



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월06일
(11) 등록번호 10-2738103
(24) 등록일자 2024년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/64 (2006.01) C12Q 1/6869 (2018.01)
C12Q 1/6874 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 21/6408 (2013.01)
C12Q 1/6869 (2018.05)
- (21) 출원번호 10-2022-7041884(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월07일
심사청구일자 2022년12월29일
- (85) 번역문제출일자 2022년11월29일
- (65) 공개번호 10-2022-0165286
- (43) 공개일자 2022년12월14일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7006560
원출원일자(국제) 2015년08월07일
심사청구일자 2020년08월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/044379
- (87) 국제공개번호 WO 2016/023011
국제공개일자 2016년02월11일
- (30) 우선권주장
62/035,258 2014년08월08일 미국(US)
62/164,464 2015년05월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20100065726 A1*
(뒷면에 계속)

- (73) 특허권자
퀀텀-에스아이 인코포레이티드
미국 06437 코네티컷주 길포드 올드 화이트필드 스트리트 530
- (72) 발명자
로스버그, 조나단, 엠.
미국 06437 코네티컷주 길퍼드 운카스 포인트 로드 215
카비리, 알리
미국 06443 코네티컷주 매디슨 그린 힐 로드 58
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김연송, 백만기

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 권준형

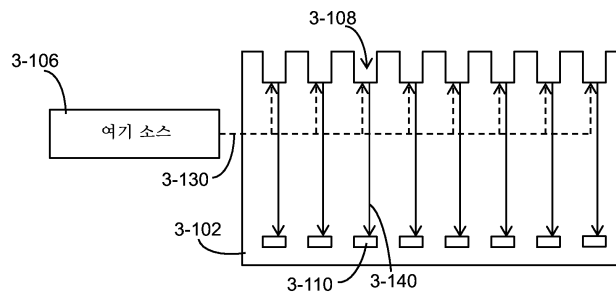
(54) 발명의 명칭 분자를 프로빙, 검출 및 분석하기 위한 외부 광원을 갖는 통합 디바이스

(57) 요약

단일 분자를 분석하고 핵산 서열 분석을 수행하는 시스템 및 방법. 통합 디바이스는 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 우물을 갖는 다수의 픽셀을 포함하며, 샘플은 여기될 때 방사선을 방출한다. 통합 디바이스는 여기 에너지 소스와 결합하도록 구성된 통합 디바이스의 영역으로부터 샘플 우물로 여기 에너지를 전파하도록 구성된 적어도

(뒷면에 계속)

대표도 - 도3ab



하나의 도파관을 포함한다. 픽셀은 또한 방출 에너지를 픽셀 내의 센서를 향해 지향시키기 위한 적어도 하나의 요소를 포함할 수 있다. 시스템은 또한 통합 디바이스와 인터페이스하는 기기를 포함한다. 기기는 통합 디바이스의 여기 에너지 결합 영역에 결합함으로써 통합 디바이스에 여기 에너지를 제공하기 위한 여기 에너지 소스를 포함할 수 있다. 방출 에너지의 시간 파라미터에 의해 구별 가능한 다수의 마커 중 하나는 샘플을 표지할 수 있고, 픽셀 내의 센서의 구성은 샘플을 표지하는 마커와 관련된 시간 파라미터의 검출을 허용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

- C12Q 1/6874* (2018.05)
- G01N 21/6428* (2013.01)
- G01N 21/6454* (2013.01)
- G01N 21/6456* (2013.01)
- G01N 21/648* (2013.01)
- G01N 21/6486* (2013.01)
- G01N 2021/6419* (2013.01)
- G01N 2021/6421* (2013.01)
- G01N 2201/08* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

- W02012133292 A1*
- W02005073407 A1
- JP2007248063 A
- W02015074001 A1
- US06825921 B1
- US20080030628 A1
- US20110261354 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(72) 발명자

시클러, 제이슨, 더블유.

미국 06443 코네티컷주 매디슨 하이 필드 레인 10

가파스, 브레트, 제이.

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 너트 플레인스 로드 164

래키, 제러미

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 노턴타운 로드 636

슈미드, 게라드

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 와일드로즈 애비뉴 140

웨스트, 로렌스, 씨.

미국 95120 캘리포니아주 산 호세 블레어우드 코트 774

시프리아니, 벤자민

미국 06405 코네티컷주 브랜퍼드 터틀 베이 드라이브 176

파이프, 키스, 지.

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 마타데로 애비뉴 635

가세미, 파시드

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 아파트먼트 비 뉴 화이트필드 스트리트 373

명세서

청구범위

청구항 1

통합 디바이스로서,

상기 디바이스의 표면 상에 배열되고 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 우물;

광학 여기 에너지의 복수의 펄스를 상기 샘플 우물에 전파하도록 구성된 도파관; 및

상기 샘플 우물로부터 광을 수신하도록 배치되고, 상기 샘플에 의해 방출된 발광의 수신된 광자들에 응답하여 생성된 전하 캐리어들을 적어도 2개의 시간 빈(time bin)으로 수집하는 센서

를 포함하는 통합 디바이스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 센서는 상기 샘플을 식별하는, 통합 디바이스.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 샘플은 생물학적 샘플인, 통합 디바이스.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 표적 핵산 분자를 포함하는, 통합 디바이스.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 센서는 상기 방출된 발광의 강도를 나타내는 신호를 생성하도록 더 구성되는, 통합 디바이스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 도파관에 광학적으로 결합된 격자 커플러를 더 포함하는, 통합 디바이스.

청구항 7

제6항에 있어서, 정렬 모니터링을 통해 광학 여기 에너지의 빔을 상기 격자 커플러에 정렬하는 것을 돕는 제1 모니터링 센서를 더 포함하는, 통합 디바이스.

청구항 8

제7항에 있어서, 광학 여기 에너지의 모니터링 파워를 통해 상기 격자 커플러에 상기 광학 여기 에너지의 빔을 정렬하는 것을 더 돕는 제2 모니터링 센서를 더 포함하는, 통합 디바이스.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 센서는 상기 적어도 2개의 시간 빈에 대응하는 적어도 2개의 저장 영역을 포함하는, 통합 디바이스.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 단백질을 포함하는, 통합 디바이스.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2014년 8월 8일자로 출원된 "INTEGRATED DEVICE WITH EXTERNAL LIGHT SOURCE FOR PROBING, DETECTING, AND ANALYZING MOLECULES"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/035,258호, 및 2015년 5월 20일자로 출원된 "INTEGRATED DEVICE WITH EXTERNAL LIGHT SOURCE FOR PROBING, DETECTING, AND ANALYZING MOLECULES"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,464호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0003] 본 출원은 다음의 미국 출원과 관련된다:
- [0004] - 2015년 5월 20일자로 출원된 "INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,506호;
- [0005] - 2015년 5월 20일자로 출원된 "PULSED LASER"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,485호;
- [0006] - 2015년 5월 20일자로 출원된 "METHODS FOR NUCLEIC ACID SEQUENCING"이라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,482호;
- [0007] - 2014년 8월 8일자로 출원된 "OPTICAL SYSTEM AND ASSAY CHIP FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES"이라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/035,242호 - 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨 -;
- [0008] - 동등한 날에 출원된 "INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS"라는 명칭의 사건 번호 R0708.70002US02인 미국 특허 출원; 및
- [0009] - 동등한 날에 출원된 "OPTICAL SYSTEM AND ASSAY CHIP FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES"이라는 명칭의 사건 번호 R0708.70003US01인 미국 특허 출원.
- [0010] 상기 나열된 관련 출원들 각각은 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0011] 출원의 분야

[0012] 본 출원은 일반적으로, 생물학적 및/또는 화학적 샘플들의 빠르고, 대량으로 병렬이며, 정량적인 분석을 수행하기 위한 디바이스들, 방법들 및 기법들과, 상기 디바이스들을 제조하는 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

- [0013] 생물학적 샘플들의 검출 및 분석은 생물학적 검정("bioassays")을 이용하여 수행될 수 있다. 생물학적 검정들은 통상적으로 크고 값비싼 실험실 장비를 수반하고 그 장비를 조작하고 검정을 수행하도록 훈련받은 연구 과학자들을 필요로 한다. 또한, 생물학적 검정들은 통상적으로 대량으로(in bulk) 수행되므로 검출 및 정량화를 위해서는 다량의 특정 유형의 샘플이 필요하다.
- [0014] 일부 생물학적 검정들은 특정 파장의 광을 방출하는 발광성 마커들을 샘플들에 태깅하는 것에 의해 수행된다. 마커들은 발광을 초래하는 광원으로 조명되고, 마커들에 의해 방출되는 발광성 광의 양을 정량화하기 위해 발광성 광은 광 검출기로 검출된다. 발광성 마커들을 이용하는 검정들은 통상적으로 샘플들을 조명하기 위한 값비싼 레이저 광원들과, 조명된 샘플들로부터의 발광을 수집하기 위한 복잡한 발광성 검출 광학계 및 전자 기기들을 수반한다.

발명의 내용

- [0015] 발명의 요약
- [0016] 본 명세서에 설명된 기술은 모바일 컴퓨팅 기기와 인터페이스될 수 있는 액티브-소스-픽셀, 통합 디바이스(active-source-pixel, integrated device)를 이용하여 빠르게 시편을 분석하는 장치 및 방법에 관한 것이다. 통합 디바이스는 소량의 시편을 수신하고, 그 시편 내의 샘플들의 다수의 분석을 병렬로 실행하도록 구성되는 일회용 또는 재활용 가능한 랩온칩(lab-on-chip) 또는 패키징된 모듈의 형태를 가질 수 있다. 통합 디바이스는 일부 실시예들에서는 특정 화학 또는 생물학 분석물들의 존재를 검출하고, 일부 실시예들에서는 화학 또는 생물학 반응들을 평가하고, 일부 실시예들에서는 유전자 서열들(genetic sequences)을 결정하는 데 이용될 수 있다. 일부 구현들에 따르면, 단일-분자 유전자 서열분석을 위해 통합 디바이스가 사용될 수 있다.

