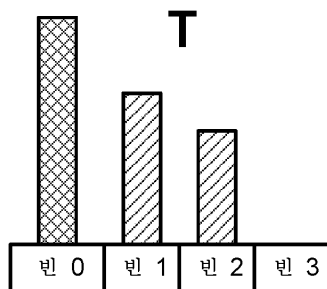




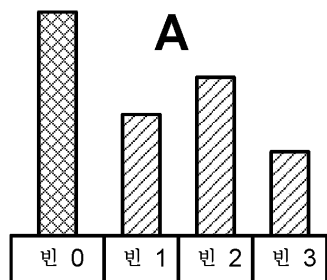
도면5jb



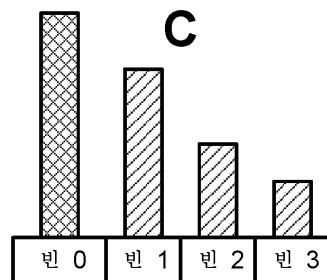
도면5ka



도면5kb



도면5kc



도면5kd