- [0017] 일부 구현들에 따르면, 사용자는 통합 디바이스에서 챔버 안에 시편을 놓고, 통합 디바이스를 수신 기기 (receiving instrument)에 삽입한다. 이 수신 기기는, 단독으로 또는 컴퓨터와 통신하여, 통합 디바이스와 자동으로 인터페이스하고, 통합 디바이스로부터 데이터를 수신하고, 수신된 데이터를 처리하고, 분석의 결과들을 사용자에게 제공한다. 알 수 있는 바와 같이, 칩, 수신 기기, 및/또는 컴퓨터 상의 통합 및 계산 지능은 사용자에게 요구되는 기술 레벨을 감소시킨다.
- [0018] 본원의 일부 실시예에 따르면, 복수의 픽셀을 포함하는 통합 디바이스가 제공된다. 복수의 픽셀 중의 픽셀은 통합 디바이스 외부의 여기 소스로부터 여기 에너지를 수신하도록 구성된 샘플 우물, 및 샘플 우물에 위치하는 샘플로부터 발광을 수신하고, 수신된 발광에 기초하여 샘플의 식별 정보를 제공하는 신호를 생성하도록 배치된 적어도 하나의 센서를 포함한다.
- [0019] 일부 실시예에서, 신호는 수신된 발광의 시간 파라미터를 나타낸다. 일부 실시예에서, 시간 파라미터는 샘플로부터의 발광과 관련된 수명이다. 일부 실시예에서, 신호는 발광의 스펙트럼을 나타낸다. 일부 실시예에서, 신호는 발광의 특성 파장을 나타낸다. 일부 실시예에서, 신호 및 여기 에너지는 샘플의 흡수 스펙트럼을 나타낸다. 일부 실시예에서, 신호 및 여기 에너지는 샘플에 의해 흡수되는 특성 파장을 나타낸다.
- [0020] 본원의 일부 실시예에 따르면, 복수의 픽셀을 포함하는 픽셀 영역을 포함하는 통합 디바이스가 제공된다. 복수의 픽셀 중의 픽셀은 통합 디바이스의 표면 상의 샘플 우물 - 샘플 우물은 샘플을 수용하도록 구성됨 -, 샘플 우물로부터의 발광을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 센서, 및 여기 에너지를 샘플 우물 근처로 전달하기 위한 적어도 하나의 도파관을 갖는다. 통합 디바이스는 외부 여기 에너지 소스로부터 여기 에너지를 수신하고 여기 에너지를 도파관에 결합하도록 구성된 결합 컴포넌트를 포함하는 여기 소스 결합 영역을 포함한다.
- [0021] 본원의 일부 실시예에 따르면, 제1 지속 기간을 갖는 여기 에너지의 펄스를 방출하도록 구성된 여기 소스 및 통합 디바이스를 포함하는 여기 소스 모듈을 포함하는 시스템이 제공된다. 통합 디바이스는 여기 에너지의 펄스에 결합될 때 발광을 방출하는 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 우물, 제2 지속 기간 동안 발광을 검출하는 센서 - 제2 지속 기간은 제1 지속 기간 후에 발생함 -, 여기 에너지의 펄스가 여기 소스로부터 에너지 소스 결합 컴포넌트로 이동하는 제1 에너지 경로, 여기 에너지의 펄스가 에너지 소스 결합 컴포넌트로부터 샘플 우물로 이동하는 제2 에너지 경로, 및 발광이 샘플 우물로부터 센서로 이동하는 제3 에너지 경로를 포함한다.
- [0022] 본원의 일부 실시예에 따르면, 샘플에서 분자의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 복수의 발광성 마커 중 하나로 표지된 샘플을 샘플 우물에 삽입하는 단계를 포함하며, 복수의 발광성 마커의 적어도 일부는 상이한 발광 수명 값을 갖는다. 방법은 광의 광의 펄스로 샘플 우물을 조사하는 단계, 샘플 우물로부터 방출된 광자의 도달 시간을 측정하는 단계, 및 광자의 도달 시간에 기초하여 마커의 식별을 결정하는 단계를 더 포함한다.
- [0023] 본원의 일부 실시예에 따르면, 샘플 우물 및 센서를 포함하는 통합 디바이스가 제공된다. 샘플 우물은 복수의 발광성 마커 중 하나로 표지된 샘플을 수용하도록 구성되며, 복수의 발광성 마커 각각은 상이한 발광 수명 값을 갖는다. 센서는 복수의 발광성 마커 중 하나로부터의 발광을 복수의 지속 기간에 걸쳐 검출하도록 구성되며, 복수의 지속 기간은 복수의 발광성 마커를 구별하도록 선택된다.
- [0024] 본원의 일부 실시예에 따르면, 샘플 우물 및 복수의 센서를 포함하는 통합 디바이스가 제공된다. 샘플 우물은 복수의 발광성 마커 중 하나로 표지된 샘플을 수용하도록 구성된다. 복수의 발광성 마커 각각은 복수의 스펙트럼 범위 중 하나의 범위 내에서 발광을 방출하고, 복수의 스펙트럼 범위 중 하나의 범위에서 발광을 방출하는 복수의 발광성 마커 중 일부는 각각 상이한 발광 수명 값을 갖는다. 복수의 센서 중 각각의 센서는 복수의 지속 기간에 걸쳐 복수의 스펙트럼 범위 중 하나를 검출하도록 구성되고, 복수의 지속 기간은 복수의 발광성 마커 중 일부를 구별하도록 선택된다.
- [0025] 일부 실시예에 따르면, 복수의 여기 소스 및 통합 디바이스를 포함하는 시스템이 제공된다. 복수의 여기 소스는 복수의 여기 에너지를 방출하도록 구성되며, 복수의 여기 소스 각각은 복수의 여기 에너지 중 하나의 여기 에너지의 펄스를 방출한다. 통합 디바이스는 복수의 발광성 마커 중 하나로 표지된 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 우물을 포함한다. 복수의 발광성 마커 중 일부는 각각 상이한 수명 값을 갖는 복수의 여기 에너지 중 하나에 의해 조명된 후에 발광을 방출한다. 통합 디바이스는 복수의 여기 에너지 중 하나의 여기 에너지의 펄스 이후의 복수의 지속 기간에 걸쳐 복수의 발광성 마커 중 하나로부터의 발광을 검출하도록 구성된 센서를 더 포함하며, 복수의 여기 에너지 중 하나의 여기 에너지의 펄스의 타이밍 및 복수의 지속 기간은 복수의 발광성 마커를 구별한다.

- [0026] 본원의 일부 실시예에 따르면, 통합 디바이스를 형성하는 방법이 제공된다. 방법은 복수의 센서 영역을 형성하는 단계 - 복수의 센서 영역 중의 센서 영역은 복수의 센서를 포함함 -, 복수의 샘플 우물을 형성하는 단계 - 복수의 샘플 우물 중의 샘플 우물은 복수의 센서 영역 중 대응하는 하나와 정렬됨 -, 및 복수의 샘플 우물로부터 분리된 여기 에너지를 결합하고 여기 에너지를 적어도 하나의 샘플 우물로 지향시키도록 구성되는 적어도 하나의 도파관을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0027] 본원의 일부 실시예에 따르면, 기기가 제공된다. 기기는 적어도 하나의 여기 에너지를 제공하기 위한 적어도 하나의 여기 소스, 적어도 하나의 여기 소스에 의해 방출된 적어도 하나의 여기 에너지를 통합 디바이스의 결합 영역에 정렬하기 위한 여기 소스 포지셔닝 시스템, 및 통합 디바이스 상의 센서에 의해 검출된 방출 에너지를 나타내는 적어도 하나의 판독 신호를 수신하도록 구성된 판독 회로를 포함한다.
- [0028] 본원의 일부 실시예에 따르면, 표적 핵산 분자를 서열 분석하는 방법이 제공된다. 방법은 표적 핵산 분자, 중합 효소, 및 복수의 유형의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 샘플 우물을 포함하는 통합 디바이스를 제공하는 단계를 포함한다. 복수의 유형의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체 중 각각의 유형의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체는 하나 또는 복수의 마커로 표지된다. 방법은 중합 효소의 존재하에 표적 핵산 분자의 프라이밍 위치에서 연장 반응을 수행하여, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체의 적어도 일부를 표적 핵산 분자에 상보적인 성장 가닥 내에 순차적으로 통합하는 단계를 추가로 포함하며, 여기 에너지에 의한 여기시에, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 표지하는 마커는 성장 가닥 내로의 통합시에 샘플 우물로부터 방출을 생성하고, 방출 수명은 복수의 유형의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체에 대해 구별 가능하다. 방법은 방출 수명을 나타내는 센서로부터 수신된 신호에 기초하여 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 식별함으로써 표적 핵산 분자를 서열 분석하는 단계를 더 포함한다.
- [0029] 본원의 일부 실시예에 따르면, 핵산 서열 분석 방법이 제공된다. 방법은 복수의 샘플 우물 및 복수의 샘플 우물에 동작 가능하게 결합되는 여기 에너지 소스를 포함하는 통합 디바이스를 제공하는 단계를 포함한다. 복수의 샘플 우물 중 개별 샘플 우물은 표적 핵산 분자, 중합 효소 및 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 복수의 마커 중 하나의 마커는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체 각각을 표지한다. 방법은 표적 핵산 분자를 중합 반응시켜, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체 및 중합 효소의 존재하에 표적 핵산 분자에 상보적인 성장 가닥을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 복수의 마커는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체가 성장 가닥에 통합되는 동안 여기 소스로부터의 여기 에너지에 의한 여기시에 방출을 행한다. 방법은 연장 반응을 수행하는 동안 방출의 수명을 검출하는 단계 - 방출의 수명은 복수의 마커에 대해 구별 가능함 -, 및 방출의 수명에 기초하여 표적 핵산 분자의 서열을 식별하는 단계를 더 포함한다.
- [0030] 본원의 일부 실시예에 따르면, 시편을 분석하는 방법이 제공된다. 방법은 복수의 픽셀을 갖는 통합 디바이스의 표면 상에 시편을 퇴적하는 단계 - 각각의 픽셀은 복수의 마커 중 제1 마커로 표지된 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 우물 및 적어도 하나의 센서를 갖는 센서 영역을 가짐 -, 제1 픽셀의 샘플 우물에 여기 에너지를 결합하기 위한 적어도 하나의 여기 에너지 소스 및 제1 픽셀의 센서 영역의 적어도 하나의 센서로부터 판독 신호를 수신하기 위한 판독 회로를 갖는 기기와 통합 디바이스를 정렬하는 단계, 여기 에너지로 제1 마커를 조사하는 단계, 및 제1 픽셀의 센서 영역의 적어도 하나의 센서로부터의 판독 신호로부터, 제1 마커에 의한 방출로부터 생성된 방출 에너지의 수명을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0031] 용어 "픽셀(pixel)"은 본 개시 내용에서 통합 디바이스의 단위 셀을 언급하기 위해 사용된다. 상기 단위 셀은 샘플 우물 및 센서를 포함할 수 있다. 상기 단위 셀은 상기 여기 소스로부터 상기 샘플 우물로의 여기 에너지의 결합을 향상시키도록 구성되는 적어도 하나의 여기-결합 광학 구조물("제1 구조물"로 언급될 수도 있음)을 더 포함할 수 있다. 상기 단위 셀은 상기 샘플 우물로부터 상기 센서로의 방출의 결합을 향상시키도록 구성되는 적어도 하나의 방출-결합 구조물을 더 포함할 수 있다. 상기 단위 셀은 통합 전자 디바이스들(예를 들어, CMOS 디바이스들)을 더 포함할 수 있다. 통합 디바이스상에 어레이로 배열된 복수의 픽셀이 있을 수 있다.
- [0032] 용어 "광학(optical)"은 본 개시 내용에서 가시, 근적외선, 및 단파장 적외선 스펙트럼 대역들을 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0033] 용어 "태그(tag)"는 본 개시 내용에서 태그, 프로브, 또는 리포터를 언급하고, 분석될 샘플에 부착되는 마커 또는 샘플과 결합할 수 있는 반응물에 부착되는 마커를 포함하기 위해 사용될 수 있다.
- [0034] 문구 "여기 에너지(excitation energy)"는 본 개시 내용에서 샘플 우물 내의 샘플 및/또는 마커에 전달되는 임의의 형태의 에너지(예를 들어, 방사성 또는 비방사성)를 언급하기 위해 사용될 수 있다. 방사성 여기 에너지

는 하나 이상의 특성 파장의 광학 방사를 포함할 수 있다.

- [0035] 문구 "특성 파장(characteristic wavelength)"은 본 개시 내용에서 방사의 제한된 대역폭 내의 중심의 또는 지배적인 파장을 언급하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 그것은 방사의 대역폭의 피크 파장을 언급할 수 있다. 형광단들의 특성 파장들의 예들은 563nm, 595nm, 662nm, 및 687nm이다.
- [0036] 문구 "특성 에너지(characteristic energy)"는 본 개시 내용에서 특성 파장과 관련된 에너지를 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0037] 용어 "방출(emission)"은 본 개시 내용에서 마커 및/또는 샘플로부터의 방출을 언급하기 위해 사용될 수 있다. 이것은 방사성 방출(예를 들어, 광학 방출) 또는 비방사성 에너지 전달(예를 들어, 텍스터 에너지 전달 또는 포스터 공명 에너지 전달)을 포함할 수 있다. 방출은 샘플 우물 내의 샘플 및/또는 마커의 여기를 야기한다.
- [0038] 문구 "샘플 우물로부터의 방출(emission from a sample well)" 또는 "샘플로부터의 방출(emission from a sample)"은 본 개시 내용에서 샘플 우물 내의 마커 및/또는 샘플로부터의 방출을 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0039] 용어 "자기 정렬된(self-aligned)"은 본 개시 내용에서 제1 리소그래피 패터닝 공정(예를 들어, 포토리소그래피, 이온-빔 리소그래피, EUV 리소그래피)이 제1 요소의 패턴을 인쇄하고 제2 리소그래피 패터닝 공정이 제1 리소그래피 패터닝 공정에 정렬되어 제2 요소의 패턴을 인쇄하는 2개의 개별적인 리소그래피 패터닝 공정을 이용하지 않고 적어도 2개의 별개의 요소(예를 들어, 샘플 우물 및 방출-결합 구조물, 샘플 우물 및 여기-소스)가 제조되어 서로 정렬될 수 있는 마이크로 제조 프로세스를 언급하기 위해 사용될 수 있다. 자기 정렬된 프로세스는 단일 리소그래피 패터닝 공정에 제1 및 제2 요소 양자의 패턴을 포함시키는 것을 포함할 수 있고, 또는 제1 요소의 제조된 구조물의 피쳐들을 이용하여 제2 요소를 형성하는 것을 포함할 수 있다.
- [0040] 용어 "센서(sensor)"는 본 개시 내용에서 샘플 우물로부터의 방출을 감지하고 감지된 방출을 대표하는 적어도 하나의 전기 신호를 생성하도록 구성된 하나 이상의 집적 회로 디바이스들을 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0041] 용어 "나노-스케일"은 본 개시 내용에서 대략 150나노미터(nm) 이하이지만, 대략 500nm보다 크지는 않은 적어도 하나의 치수 또는 최소 피쳐 크기를 가진 구조물을 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0042] 용어 "마이크로-스케일"은 본 개시 내용에서 대략 500nm와 대략 100마이크로미터 사이의 적어도 하나의 치수 또는 최소 피쳐 크기를 가진 구조물을 언급하기 위해 사용될 수 있다.
- [0043] 문구 "여기 에너지를 향상시키다(enhance excitation energy)"는 본 개시 내용에서 샘플 우물의 여기 영역에서의 여기 에너지의 강도를 증가시키는 것을 언급하기 위해 사용될 수 있다. 강도는, 예를 들어, 샘플 우물에 입사되는 여기 에너지를 집중시키는 것 및/또는 공진시키는 것에 의해 증가될 수 있다. 일부 경우에, 강도는 여기 에너지가 샘플 우물의 여기 영역 내로 더 침투하는 것을 허용하는 반사 방지 코팅(anti-reflective coating)들 또는 손실 층(lossy layer)들에 의해 증가될 수 있다. 여기 에너지의 향상은 샘플 우물의 여기 영역에서의 여기 에너지를 향상시키는 구조물들을 포함하지 않는 실시예에 대한 비교 언급될 수 있다.
- [0044] 용어들 "약(about)", "대략(approximately)", 및 "실질적으로(substantially)"는 본 개시 내용에서 값을 언급하기 위해 사용될 수 있고, 본 개시 내용에서 언급된 값에 허용 가능한 편차들을 더하고 뺀 것을 포괄하기 위해 의도된 것이다. 편차의 양은 일부 실시예들에서는 5% 미만이고, 일부 실시예들에서는 10% 미만이고, 또 일부 실시예들에서는 20% 미만일 수 있다. 장치가 값들의 큰 범위, 예를 들어, 하나 이상의 자릿수를 포함하는 범위에 걸쳐 제대로 기능할 수 있는 실시예들에서, 편차의 양은 2배일 수 있다. 예를 들어, 장치가 20 내지 350 범위의 값에 대해 제대로 기능한다면, "대략 80"은 40과 160 사이의 값들을 포괄할 수 있다.
- [0045] 용어 "인접한(adjacent)"은 본 개시 내용에서 서로 아주 근접하여(예를 들어, 픽셀의 가로 또는 수직 치수의 약 1/5 미만인 거리 이내에) 배열된 2개의 요소를 언급하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에 인접한 요소들 사이에 개재하는 구조물들 또는 층들이 있을 수 있다. 일부 경우에 인접한 요소들은 개재하는 구조물들 또는 요소들이 없이 서로 바로 인접할 수 있다.
- [0046] 용어 "검출하다(detect)"는 본 개시 내용에서 샘플 우물로부터 센서에서 방출을 수신하고 그 방출을 대표하는 또는 그 방출과 관련된 적어도 하나의 전기 신호를 생성하는 것을 언급하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "검출하다"는 또한 본 개시 내용에서 샘플 우물로부터의 방출에 기초하여 샘플 우물 내의 특정 샘플 또는 태그의 존재를 결정하는 것, 또는 그 특정 샘플 또는 태그의 특성을 식별하는 것을 언급하기 위해 사용될 수 있다.

[0047] 본 가르침의 기술한 양태 및 다른 양태, 실시예 및 특징은 첨부된 도면과 함께 다음의 설명으로부터 더욱 충분히 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 숙련된 기술자는 본 명세서에 설명된 도면들이 단지 예시를 목적으로 한다는 것을 이해할 것이다. 일부 경우에 본 발명의 다양한 양태들은 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 과장되거나 확대되어 도시될 수도 있다는 것이 이해되어야 한다. 도면들에서, 유사한 참조 부호들은 일반적으로 다양한 도면 전체에 걸쳐 유사한 특징, 기능적으로 유사한 그리고/또는 구조적으로 유사한 요소를 지칭한다. 도면들은 반드시 축척에 맞지는 않을 것이며, 대신 본 발명의 원리들을 예시하는 것이 강조된다. 도면들은 어떠한 방식으로든 본 교시 내용들의 범위를 제한하기 위해 의도된 것이 아니다.

본 발명의 특징 및 이점은 도면과 관련하여 취해질 때 후술되는 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다.

도면을 참조하여 실시예를 설명할 때, 방향 참조("위", "아래", "상부", "하부", "좌측", "우측", "수평", "수직" 등)가 사용될 수 있다. 이러한 참조는 단지 정상적인 방향으로 도면을 보는 독자를 돕기 위한 것이다. 이 방향 참조는 구현된 디바이스의 바람직한 또는 유일한 방향을 설명하기 위한 것이 아니다. 디바이스는 다른 방향으로 구현될 수 있다.

도 1a는 시간의 함수로서 마커로부터 광자를 방출하기 위한 확률의 플롯을 도시한다.

도 1ba는 일부 실시예들에 따른 방출 타이밍 스펙트럼들을 도시한다.

도 1bb는 일부 실시예들에 따른 흡수 파장 스펙트럼들을 도시한다.

도 1bc는 일부 실시예들에 따른 방출 파장 스펙트럼들을 도시한다.

도 1ca는 방출 파장 및 방출 수명에 대한 위상 공간을 도시한다.

도 1cb는 흡수 파장 및 방출 수명에 대한 위상 공간을 도시한다.

도 1d는 방출 파장, 흡수 파장, 및 방출 수명에 대한 위상 공간을 도시한다.

도 2aa는 일부 실시예들에 따른, 생물학 및 화학 시편들의 신속한 모바일 분석을 위해 이용될 수 있는 장치의 블록도 표현이다.

도 2ab는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스 및 기기의 블록도이다.

도 2b는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스를 도시한다.

도 3aa는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스의 픽셀의 행을 도시한다.

도 3ab는 일부 실시예에 따른 픽셀 행의 샘플 우물로의 여기 에너지 결합 및 센서를 향해 지향되는 각각의 샘플 우물로부터의 방출 에너지를 도시한다.

도 3b는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스 및 여기 소스를 도시한다.

도 4aa는 일부 실시예에 따른 도파관에 대한 여기 소스의 예지 결합을 도시한다.

도 4ab는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스를 여기 소스에 결합하기 위한 격자 커플러를 도시한다.

도 4b는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스 및 여기 소스를 도시한다.

도 4ca는 일부 실시예에 따른 예시적인 여기 결합 영역을 도시한다.

도 4cb는 도 4ca에 도시된 여기 결합 영역에 대한 광 강도의 시뮬레이션을 도시한다.

도 4cc는 일부 실시예에 따른 격자 커플러 및 도파관을 도시한다.

도 4d는 다른 도파관 구성에 대한 만곡부 반경의 함수로서의 손실을 나타낸다.

도 4e는 일부 실시예에 따른 스타 커플러를 도시한다.

도 4f는 일부 실시예에 따른, 2개의 격자 커플러로부터의 입력 광을 결합하기 위한 스타 커플러를 도시한다.

도 4g는 일부 실시예에 따른 MMI 스플리터의 구성을 나타낸다.

- 도 4h은 MMI 스피리터를 통한 광 강도의 시뮬레이션을 나타낸다.
- 도 4ia는 일부 실시예에 따른 격자 커플러를 나타낸다.
- 도 4ib 및 4ic는 일부 실시예에 따른 격자 커플러를 도시한다.
- 도 5a은 일 실시예에 따른, 통합 디바이스의 픽셀 영역에 형성된 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5b는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물에 입사되는 여기 에너지를 도시한다.
- 도 5c은 일부 실시예들에 따른, 제로-모드 도파관으로서 형성되는 샘플 우물을 따른 여기 에너지의 감쇠를 예시한다.
- 도 5d는 일부 실시예들에서 샘플 우물과 관련된 여기 영역에서 여기 에너지를 증가시키는, 디봇을 포함하는 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5e는 일 실시예에 따른, 디봇이 있고 없는 샘플 우물들에 대한 여기 강도들을 비교한다.
- 도 5fa는 일부 실시예들에 따른, 돌출부(protrusion)에 형성된 샘플 우물 및 디봇을 도시한다.
- 도 5fb는 일부 실시예에 따른 샘플 우물 및 디봇을 도시한다.
- 도 5ga는 일부 실시예들에 따른, 테이퍼된 측벽들을 가진 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5gb는 일부 실시예들에 따른, 만곡된 측벽들을 가진 샘플 우물 및 보다 작은 가로 치수를 가진 디봇을 도시한다.
- 도 5gc 및 5gd는 표면 플라즈몬 구조물들로부터 형성된 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5ge는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물의 측벽들을 따라 형성된 여기-에너지-향상 구조물을 포함하는 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5gf는 일부 실시예들에 따른, 다층 스택에 형성된 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5h는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물의 표면들에 형성된 표면 코팅을 예시한다.
- 도 5ia 내지 도 5ie는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물을 형성하는 리프트오프 프로세스와 관련된 구조물들을 도시한다.
- 도 5if는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물을 형성하는 대안적인 리프트오프 프로세스와 관련된 구조물을 도시한다.
- 도 5ja 내지 도 5jd는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물을 형성하는 직접 에칭 프로세스와 관련된 구조물들을 도시한다.
- 도 5k은 일부 실시예들에 따른, 리프트오프 프로세스 또는 직접 에칭 프로세스를 이용하여 다수의 층들에 형성될 수 있는 샘플 우물을 도시한다.
- 도 5l는 일부 실시예들에 따른, 디봇을 형성하기 위해 이용될 수 있는 에칭 프로세스와 관련된 구조물을 도시한다.
- 도 5ma 내지 도 5mc는 일부 실시예들에 따른, 디봇을 형성하는 대안적인 프로세스와 관련된 구조물들을 도시한다.
- 도 5na 내지 도 5nd는 일부 실시예들에 따른, 피착체 및 부동태화(passivating) 층들을 퇴적하기 위한 프로세스와 관련된 구조물들을 도시한다.
- 도 5o는 일부 실시예들에 따른, 샘플 우물 내에 중심에 피착체를 퇴적하기 위한 프로세스와 관련된 구조물을 도시한다.
- 도 5p은 일부 실시예에 따른, 디봇을 갖는 샘플 우물을 도시한다.
- 도 6aa는 일부 실시예에 따른, 샘플 우물에 결합된 도파관으로부터의 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6ab는 일부 실시예에 따른, 샘플 우물에 결합된 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.

- 도 6ba, 6bb 및 6bc는 일부 실시예에 따른 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6ca는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6cb는 일부 실시예에 따른 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6cc는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6cd는 일부 실시예에 따른 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6d는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 나타낸다.
- 도 6e는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스에서 전파하는 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6fa, 6fb 및 6fc는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스에서 전파하는 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6fd는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스에서 전파하는 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6ga는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스를 나타낸다.
- 도 6gb는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스에서 전파하는 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6gc는 일부 실시예에 따른, 마이크로 공동을 갖는 통합 디바이스에서 전파하는 여기 방사선의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 6ha 및 6hb는 일부 실시예에 따른 테이퍼형 도파관을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6ia 및 6ib는 일부 실시예에 따른 테이퍼형 도파관을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6j는 테이퍼 길이의 함수로서의 손실의 플롯을 나타낸다.
- 도 6ka는 일부 실시예에 따른 샘플 우물 덩을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6kb 및 6kc는 일부 실시예에 따른 샘플 우물 덩을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6l는 일부 실시예에 따른, 통합 디바이스의 샘플 우물 어레이를 도시한다.
- 도 6m은 일부 실시예에 따른, 가변 치수를 갖는 도파관을 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 6n는 일부 실시예에 따른, 가변 치수를 갖는 도파관을 갖는 통합 디바이스를 나타낸다.
- 도 7aa, 7ab 및 7ac는 일부 실시예에 따른, 통합 디바이스의 샘플 우물로부터 방출 에너지를 결합하기 위한 컵 포넛트를 나타낸다.
- 도 7ba는 샘플 우물로부터의 방출 에너지의 시뮬레이션을 도시한다.
- 도 7bb는 샘플 우물로부터의 소정 각도에서의 방출 에너지의 플롯을 도시한다.
- 도 7c은 파장의 함수로서의 흡수율 및 반사율의 플롯을 나타낸다.
- 도 7da 및 7db는 일부 실시예에 따른 편광 필터를 도시한다.
- 도 7e는 일부 실시예에 따른 파장 필터를 도시한다.
- 도 7f은 파장의 함수로서의 투과율을 도시한다.
- 도 7g은 일부 실시예에 따른 다중 파장 필터를 나타낸다.
- 도 7h은 파장의 함수로서의 투과율을 도시한다.
- 도 7ia 및 7ib는 일부 실시예에 따른 시간 빈을 갖는 센서를 도시한다.
- 도 8aa는 일부 실시예에 따른 광 펄스를 제공하기 위한 예시적인 시스템을 도시한다.

- 도 8ab는 시간의 함수로서의 광 강도의 플롯을 도시한다.
- 도 8b는 시간의 함수로서의 캐리어 밀도의 플롯을 도시한다.
- 도 8c는 일부 실시예에 따른 광 출력을 형성하기 위한 맞춤형 전기 신호를 도시한다.
- 도 8d는 일부 실시예에 따른 여기 소스으로부터의 광 출력을 도시한다.
- 도 8e는 일부 실시예에 따른 여기 소스으로부터의 광 출력을 도시한다.
- 도 8f는 일부 실시예에 따른 레이저 다이오드의 성능을 도시한다.
- 도 8ga는 일부 실시예에 따른 전송 라인 펄서를 도시한다.
- 도 8gb는 일부 실시예에 따른, 전송 라인 펄서로부터 얻어진 광 펄스를 도시한다.
- 도 8h는 일부 실시예에 따른 광 펄스를 얻기 위한 회로를 도시한다.
- 도 8i는 일부 실시예에 따른 광 펄스를 얻기 위한 회로를 도시한다.
- 도 8ja는 일부 실시예에 따른 광 펄스를 얻기 위한 회로를 도시한다.
- 도 8jb는 도 8ja에 도시된 회로로부터의 전기 신호를 도시한다.
- 도 8ka는 일부 실시예에 따른 광 펄스를 얻기 위한 회로를 도시한다.
- 도 8kb는 도 8ka에 도시된 회로로부터의 전기 신호를 도시한다.
- 도 8la는 일부 실시예에 따른 광원을 결합하기 위한 배열을 나타낸다.
- 도 8lb는 도 8ka에 도시된 회로의 성능의 플롯을 도시한다.
- 도 9a는 일부 실시예에 따른 여기 소스 모듈 및 베이스 기기를 도시한다.
- 도 9b는 일부 실시예에 따른 여기 소스 모듈 및 베이스 기기를 도시한다.
- 도 9c는 일부 실시예에 따른 여기 소스를 통합 디바이스에 정렬하기 위한 광학 컴포넌트를 도시한다.
- 도 9d는 일부 실시예에 따른 여기 소스 모듈 및 베이스 기기를 도시한다.
- 도 9e 내지 9k는 일부 실시예에 따른 여기 소스 모듈 및 베이스 기기를 도시한다.
- 도 9l 내지 9s는 일부 실시예에 따른, 통합 디바이스에 대한 여기 소스의 수동 정렬을 위한 컴포넌트를 나타낸다.
- 도 9t는 일부 실시예에 따른 모니터링 센서를 도시한다.
- 도 9u는 일부 실시예에 따른 모니터링 센서를 갖는 통합 디바이스를 도시한다.
- 도 9v는 일부 실시예에 따른, 통합 디바이스의 도파관 및 모니터링 센서의 배열을 도시한다.
- 도 9w는 일부 실시예에 따른 통합 디바이스의 모니터링 센서를 도시한다.
- 도 9x는 일부 실시예에 따른 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합하기 위한 광학 컴포넌트를 도시한다.
- 도 9ya는 일부 실시예에 따른, 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합하기 위한 컴포넌트를 도시한다.
- 도 9yb는 일부 실시예에 따른, 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합하기 위한 컴포넌트를 도시한다.
- 도 9yc는 일부 실시예에 따른, 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합하기 위한 컴포넌트를 도시한다.
- 도 10a은 표적 체적, 폴리머라제 복합체, 표적 핵산, 상보적 가닥 및 프라이머, 및 고정을 위한 링커를 나타내는 핵산 서열 분석을 위한 다양한 컴포넌트를 포함하는 샘플 우물의 개략도이다.
- 도 10b는 서열 분석 반응의 4개 단계: (A) 발광 표지된 뉴클레오티드의 통합 전; (B) 제1 통합 이벤트; (C) 제1 및 제2 통합 이벤트 사이의 기간; (D) 제2의 통합 이벤트에 대한 핵산 서열 분석의 예시적인 실험을 (A)-(D) 단계 동안의 원시 및 처리된 데이터의 대응하는 예와 함께 도시한다.
- 도 10c은 (a) Al₂O₃ 퇴적, (b) PEG-포스포네이트 부동태화, (c) 비오틴/PEG-실란화, (d) 복합체 로딩 및 (e) 서

- 열 분석 반응 개시의 단계들을 포함하는 표면 준비를 위한 예시적인 프로세스를 나타낸다.
- 도 10d는 일부 실시예에 따른 측정을 수행하기 위한 개략도를 도시한다.
- 도 10e는 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 도시한다.
- 도 10f은 일부 실시예에 따른, 시간의 함수로서 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10g은 일부 실시예에 따른 시간 빈에 걸친 마커에 대한 신호 프로파일을 도시한다.
- 도 10h은 일부 실시예에 따른, 시간의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10i는 일부 실시예에 따른, 시간 빈에 걸친 마커에 대한 신호 프로파일을 도시한다.
- 도 10j은 일부 실시예에 따른 측정을 수행하기 위한 개략도를 도시한다.
- 도 10k은 일부 실시예에 따른, 방출 파장의 함수로서의 수명의 플롯이다.
- 도 10l는 일부 실시예에 따른, 파장의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10m은 일부 실시예에 따른, 시간의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10n는 일부 실시예에 따른 다수의 센서에 대한 시간 빈에 걸친 마커에 대한 신호 프로파일을 도시한다.
- 도 10o는 일부 실시예에 따른, 시간의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10p은 일부 실시예에 따른 다수의 센서에 대한 시간 빈에 걸친 마커에 대한 신호 프로파일을 도시한다.
- 도 10q은 일부 실시예에 따른, 측정을 수행하기 위한 개략도를 도시한다.
- 도 10r은 일부 실시예에 따른, 파장의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10s는 일부 실시예에 따른, 시간의 함수로서의 광 신호의 플롯을 나타낸다.
- 도 10t은 일부 실시예에 따른 다수의 센서에 대한 시간 빈에 걸친 마커에 대한 신호 프로파일을 도시한다.
- 도 11a은 일부 실시예에 따른 샘플 우물을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11b는 일부 실시예에 따른 샘플 우물을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11c은 일부 실시예에 따른 샘플 우물을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11da는 일부 실시예에 따른 샘플 우물을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11db는 일부 실시예에 따른 샘플 우물을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11e는 일부 실시예에 따른 딥을 갖는 샘플 우물 층을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11f은 일부 실시예에 따른 딥을 갖는 샘플 우물 층을 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11g은 일부 실시예에 따른 동심원 격자를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11h은 일부 실시예에 따른 동심원 격자를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11i는 일부 실시예에 따른 동심원 격자를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11j은 일부 실시예에 따른 예시적인 마이크로 공동 설계를 도시한다.
- 도 11k은 일부 실시예에 따른, 굴절 광학계를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11l는 일부 실시예에 따른, 굴절 광학을 제조하는 상이한 단계의 이미지를 도시한다.
- 도 11m은 일부 실시예에 따른 굴절 광학계를 도시한다.
- 도 11n는 일부 실시예에 따른 굴절 광학계를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11o는 일부 실시예에 따른 굴절 광학계를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11p은 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 도시한다.
- 도 11q은 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 도시한다.

- 도 11r은 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 도시한다.
- 도 11s는 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11t은 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11u은 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 제조하는 방법을 도시한다.
- 도 11v는 일부 실시예에 따른 프레넬 렌즈를 제조하는 방법을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명자들은 단일 분자 또는 입자의 검출 및 정량(quantitation)을 수행하기 위한 콤팩트한 고속 장치가 생물학 및/또는 화학 샘플들의 복잡한 정량 측정들을 수행하는 비용을 감소시키고 생화학 기술적 발견들의 속도를 빠르게 발전시킬 수 있다는 것을 인식하고 이해하였다. 또한, 쉽게 운반 가능한 비용 효과적인 디바이스는 발전된 세계에서 생물학적 검정이 수행되는 방법을 변형시킬 수 있을 뿐만 아니라 개발 도상국 지역의 사람들에게, 처음으로, 그들의 건강과 복지를 극적으로 개선할 수 있는 필수적인 진단 검사들에의 접근을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 개시되는 실시예는 가정의 개인에 의해 또는 개발 도상국의 원격 클리닉의 의사에 의해 사용될 수 있는 혈액 오줌 및/또는 침의 진단 테스트에 사용될 수 있다.
- [0050] 다수의 픽셀(예를 들어, 수백, 수천, 수백만 또는 그 이상)을 갖는 픽셀화된 센서 디바이스는 복수의 개별적인 분자 또는 입자를 병렬로 검출할 수 있게 한다. 분자는 제한이 아니라 예로서 단백질 및/또는 DNA일 수 있다. 또한, 초당 100 프레임이 넘는 데이터를 획득할 수 있는 고속 디바이스는 분석중인 샘플 내에서 시간 경과에 따라 발생하는 동적 프로세스 또는 변경을 검출하고 분석하게 할 수 있다.
- [0051] 본 발명자들은 바이오 분석 장비가 더 소형화되는 것을 방해하는 하나의 장애물은 센서에서 바람직하지 않은 검출 이벤트를 유발하는 것으로부터 여기 광을 필터링해야 하는 것이라는 것을 인식하고 이해하였다. 원하는 신호광(발광)을 전송하고 여기 광을 충분히 차단하는 데 사용되는 광학 필터는 두껍고 크며 비싸며, 광의 입사각의 변화에 약하여 소형화를 방해할 수 있다. 그러나, 본 발명자들은 펄스 여기 소스를 사용하는 것이 그러한 필터링의 필요성을 감소시키거나, 경우에 따라서는 그러한 필터의 필요성을 완전히 제거할 수 있음을 인식하고 이해하였다. 여기 광 펄스에 대해 광자가 검출되는 시간을 결정할 수 있는 센서를 사용함으로써, 신호 광은 수신된 광의 스펙트럼보다는 광자가 수신되는 시간에 기초하여 여기 광으로부터 분리될 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서는 큰 광학 필터의 필요성이 감소 및/또는 제거된다.
- [0052] 본 발명자들은 발광 수명 측정이 또한 샘플에 존재하는 분자를 식별하는 데 사용될 수 있음을 인식하고 이해하였다. 광자가 검출되는 때를 검출할 수 있는 광 센서는 많은 이벤트로부터 수집된 통계를 사용하여 여기 광에 의해 여기되는 분자의 발광 수명을 측정할 수 있다. 일부 실시예에서, 발광 수명 측정은 발광의 스펙트럼 측정에 부가하여 이루어질 수 있다. 대안적으로, 발광의 스펙트럼 측정은 샘플 분자를 식별하는 데 있어서 완전히 생략될 수 있다. 발광 수명 측정은 펄스 여기 소스를 사용하여 수행할 수 있다. 또한, 발광 수명 측정은 센서를 포함하는 통합 디바이스 또는 광원이 통합 디바이스로부터 분리된 시스템에 위치하는 디바이스를 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0053] 본 발명자들은 또한 생물학적 샘플로부터 방출된 발광 광을 측정할 수 있는 단일 통합 디바이스에 (나노 개구를 포함할 수 있는) 샘플 우물 및 센서를 통합하는 것이 일회용 생체 분석 통합 디바이스가 형성될 수 있게 하는 디바이스를 생산하는 비용을 줄인다는 것을 인식하고 이해하였다. 베이스 기기와 인터페이스하는 일회용, 단일 사용 통합 디바이스는 샘플 분석을 위한 고가의 생물학 실험실을 필요로 하지 않고 전세계 어느 곳에서나 사용될 수 있다. 따라서, 자동화된 생체 분석은 이전에는 생물학적 샘플의 정량 분석을 수행할 수 없었던 전 세계 지역으로 옮겨 질 수 있다. 예를 들어, 유아용 혈액 검사는 일회용 통합 디바이스에 혈액 샘플을 배치하고, 일회용 통합 디바이스를 소형 휴대용 베이스 기기에 넣고 분석하여 결과를 컴퓨터로 처리하여 사용자가 즉시 검토함으로써 수행될 수 있다. 데이터는 데이터 네트워크를 통해 원격 위치로 전송되어 분석되거나, 후속 임상 분석을 위해 보관될 수 있다.
- [0054] 본 발명자들은 또한 일회용 단일 사용 디바이스가 통합 디바이스 상에 광원을 포함하지 않음으로써 더 간단하고 저렴한 비용으로 제조될 수 있음을 인식하고 이해하였다. 대신에, 광원은 샘플을 분석하기 위해 일회용 통합 디바이스와 인터페이스하는 시스템에 통합된 재사용 가능한 컴포넌트를 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명자들은 또한 샘플이 복수의 상이한 유형의 발광성 마커로 태깅될 때, 발광성 마커의 임의의 적합한 특성

이 통합 디바이스의 특정 픽셀에 존재하는 마커의 유형을 식별하는 데 이용될 수 있음을 인지하고 인식하였다. 예를 들어, 마커들에 의해 방출되는 발광의 특성 및/또는 여기 흡수의 특성이 마커들을 식별하는 데 이용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 발광의 방출 에너지(광의 파장에 직접 관련됨)는 제1 유형의 마커를 제2 유형의 마커와 구별하는 데 이용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 발광 수명 측정들도 특정 픽셀에 존재하는 마커의 유형을 식별하는 데 이용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 발광 수명 측정들은 수명 정보를 얻기에 충분한 분해능으로 광자가 검출되는 시간을 구별할 수 있는 센서를 사용하여 펄스 여기 소스로 이루어질 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상이한 유형의 마커들에 의해 흡수된 여기 광의 에너지는 특정 픽셀에 존재하는 마커의 유형을 식별하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 제1 마커는 제1 파장의 광을 흡수할 수 있지만, 제2 파장의 광은 균등하게 흡수하지는 않을 수 있고, 한편 제2 마커는 제2 파장의 광을 흡수할 수 있지만 제1 파장의 광은 균등하게 흡수하지 않을 수 있다. 이러한 방식으로, 각각 상이한 여기 에너지를 갖는 둘 이상의 여기 광원이 인터리브 방식으로 샘플을 조명하는 데 이용될 수 있는 경우, 마커들의 흡수 에너지는 어떤 유형의 마커가 샘플에 존재하는지를 식별하는 데 이용될 수 있다. 상이한 마커들은 또한 상이한 발광 강도들을 가질 수 있다. 따라서, 발광의 검출된 강도도 특정 픽셀에 존재하는 마커의 유형을 식별하는 데 이용될 수 있다.

[0056] 본 발명자들에 의해 고려되는 디바이스의 응용의 하나의 비제한적인 예는 복수의 아미노산을 갖는 핵산 또는 폴리펩타이드(예를 들어, 단백질)와 같은 생체 분자의 서열 분석을 수행할 수 있는 디바이스이다. 이러한 디바이스를 사용하여 수행될 수 있는 진단 테스트들은 피험체의 생물학적 샘플에서 세포가 없는 데옥시리보핵산 분자들 또는 발현 산물들의 서열 분석과 같은 피험체의 생물학적 샘플 내의 핵산 분자의 서열을 분석하는 것을 포함한다.

[0057] 본 출원은 핵산 분자들과 같은, 생체 분자들 또는 그의 서브유닛들을 검출하기 위한 디바이스들, 시스템들 및 방법들을 제공한다. 그러한 검출은 서열 분석을 포함할 수 있다. 피험체로부터 획득된 생물학적 샘플로부터 생물학적 샘플이 추출될 수 있다. 생물학적 샘플은 호흡, 타액, 소변 또는 혈액(예를 들어, 전혈 또는 혈장)과 같은, 피험체의 체액 또는 조직으로부터 추출될 수 있다. 피험체는 질병(예를 들어, 암)과 같은 건강 조건을 갖는 것으로 의심될 수 있다. 일부 예들에서, 피험체의 체액 또는 조직으로부터 하나 이상의 핵산 분자가 추출된다. 하나 이상의 핵산 분자는 피험체의 조직의 일부와 같은, 피험체로부터 획득된, 또는 전혈과 같은, 피험체의 세포 유리 체액으로부터 획득된 하나 이상의 세포로부터 추출될 수 있다.

[0058] 서열 분석은 템플릿 생체 분자(예를 들어, 핵산 분자)와 상보적인 또는 유사한 또 다른 생체 분자를 합성하는 것에 그 템플릿 생체 분자의 개개의 서브유닛들을 결정하는 것을 포함할 수 있고, 이는 예를 들어 템플릿 핵산 분자와 상보적인 핵산 분자를 합성하고 시간이 지남에 따라 뉴클레오티드들의 통합을 식별하는 것(예로서, 합성에 의한 서열 분석)에 의해 이루어진다. 대안으로서, 서열 분석은 생체 분자의 개개의 서브유닛들의 직접 식별을 포함할 수 있다.

[0059] 서열 분석 중에, 생체 분자의 개개의 서브유닛들을 나타내는 신호들이 메모리에 수집되고 생체 분자의 서열을 결정하기 위해 실시간으로 또는 나중 시점에 처리될 수 있다. 이러한 처리는 개개의 서브유닛들의 식별을 가능하게 하는 참조 신호들과의 신호들의 비교를 포함할 수 있고, 이는 일부 경우에 판독들을 야기한다. 판독들은, 예를 들어, 염색체 또는 게놈 영역 또는 유전자상의 위치에 정렬될 수 있는, 더 큰 서열 또는 영역을 식별하기 위해 이용될 수 있는 충분한 길이(예를 들어, 적어도 약 30, 50, 100 이상의 염기 쌍(base pairs)(bp))의 서열 들일 수 있다.

[0060] 생체 분자들의 개개의 서브유닛들은 마커들을 사용하여 식별될 수 있다. 일부 예들에서, 발광성 마커들이 생체 분자들의 개개의 서브유닛들을 식별하는 데 사용된다. 발광성 마커들(본 명세서에서 "마커들"이라고도 언급됨)은 외인성 또는 내인성 마커들일 수 있다. 외인성 마커들은 발광성 표지를 위한 리포터 및/또는 태그에서 사용되는 외부의 발광성 마커들일 수 있다. 외인성 마커들의 예들은 형광성 분자, 형광단, 형광성 염료, 형광성 염색, 유기 염료, 형광성 단백질, 효소, 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer)(FRET)에 참여하는 종, 효소, 및/또는 양자점들을 포함할 수 있지만 이들에 제한되지 않는다. 이러한 외인성 마커들은 특정 표적 또는 컴포넌트에 특히 결합하는 프로브 또는 관능기(functional group)(예를 들어, 분자, 이온, 및/또는 리간드)에 접합(conjugate)될 수 있다. 외인성 마커를 프로브에 부착하는 것은 외인성 마커의 존재의 검출을 통하여 표적의 식별을 가능하게 한다. 프로브들의 예들은 단백질, 핵산(예를 들어, DNA, RNA) 분자, 지질 및 항체 프로브를 포함할 수 있다. 외인성 마커와 관능기의 조합은, 분자 프로브, 표지된 프로브, 혼성화 프로브, 항체 프로브, 단백질 프로브(예를 들어, 비오틴-결합 프로브), 효소 표지, 형광성 프로브, 형광성 태그, 및/또는 효소 리포터를 포함한, 검출에 사용되는 임의의 적합한 프로브, 태그, 및/또는

표지를 형성할 수 있다.

- [0061] 본 개시는 발광성 마커들에 대해 언급하지만, 다른 유형의 마커들이 본 명세서에 제공된 디바이스들, 시스템들 및 방법들과 함께 사용될 수 있다. 이러한 마커들은 질량 태그 또는 정전기 태그를 포함할 수 있다.
- [0062] 외인성 마커들이 샘플에 부가될 수 있지만, 내인성 마커들이 이미 샘플의 일부일 수 있다. 내인성 마커들은 여기 에너지가 있을 때 발광하거나 "자가형광(autofluoresce)"할 수 있는 존재하는 임의의 발광성 마커를 포함할 수 있다. 내인성 형광단들의 자가형광은 외인성 형광단들의 도입을 요구하지 않고 표지 없는 비침습적 표지(label-free and noninvasive labeling)를 제공할 수 있다. 이러한 내인성 형광단들의 예들은, 제한이 아닌 예로서, 헤모글로빈, 산화 헤모글로빈(oxyhemoglobin), 지질, 콜라겐 및 엘라스틴 교차결합, 환원된 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드(reduced nicotinamide adenine dinucleotide)(NADH), 산화 플라빈(FAD 및 FMN), 리포푸신, 케라틴, 및/또는 포르피린을 포함할 수 있다.
- [0063] 일부 실시예들은 시료에서 단일 분자를 검출하는 것에 의한 진단 검사에 관한 것일 수 있지만, 본 발명자들은 또한 일부 실시예들이 예로서 유전자 또는 폴리펩타이드와 같은 하나 이상의 핵산 세그먼트의 핵산(예로서, DNA, RNA) 서열 분석을 수행하기 위해 단일 분자 검출 능력을 사용할 수 있다는 것을 인식하였다. 핵산 서열 분석은 표적 핵산 분자 내의 뉴클레오타이드의 순서 및 위치의 결정을 가능하게 한다. 핵산 서열 분석 기술은 서열 분석 프로세스에서의 속도, 판독 길이, 및 에러의 정도에서뿐만 아니라 핵산 서열을 결정하는 데 사용되는 방법들에서 다양할 수 있다. 예를 들어, 일부 핵산 서열 분석 방법들은 합성에 의한 서열 분석에 기초하며, 여기서 뉴클레오타이드의 아이덴티티는 뉴클레오타이드가 표적 핵산 분자에 상보적인 핵산의 최근에 합성된 가닥에 통합된 것으로서 결정된다. 합성 방법에 의한 일부 서열 분석은 표적 핵산 분자의 모집단(예로서, 표적 핵산의 복제)의 존재 또는 표적 핵산의 모집단을 얻기 위한 표적 핵산의 증폭 단계를 요구한다.
- [0064] 단일 분자 검출 및/또는 핵산 서열 분석을 수행하기 위한 단순한, 덜 복잡한 장치들에 대한 필요를 인지하고, 본 발명자들은 상이한 분자들을 표지하기 위해, 광학(예를 들어, 발광성) 마커들과 같은, 마커들의 세트들을 이용하여 단일 분자들을 검출하는 기법들을 대해 구상하였다. 태그는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 및 적절한 마커를 포함할 수 있다. 마커들은 단일 분자들에 결합된 동안, 단일 분자들로부터의 방출시에, 또는 단일 분자들에 결합되고 그로부터 방출시에 검출될 수 있다. 일부 예들에서, 마커들은 발광성 태그들이다. 선택된 세트 내의 각각의 발광성 마커는 각각의 분자와 관련된다. 예를 들어, 4개의 마커의 세트가 DNA에 존재하는 핵염기들을 "표지(label)"하는 데 이용될 수 있다 - 세트의 각각의 마커는 태그를 형성하기 위해 상이한 핵염기와 관련되는데, 예를 들어, 제1 마커는 아데닌(A)과 관련되고, 제2 마커는 시토신(C)과 관련되고, 제3 마커는 구아닌(G)과 관련되고, 제4 마커는 티민(T)과 관련된다. 또한, 마커들의 세트 내의 발광성 마커들 각각은 세트의 제1 마커를 세트 내의 다른 마커들과 구별하기 위해 이용될 수 있는 상이한 특성들을 가진다. 이렇게 하여, 각각의 마커는 이러한 특징적인 특성들 중 하나 이상을 이용하여 고유하게 식별된다. 제한이 아닌 예로서, 하나의 마커를 또 다른 마커와 구별하기 위해 이용될 수 있는 마커들의 특성들은 여기에 응답하여 마커에 의해 방출되는 광의 방출 에너지 및/또는 파장, 및/또는 특정 마커를 여기서키는 여기 광의 파장 및/또는 에너지를 포함할 수 있다. 4개의 마커의 세트 중에서 마커를 식별하는 것을 마커와 관련된 핵염기를 고유하게 식별한다.
- [0065] 발광성 마커들은 그들이 방출하는 광의 파장, 그들이 방출하는 광의 시간 특성(예를 들어, 그들의 방출 감쇠 시간 기간들) 및 여기 에너지에 대한 그들의 반응(예로서, 여기 광자의 흡수 확률)이 달라질 수 있다. 따라서, 발광성 마커들은 이들 특성을 검출하는 것에 기초하여 식별되거나 다른 발광성 마커들로부터 구별될 수 있다. 그러한 식별 또는 구별 기법들은 단독으로 또는 임의의 적합한 조합으로 사용될 수 있다.
- [0066] 일부 실시예들에서, 본 명세서에 기술된 통합 광검출기는 형광 수명과 같은 발광 수명을 측정하거나 구별할 수 있다. 수명 측정들은 하나 이상의 마커(예를 들어, 형광 분자)를 여기서시키고, 방출된 발광의 시간 변화를 측정하는 것에 기초한다. 마커가 여기 상태에 도달한 후에 마커가 광자를 방출할 확률은 시간이 지남에 따라 기하급수적으로 감소한다. 확률이 감소하는 속도는 마커의 특성일 수 있으며, 상이한 마커들에 대해 상이할 수 있다. 마커들에 의해 방출되는 광의 시간 특성을 검출하는 것은 마커들을 식별하고 및/또는 마커들을 서로에 대해 구별하는 것을 허용할 수 있다. 시간이 지남에 따라 방출되는 광자의 확률의 감소는 지수 감쇠 함수 $p(t) = e^{-(t/\tau)}$ 로 나타낼 수 있는데, 여기서 $p(t)$ 는 시간 t 에서의 광자 방출의 확률이고, τ 는 마커의 시간 파라미터이다. 시간 파라미터 τ 는 마커가 광자를 방출할 확률이 특정 값일 때 여기 후 시간을 나타낸다. 시간 파라미터 τ 는 그의 흡수 및 방출 스펙트럼 특성들과는 별개일 수 있는 마커의 특성이다. 이러한 시간 파라미터 τ 는 발광 수명, 형광 수명 또는 간단히 마커의 "수명"으로 지칭된다.
- [0067] 도 1a은 상이한 수명들을 가진 2개의 마커에 대해 시간의 함수로서 방출되는 광자의 확률을 나타낸다. 확률 곡

선 B로 나타내어진 마커는 확률 곡선 A로 나타내어진 마커에 대한 방출의 확률보다 더 빠르게 감쇠하는 방출의 확률을 갖는다. 확률 곡선 B로 나타내어진 마커는 확률 곡선 A로 나타내어진 마커보다 짧은 시간 파라미터 τ 또는 수명을 갖는다. 마커들은 일부 실시예들에서 0.1 내지 20ns 범위의 수명을 가질 수 있다. 그러나, 본 명세서에 기술된 기법들은 사용된 마커(들)의 수명에 대해 제한되지 않는다.

[0068] 마커의 수명은 둘 이상의 마커를 구별하는 데 이용될 수 있고, 및/또는 마커(들)를 식별하는 데 이용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상이한 수명들을 갖는 복수의 마커가 여기 소스에 의해 여기되는 수명 측정들이 수행될 수 있다. 예로서, 각각 0.5, 1, 2 및 3나노초의 수명을 갖는 4개의 마커는 선택된 파장(예를 들어, 예로서, 635nm)을 갖는 광을 방출하는 광원에 의해 여기될 수 있다. 마커들은 마커들에 의해 방출된 광의 수명을 측정하는 것에 기초하여 식별되거나 서로 구별될 수 있다.

[0069] 수명 측정들은 절대 강도 값들과는 대조적으로, 시간이 지남에 따라 강도가 어떻게 변화하는지를 비교함으로써 상대 강도 측정들을 사용할 수 있다. 결과적으로, 수명 측정들은 절대 강도 측정들의 어려움을 중 일부를 피할 수 있다. 절대 강도 측정들은 존재하는 마커들의 농도에 의존할 수 있으며 다양한 마커 농도들에 대해 캘리브레이션 단계들이 필요할 수 있다. 대조적으로, 수명 측정들은 마커들의 농도에 민감하지 않을 수 있다.

[0070] 실시예들은 마커 세트 내의 제1 마커를 동일한 세트 내의 다른 마커들과 구별하기 위해 마커 특성들의 임의의 적합한 조합을 사용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들은 마커들을 식별하기 위해 마커들로부터의 방출 광의 타이밍 정보만을 사용할 수 있다. 그러한 실시예들에서, 선택된 마커 세트 내의 각각의 마커는 그 세트 내의 다른 마커들과 상이한 방출 수명을 가지며, 발광성 마커들은 모두 단일 여기 소스로부터의 광에 의해 여기된다. 도 1ba는 4개의 마커가 상이한 평균 방출 수명들(τ)을 나타내는 일 실시예에 따른 4개의 발광성 마커로부터의 방출 타이밍을 도시한다. 마커가 특정 값의 수명을 갖는 것으로 측정되는 확률은 본 명세서에서 마커의 "방출 타이밍"이라고 지칭된다. 제1 발광성 마커로부터의 제1 방출 타이밍(1-101)은 τ_1 에서의 수명을 갖는 피크 확률을 가지며, 제2 발광성 마커로부터의 제2 방출 타이밍(1-102)은 τ_2 에서의 수명을 갖는 피크 확률을 가지며, 제3 발광성 마커로부터의 제3 방출 타이밍(1-103)은 τ_3 에서의 수명을 갖는 피크 확률을 가지며, 제4 발광성 마커로부터의 제4 방출 타이밍(1-104)은 τ_4 에서의 수명을 갖는 피크 확률을 갖는다. 이 실시예에서, 4개의 발광성 마커의 수명 확률 피크들은 $\tau_1 < \tau_2 < \tau_3 < \tau_4$ 의 관계를 만족시키는 임의의 적합한 값들을 가질 수 있다. 도 1ba에 도시된 바와 같이, 4개의 타이밍 방출 그래프는 특정 발광성 마커의 수명의 약간의 변화들로 인해 중첩되거나 중첩되지 않을 수 있다. 이 실시예에서, 4개의 마커들 각각이 여기 소스로부터의 광을 최대로 흡수하는 여기 파장은 실질적으로 동일하지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 상기 마커 세트를 사용하여, 4개의 상이한 분자가 마커 세트로부터의 각각의 마커로 표지될 수 있고, 마커들은 단일 여기 소스를 사용하여 여기될 수 있고, 마커들은 광학계 및 센서들을 사용하여 마커들의 방출 수명을 검출함으로써 서로 구별될 수 있다. 도 1ba는 4개의 상이한 마커를 도시하지만, 임의의 적합한 수의 마커가 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0071] 다른 실시예들은 마커 세트 내의 마커의 아이덴티티를 결정하기 위해 마커 특성들의 임의의 적합한 조합을 사용할 수 있다. 사용될 수 있는 마커 특성들의 예는 여기 파장, 방출 파장, 및 방출 수명을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 마커 특성들의 조합은 위상 공간을 형성하고, 각각의 마커는 이 위상 공간 내의 포인트로서 나타내어질 수 있다. 마커 세트 내의 마커들은 검출 메커니즘이 각각의 마커를 세트 내의 다른 마커들과 구별할 수 있도록 세트 내의 각각의 마커 사이의 "거리"가 충분히 크도록 선택되어야 한다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 마커들의 서브세트가 동일한 방출 파장을 갖지만, 상이한 방출 수명들 및/또는 상이한 여기 파장들을 갖는 마커 세트가 선택될 수 있다. 다른 실시예들에서, 마커들의 서브세트가 동일한 방출 수명을 가지지만, 상이한 방출 파장들 및/또는 상이한 여기 파장들을 갖는 마커 세트가 선택될 수 있다. 다른 실시예들에서, 마커들의 서브세트가 동일한 여기 파장을 갖지만, 상이한 방출 파장들 및/또는 상이한 방출 수명들을 갖는 마커 세트가 선택될 수 있다.

[0072] 제한이 아닌 예로서, 도 1bb는 일 실시예에 따른 4개의 발광성 마커로부터의 방출 스펙트럼을 도시하는 것으로, 이 실시예에서 마커들 중 2개의 마커는 제1 피크 방출 파장을 갖고 다른 2개의 마커는 제2 피크 방출 파장을 갖는다. 제1 발광성 마커로부터의 제1 방출 스펙트럼(1-105)은 λ_1 에서 피크 방출 파장을 가지며, 제2 발광성 마커로부터의 제2 방출 스펙트럼(1-106)도 λ_1 에서 피크 방출 파장을 가지며, 제3 발광성 마커로부터의 제3 방출 스펙트럼(1-107)은 λ_2 에서 피크 방출 파장을 가지며, 제4 발광성 마커로부터의 제4 방출 스펙트럼(1-108)도 λ_2 에서 피크 방출 파장을 갖는다. 이 실시예에서, 4개의 발광성 마커의 방출 피크들은 $\lambda_1 < \lambda_2$ 의 관계를 만족시키는 임의의 적합한 값들을 가질 수 있다. 피크 방출 파장이 둘 이상의 발광성 마커에 대해 동일한 이와 같은 실시예들에서, 동일한 방출 파장을 갖는 마커들의 개별 특성이 상이해야 한다. 예를 들어, λ_1 에서 방출하

는 2개의 마커는 상이한 방출 수명들을 가질 수 있다. 도 1ca는 방출 파장 및 방출 수명이 걸쳐 있는 위상 공간에서의 이러한 상황을 개략적으로 도시한다. 제1 마커는 방출 파장 λ_1 및 방출 수명 τ_1 을 갖고, 제2 마커는 방출 파장 λ_1 및 방출 수명 τ_4 를 갖고, 제3 마커는 방출 파장 λ_2 및 방출 수명 τ_1 을 가지며, 제4 마커는 방출 파장 λ_2 및 방출 수명 τ_4 를 갖는다. 이러한 방식으로, 도 1ca에 도시된 마커 세트 내의 4개의 마커 모두는 서로 구별 가능하다. 이러한 마커 세트를 사용하는 것은 4개의 염료에 대한 흡수 파장들이 동일한 경우에도 4개의 마커를 구별하는 것을 가능하게 한다. 이것은 광발광의 방출 시간뿐만 아니라 방출 파장도 검출할 수 있는 센서를 사용하여 가능하다.

[0073] 제한이 아닌 예로서, 도 1bc는 또 다른 실시예에 따른 4개의 발광성 마커로부터의 흡수 스펙트럼을 도시한다. 이 실시예에서, 마커들 중 2개의 마커는 제1 피크 흡수 파장을 가지며 다른 2개의 마커는 제2 피크 흡수 파장을 갖는다. 제1 발광성 마커에 대한 제1 흡수 스펙트럼(1-109)은 λ_3 에서 피크 흡수 파장을 가지며, 제2 발광성 마커에 대한 제2 흡수 스펙트럼(1-110)은 λ_4 에서 피크 흡수 파장을 가지며, 제3 발광성 마커에 대한 제3 흡수 스펙트럼(1-111)은 λ_3 에서 피크 흡수 파장을 가지며, 제4 발광성 마커에 대한 제4 흡수 스펙트럼(1-112)은 λ_4 에서 피크 흡수 파장을 갖는다. 도 1bc에서 흡수 피크 파장을 공유하는 마커들은 방출 수명과 같은 또 다른 마커 특성을 통해 구별 가능하다. 도 1cb는 흡수 파장 및 방출 수명이 걸쳐 있는 위상 공간에서의 이러한 상황을 개략적으로 도시한다. 제1 마커는 흡수 파장 λ_3 및 방출 수명 τ_1 을 가지며, 제2 마커는 흡수 파장 λ_3 및 방출 수명 τ_4 를 가지며, 제3 마커는 흡수 파장 λ_4 및 방출 수명 τ_1 을 가지며, 제4 마커는 흡수 파장 λ_4 및 방출 수명 τ_4 를 갖는다. 이러한 방식으로, 도 1ca에 도시된 마커 세트 내의 4개의 마커 모두는 서로 구별 가능하다.

[0074] 이러한 마커 세트를 사용하는 것은 4개의 염료에 대한 방출 파장들이 구별 불가능한 경우에도 4개의 마커를 구별하는 것을 가능하게 한다. 이것은 상이한 파장들에서 방출하는 2개의 여기 소스 또는 광발광의 방출 시간을 검출할 수 있는 센서와 관련하여 다수의 파장에서 방출할 수 있는 단일 여기 소스를 사용하여 가능하다. 각각의 검출된 방출 이벤트에 대해 여기 광의 파장이 알려지면, 어느 마커가 존재했는지 결정될 수 있다. 여기 소스(들)는 제1 여기 파장과 제2 여기 파장 사이에 교대할 수 있고, 이는 인터리빙이라고 불린다. 대안적으로, 제1 여기 파장의 2개 이상의 펄스가 사용되고 이어서 제2 여기 파장의 2개 이상의 펄스가 사용될 수 있다.

[0075] 마커들을 구별하기 위해 이용된 여기 소스 또는 여기 파장의 수는 2개로 제한되지 않으며, 일부 실시예들에서는 마커들을 구별하기 위해 3개 이상의 여기 파장 또는 에너지가 사용될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 마커들은 다수의 여기 파장에 응답하여 방출된 광자의 강도 또는 수에 의해 구별될 수 있다. 마커는 특정 여기 파장에 마커를 노출시키는 것에 응답하여 방출된 광자의 수를 검출함으로써 다수의 마커 중에서 구별될 수 있다. 일부 실시예들에서, 마커는 한 번에 다수의 여기 에너지 중 하나로 마커를 조명하고, 다수의 여기 에너지 중에서 마커가 가장 많은 수의 광자를 방출한 여기 에너지를 식별함으로써 구별될 수 있다. 다른 실시예들에서, 상이한 여기 에너지들에 응답하여 마커로부터 방출된 광자의 수가 마커를 식별하는 데 이용될 수 있다. 제2 여기 에너지보다 제1 여기 에너지에 응답하여 광자들을 방출하는 확률이 더 높은 제1 마커가 제1 여기 에너지보다 제2 여기 에너지에 응답하여 광자들을 방출하는 확률이 더 높은 제2 마커와 구별될 수 있다. 이러한 방식으로, 상이한 여기 에너지들에 응답하여 특정 양의 광자를 방출하는 구별 가능한 확률들을 갖는 마커들은 미지의 마커를 상이한 여기 에너지들에 노출시키면서 방사된 광자들을 측정함으로써 식별될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 마커는 다수의 여기 에너지에 노출될 수 있고 마커의 식별은 마커가 임의의 광을 방출했는지 여부 및/또는 방출된 광자의 특정 수를 결정함으로써 달성될 수 있다. 임의의 적합한 수의 여기 에너지 소스가 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상이한 마커들(예를 들어, 4개의 상이한 마커들)을 구별하기 위해 4개의 상이한 여기 에너지가 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상이한 마커들을 구별하기 위해 3개의 상이한 여기 에너지가 사용될 수 있다. 방출 수명 및 방출 스펙트럼을 포함하여, 상이한 여기 에너지들에 응답하여 방출된 광자의 양과 결합하여 마커의 존재를 구별하기 위해 마커의 다른 특성들이 사용될 수 있다.

[0076] 다른 실시예들에서, 어느 마커가 존재하는지를 구별하기 위해 마커 세트 내의 마커들의 3개 이상의 특성이 사용될 수 있다. 도 1d는 마커들의 흡수 파장, 방출 파장 및 방출 수명이 걸쳐 있는 예시적인 위상 공간을 도시한다. 도 1d에서는, 8개의 상이한 마커가 위상 공간에 분포되어 있다. 8개의 마커 중 4개의 마커는 동일한 방출 파장을 가지며, 상이한 4개의 마커는 동일한 흡수 파장을 가지며, 상이한 4개의 마커는 동일한 방출 수명을 갖는다. 그러나, 마커들의 3개의 특성 모두가 고려될 때 마커들 각각은 다른 모든 마커와 구별될 수 있다. 실시예들은 임의의 수의 마커들로 제한되지 않는다. 이 개념은 적어도 이 3개의 마커 특성을 사용하여 서로 구별될 수 있는 임의의 수의 마커를 포함하도록 확장될 수 있다.

[0077] 도면들에 예시되어 있지는 않지만, 다른 실시예들은 흡수 주파수에만 기초해서 발광성 마커의 아이덴티티를 결

정할 수 있다. 이러한 실시예들은 여기 광이 마커 세트 내의 마커들의 흡수 스펙트럼과 매칭하는 특정 파장들로 조정(tune)될 수 있는 경우에 가능하다. 이러한 실시예들에서, 각각의 마커로부터 방출된 광을 유도하고 검출하는 데 이용되는 광학계 및 센서는 방출된 광의 파장을 검출할 수 있을 필요가 없다. 이것은 일부 실시예들에서 유리할 수 있는데 그 이유는 이러한 실시예들에서는 방출 파장의 검출이 요구되지 않기 때문에 광학계 및 센서들의 복잡성이 감소되기 때문이다.

[0078] 위에 설명된 바와 같이, 본 발명자들은 상이한 발광성 마커들을, 그 마커들의 다양한 특성들을 이용하여 서로 구별할 수 있을 필요를 인지하고 인식하였다. 마커의 아이덴티티를 결정하는 데 이용되는 특성들의 유형은 이 분석을 수행하는 데 이용되는 물리적 디바이스에 영향을 준다. 본 출원은 이러한 상이한 실험들을 수행하기 위한 장치, 디바이스, 기기 및 방법들의 몇몇 실시예들을 개시한다.

[0079] 본 발명자들은, 광학계 및 센서를 포함하는 저가의 단일 사용 일회용 통합 디바이스가 샘플을 분석하기 위해 생물학적 샘플을 표지하는 데 사용되는 하나 이상의 마커로부터 방출되는 발광 광의 상이한 특성을 측정하기 위한 여기 소스를 포함하는 기기와 관련하여 사용될 수 있다는 점을 인지하고 이해하였다. 저가의 통합 디바이스를 사용하는 것은 주어진 생체 분석을 수행하는 비용을 감소시킨다. 생물학적 샘플이 통합 디바이스 상에 놓이고, 생체 측정이 완료되면, 폐기될 수 있다. 통합 디바이스는 더 비싼, 다용도 기기와 인터페이스하고, 이는 많은 상이한 일회용 통합 디바이스들과 반복해서 사용될 수 있다. 콤팩트한 휴대 기기와 인터페이스하는 저비용 통합 디바이스는, 샘플들을 분석하기 위해 실험실 전문 지식을 요구하는 고비용 생물학적 연구실들의 제약 없이, 세계 어디에서나 사용될 수 있다. 그러므로, 이전에는 생물학적 샘플들의 정량 분석을 수행할 수 없었던 세계의 지역들에 자동화된 생분석학(automated bioanalytics)을 가져올 수 있다. 예를 들어, 유아들을 위한 혈액 검사들은 일회용 통합 디바이스 상에 혈액 샘플을 배치하고, 분석을 위한 작은, 휴대용 기기 안에 일회용 통합 디바이스를 배치하고, 사용자가 즉각 검토할 수 있도록 기기에 연결되는 컴퓨터에 의해 결과들을 처리하는 것에 의해 수행될 수 있다. 데이터는 또한 분석되기 위해, 그리고/또는 차후의 임상 분석용으로 기록 보관되기 위해 데이터 네트워크를 통하여 원격 위치로 송신될 수 있다. 대안적으로, 기기는 통합 디바이스의 센서들로부터 획득된 데이터를 분석하기 위한 하나 이상의 프로세서를 포함할 수 있다.

[0080] 다양한 실시예들이 이하에서 더 상세히 설명된다.

[0081] I. 시스템 개요

[0082] 시스템은 통합 디바이스 및 통합 디바이스와 인터페이스하도록 구성된 기기를 포함한다. 통합 디바이스는 픽셀 어레이를 포함하며, 픽셀은 샘플 우물 및 적어도 하나의 센서를 포함한다. 통합 디바이스의 표면은 복수의 샘플 우물을 가지며, 샘플 우물은 통합 디바이스의 표면 상에 배치된 시편으로부터 샘플을 수용하도록 구성된다. 시편은 다수의 샘플을 포함할 수 있고, 일부 실시예에서는 상이한 유형의 샘플을 포함할 수 있다. 복수의 샘플 우물은 샘플 우물의 적어도 일부가 시편으로부터 하나의 샘플을 수용하도록 구성되도록 설계될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물 내의 다수의 샘플은 샘플 우물들 사이에 분포되어, 일부 샘플 우물은 하나의 샘플을 포함하고 다른 샘플 우물은 0, 2 또는 그 이상의 샘플을 포함한다. 예를 들어, 시편은 여러 개의 단일 가닥 DNA 템플릿이 포함할 수 있으며, 통합 디바이스 표면의 샘플 우물은 단일 가닥 DNA 템플릿을 수용할 수 있다. 통합 디바이스의 샘플 우물의 적어도 일부는 단일 가닥 DNA 템플릿을 포함할 수 있다. 시편은 샘플 우물에 들어가는 태깅된 dNTP를 포함할 수도 있으며, DNA의 상보적 가닥에 통합됨에 따라 뉴클레오티드를 식별을 가능하게 할 수 있다. 그러한 예에서, "샘플"은 단일 가닥 DNA 및 일반적으로 폴리머라제에 의해 통합된 태깅된 dNTP 양자를 지칭할 수 있다. 일부 실시예에서, 시편은 단일 가닥 DNA 템플릿을 포함할 수 있으며, 태깅된 dNTP는 샘플 우물 내에 DNA의 상보적 가닥 내에 뉴클레오티드가 통합 됨에 따라 샘플 우물에 후속적으로 삽입될 수 있다. 이러한 방식으로, 뉴클레오티드의 통합 타이밍은 태깅된 dNTP가 통합 디바이스의 샘플 우물에 삽입되는 시기에 의해 제어될 수 있다.

[0083] 여기 에너지는 통합 디바이스의 픽셀 어레이로부터 분리된 여기 소스로부터 제공된다. 여기 에너지는 샘플 우물 내의 조명 영역을 조명하기 위해 하나 이상의 픽셀을 향해 통합 디바이스의 요소에 의해 적어도 부분적으로 지향된다. 마커 또는 태그는 조명 영역 내에 위치될 때 및 여기 에너지에 의해 조명되는 것에 응답하여 방출 에너지를 방출할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 여기 소스는 시스템의 기기의 일부이며, 기기 및 통합 디바이스의 컴포넌트는 하나 이상의 픽셀을 향해 여기 에너지를 지향시키도록 구성된다. 다른 실시예에서, 하나 이상의 여기 소스는 통합 디바이스 상에 위치하나 픽셀 어레이와는 별개의 영역에 위치하며, 통합 디바이스의 컴포넌트는 여기 소스 영역으로부터의 여기 에너지를 하나 이상의 픽셀로 지향시키도록 구성된다.

[0084] 샘플에 의해 방출된 방출 에너지는 통합 디바이스의 픽셀 내의 하나 이상의 센서에 의해 검출될 수 있다. 일부

실시예에서, 복수의 센서는 방출 에너지의 공간 분포를 캡처하도록 크기가 조정되고 배열될 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 센서는 샘플의 방출 에너지와 관련된 타이밍 특성(예를 들어, 형광 수명)을 검출하도록 구성될 수 있다. 하나 이상의 센서로부터의 출력 신호는 복수의 마커 중에서 마커를 구별하는 데 사용될 수 있으며, 복수의 마커는 시편 내의 샘플을 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플은 다수의 여기 에너지에 의해 여기될 수 있으며, 다수의 여기 에너지에 응답하여 샘플에 의해 방출된 방출 에너지 및/또는 방출 에너지의 타이밍 특성은 복수의 마커로부터 마커를 구별할 수 있다.

[0085] 시스템(2-100)의 개략도가 도 2aa 및 2ab에 도시되어 있다. 시스템은 기기(2-104)와 인터페이스하는 통합 디바이스(2-102)를 포함한다. 일부 실시예에서, 기기(2-104)는 하나 이상의 여기 소스(2-106)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 여기 소스는 기기(2-104) 및 통합 디바이스(2-102)의 외부에 있을 수 있고, 기기(2-104)는 여기 소스로부터 여기 에너지를 수신하여 이를 통합 디바이스로 지향시키도록 구성될 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스를 수용하여 여기 소스와 정확한 광학 정렬로 유지하기 위한 임의의 적합한 소켓을 사용하여 기기와 인터페이스한다. 여기 소스(2-106)는 통합 디바이스(2-102)에 여기 에너지를 제공하도록 구성될 수 있다. 여기 소스는 도 2ab의 기기 상에 위치하는 것으로 도시되어 있지만, 여기 소스는 일부 예에서 픽셀로부터 분리된 영역에서 통합 디바이스 상에 위치될 수 있다. 도 2ab에 개략적으로 도시된 바와 같이, 통합 디바이스(2-102)는 다수의 픽셀을 가지며, 각각의 픽셀(2-112)은 샘플의 독립적인 분석을 가능하게 할 수 있다. 이러한 픽셀(2-112)은 픽셀이 복수의 픽셀을 여기하는, 픽셀로부터 분리된 소스(2-106)로부터 여기 에너지를 수신하기 때문에 "수동 소스 픽셀"이라고 할 수 있다. 각각의 픽셀(2-112)은 샘플을 유지 및 분석하기 위한 샘플 우물(2-108) 및 여기 소스(2-106)에 의해 제공된 여기 에너지로 샘플을 조명하는 것에 응답하여 샘플에 의해 방출된 방출 에너지를 검출하는 센서(2-110)를 갖는다. 일부 실시예에서, 각각의 센서(2-110)는 다수의 서브센서를 포함할 수 있으며, 각각의 서브센서는 샘플로부터 다른 파장의 방출 에너지를 검출하도록 구성된다.

[0086] 샘플 우물(2-108)에 여기 에너지를 유도하고 결합하기 위한 광학 요소는 통합 디바이스(2-102) 및 장치(2-104) 모두에 위치한다. 그러한 소스 대 우물 요소는 통합 디바이스에 여기 에너지를 결합하기 위해 통합 디바이스(2-102) 상에 배치된 격자 커플러, 각각의 픽셀(2-112)에 여기 에너지를 전달하는 도파관, 및 기기(2-104)로부터 수신된 여기 에너지를 샘플 우물(2-108)로 지향시키기 위한 통합 디바이스 상의 렌즈, 플라즈몬 요소 및 유전체 코팅을 포함할 수 있다. 또한, 통합 디바이스 상에 위치한 광학 요소는 샘플 우물로부터 센서를 향해 방출 에너지를 지향시킨다. 그러한 우물 대 샘플 요소는 방출 에너지를 방사 패턴으로 지향시키는 컴포넌트를 포함할 수 있으며, 방사 패턴은 샘플 우물 내의 샘플에 의해 방출되는 방출 에너지에 의존한다. 샘플 우물(2-108), 여기 소스 대 우물 광학계의 일부 및 샘플 우물 대 센서 광학계는 통합 디바이스(2-102) 내에 위치한다. 여기 소스(2-106) 및 소스 대 우물 컴포넌트의 일부는 기기(2-104) 내에 위치한다. 일부 실시예에서, 단일 컴포넌트가 여기 에너지를 샘플 우물(2-108)에 결합할 뿐만 아니라 샘플 우물(2-108)로부터 센서(2-110)로 방출 에너지를 전달하는 역할도 할 수 있다.

[0087] 도 2ab에 도시된 바와 같이, 통합 디바이스는 복수의 픽셀을 포함하며, 각각의 픽셀(2-112)은 그 자신의 개별 샘플 우물(2-108) 및 센서(2-110)와 관련된다. 복수의 픽셀은 어레이로 배열될 수 있으며, 임의의 적절한 수의 픽셀이 있을 수 있다. 예를 들어, 통합 디바이스(2-102)는 일부 실시예에 따르면 100 내지 1,000 픽셀, 일부 실시예에 따르면 1,000 내지 10,000 픽셀, 일부 실시예에 따르면 10,000 내지 100,000 픽셀, 일부 실시예에 따르면 100,000 내지 1,000,000 픽셀, 일부 실시예에 따르면 1,000,000 내지 10,000,000 픽셀을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, 통합 디바이스(2-102) 상에 더 적거나 많은 픽셀이 있을 수 있다. 통합 디바이스(2-102) 및 기기(2-104)는 큰 픽셀 어레이(예를 들어, 1000 픽셀 초과)와 관련된 데이터를 처리하기 위한 다중 채널, 고속 통신 링크를 포함할 수 있다.

[0088] 여기 소스(2-106)는 적어도 하나의 샘플 우물에 여기 에너지를 전달하도록 배치된 임의의 적절한 소스일 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 여기 소스들의 어레이는 동일한 통합 디바이스 상의 픽셀 어레이에 인접하여 위치한다. 다른 실시예에서, 하나 이상의 여기 소스는 픽셀 어레이가 형성되는 기관에 근접하게 장착된 제2 기관 상에 있다.

[0089] 기기(2-104)는 통합 디바이스 인터페이스(2-114)를 통해 통합 디바이스(2-102)와 인터페이스한다. 통합 디바이스 인터페이스(2-114)는 여기 소스(2-106)로부터 통합 디바이스(2-102)로의 여기 에너지의 결합을 개선하기 위해 통합 디바이스(2-102)를 기기(2-104)에 배치 및/또는 정렬하는 컴포넌트를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스(2-106)는 통합 디바이스(2-102)로 여기 에너지를 전달하도록 결합된 다수의 여기 소스를 포함한다. 다수의 여기 소스는 다수의 여기 에너지 또는 파장을 생성하도록 구성될 수 있다. 통합 디바이스 인터페이스(2-114)는 통합 디바이스 상에 위치한 픽셀의 센서로부터 판독 신호를 수신할 수 있다. 또한, 통합 디바

이스 인터페이스(2-114)는 통합 디바이스를 통합 디바이스 인터페이스(2-114)에 고정시킴으로써 통합 디바이스가 기기에 부착되도록 설계될 수 있다.

[0090] 기기(2-104)는 기기(2-104)의 동작을 제어하기 위한 사용자 인터페이스(2-116)를 포함한다. 사용자 인터페이스(2-116)는 사용자가 기기의 기능을 제어하는 데 사용되는 커맨드 및/또는 설정과 같은 정보를 기기에 입력할 수 있게 하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 사용자 인터페이스(2-116)는 버튼, 스위치, 다이얼 및 음성 커맨드를 위한 마이크روفोन을 포함할 수 있다. 또한, 사용자 인터페이스(2-116)는 사용자로 하여금 통합 디바이스 상의 센서로부터의 판독 신호에 의해 얻어진 적절한 정렬 및/또는 정보와 같은, 기기 및/또는 통합 디바이스의 성능에 대한 피드백을 수신하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 사용자 인터페이스(2-116)는 청각 피드백을 제공하기 위해 스피커를 사용하여 피드백을 제공할 수 있고, 시각 피드백을 제공하기 위해 표시등 및/또는 디스플레이 스크린을 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 기기(2-104)는 컴퓨팅 디바이스(2-120)와 접속하는 데 사용되는 컴퓨터 인터페이스(2-118)를 포함한다. 임의의 적합한 컴퓨터 인터페이스(2-118) 및 컴퓨팅 디바이스(2-120)가 사용될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터 인터페이스(2-118)는 USB 인터페이스 또는 FireWire 인터페이스일 수 있다. 컴퓨팅 디바이스(2-120)는 랩탑 또는 데스크탑 컴퓨터와 같은 임의의 범용 컴퓨터일 수 있다. 컴퓨터 인터페이스(2-118)는 기기(2-104)와 컴퓨팅 디바이스(2-120) 사이의 정보 통신을 용이하게 한다. 기기(2-104)를 제어 및/또는 구성하기 위한 입력 정보는 기기의 컴퓨터 인터페이스(2-118)에 접속된 컴퓨팅 디바이스(2-120)를 통해 제공될 수 있다. 또한, 출력 정보는 컴퓨터 인터페이스(2-118)를 통해 컴퓨팅 디바이스(2-120)에 의해 수신될 수 있다. 이러한 출력 정보는 기기(2-104) 및/또는 통합 디바이스(2-112)의 성능에 대한 피드백 및 센서(2-110)의 판독 신호로부터의 정보를 포함할 수 있다. 기기(2-104)는 또한 센서(2-110)로부터 수신된 데이터를 분석하고/하거나 여기 소스(2-106)에 제어 신호를 전송하는 처리 디바이스(2-122)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 처리 디바이스(2-122)는 범용 프로세서, 특별히 적응된 프로세서(예를 들어, 하나 이상의 마이크로프로세서 또는 마이크로컨트롤러 코어와 같은 중앙 처리 유닛(CPU), FPGA(field-programmable gate array), 주문형 집적 회로(ASIC), 맞춤형 집적 회로, 디지털 신호 프로세서(DSP), 또는 이들의 조합)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 센서(2-110)로부터의 데이터의 처리는 처리 디바이스(2-122) 및 외부 컴퓨팅 디바이스(2-120)에 의해 수행될 수 있다. 다른 실시예에서, 컴퓨팅 디바이스(2-120)는 생략될 수 있고, 센서(2-110)로부터의 데이터 처리는 처리 디바이스(2-122)에 의해서만 수행될 수 있다.

[0091] 픽셀의 열을 나타내는 통합 디바이스(3-102)의 단면 개략도가 도 3aa에 도시되어 있다. 각각의 픽셀(3-112)은 샘플 우물(3-108) 및 센서(3-110)를 포함한다. 센서(3-110)는 샘플 우물(3-112)에 정렬 및 배치될 수 있다. 여기 소스가 통합 디바이스에 결합될 때, 여기 에너지는 하나 이상의 픽셀에 제공된다. 도 3ab는 여기 소스(3-106)를 통합 디바이스(3-102)에 결합하는 것을 개략적으로 도시한다. 여기 소스(3-106)는 통합 디바이스(3-102)에 여기 에너지(3-130)(점선으로 도시됨)를 제공한다. 도 3ab는 여기 에너지 소스(3-106)로부터 픽셀(3-112) 내의 샘플 우물(3-108)로의 여기 에너지의 경로를 도시한다. 통합 디바이스 외부에 위치한 컴포넌트를 사용하여 여기 소스(3-106)를 통합 디바이스에 배치하고 정렬할 수 있다. 이러한 컴포넌트는 렌즈, 거울, 프리즘, 애퍼처, 감쇠기 및/또는 광섬유를 포함하는 광학 컴포넌트를 포함할 수 있다. 하나 이상의 정렬 컴포넌트를 제어할 수 있도록 구성된 추가 기계 컴포넌트가 기기에 포함될 수 있다. 이러한 기계 컴포넌트는 액추에이터, 스테퍼 모터 및/또는 노브를 포함할 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스의 픽셀을 향하여 여기 에너지(3-130)를 지향시키는 컴포넌트를 포함한다. 각각의 픽셀(3-112) 내에서, 여기 에너지는 픽셀과 관련된 샘플 우물(3-108)에 결합된다. 도 3ab는 픽셀의 행에서 각각의 샘플 우물에 결합되는 여기 에너지를 도시하지만, 일부 실시예에서, 여기 에너지는 행 내의 모든 픽셀에 결합되지 않을 수 있다. 일부 실시예에서, 여기 에너지는 통합 디바이스의 픽셀의 행에서 픽셀 또는 샘플 우물의 일부에 결합될 수 있다. 여기 에너지는 샘플 우물 내에 위치한 샘플을 조명할 수 있다. 샘플은 여기 에너지에 의한 조명에 응답하여 여기 상태에 도달할 수 있다. 샘플이 여기 상태에 있을 때, 샘플은 방출 에너지를 방출할 수 있으며, 방출 에너지는 센서에 의해 검출될 수 있다. 도 3ab는 샘플 우물(3-108)로부터 픽셀(3-112)의 센서(3-110)로의 방출 에너지(3-140)의 경로(실선으로 도시됨)를 개략적으로 도시한다. 픽셀(3-112)의 센서(3-110)는 샘플 우물(3-108)로부터 방출 에너지를 검출하도록 구성 및 배치될 수 있다. 일부 실시예에서, 센서(3-110)는 하나 이상의 서브센서를 포함할 수 있다.

[0092] 분석될 샘플은 픽셀(3-112)의 샘플 우물(3-108)에 삽입될 수 있다. 샘플은 생물학적 샘플 또는 화학 샘플과 같은 임의의 다른 적합한 샘플일 수 있다. 샘플은 다수의 분자를 포함할 수 있으며, 샘플 우물은 단일 분자를 분리하도록 구성될 수 있다. 일부 예에서, 샘플 우물의 치수는 샘플 우물 내에 단일 분자를 양호하게 한정하도록 작용하여, 단일 분자에 대해 측정을 수행할 수 있게 한다. 여기 소스(3-106)는 샘플 또는 샘플에 부착되거나 샘플과 달리 관련된 적어도 하나의 발광성 마커를 샘플 우물(3-108) 내의 여기 영역 내에 있는 동안 여기시키도

록 여기 우물(3-108) 내로 여기 에너지를 전달하도록 구성될 수 있다. 다수의 분자의 샘플에서, 발광성 마커의 유형은 분자 유형과 고유하게 연관될 수 있다. 여기 동안 또는 후에, 발광성 마커는 방출 에너지를 방출할 수 있다. 다수의 마커가 사용되면, 그들은 서로 다른 특성 에너지에서 방출할 수 있다. 일부 실시예에서, 다수의 마커는 상이한 특성 수명을 가질 수 있다. 또한, 다수의 마커는 다수의 여기 에너지에 다르게 응답할 수 있다. 샘플의 마커는 여기 응답, 특성 에너지 또는 파장 및/또는 특성 수명으로 식별할 수 있다. 샘플로부터의 방출은 샘플 우물(3-108)로부터 센서(3-110)로 방사될 수 있다.

[0093] 컴포넌트는 센서를 향해 방출 에너지를 집중시킬 수 있으며, 특성 에너지 또는 파장을 갖는 방출 에너지를 부가적으로 또는 대안적으로 공간적으로 분리할 수 있다. 여기 소스(3-106)으로부터 방출된 여기 에너지는 임의의 적절한 방식으로 샘플 우물(3-108)을 향해 지향될 수 있고 샘플 우물(3-108)에 수용된 적어도 하나의 샘플을 여기시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에 따르면, 여기 소스(3-106)는 발광할 수 있는 샘플을 여기시킬 수 있다. 여기 소스는 하나 이상의 여기 에너지를 샘플 우물(3-108)에 제공할 수 있다. 일부 구현에서, 여기 소스(3-106)는 여기에 응답하여 에너지를 발광하거나 방출하고 샘플에 부착되거나 샘플과 관련되는 하나 이상의 마커를 여기시킬 수 있다. 방출된 발광 광 또는 여기로부터 기인한 에너지는 수신된 방출의 강도 및/또는 타이밍을 검출하도록 구성될 수 있는 센서(3-110)로 지향될 수 있다. 발광의 비한정적인 예는 포토루미네스스, 형광 및 인광이다.

[0094] 일부 실시예에서, 통합 디바이스는 방출 에너지를 방출 에너지의 스펙트럼 범위에 의존하는 방사 패턴으로 지향시키는 컴포넌트를 포함할 수 있다. 다수의 서브센서를 포함하는 센서 또는 센서 영역은 방사 패턴에 의존하는 방출 에너지의 공간 분포를 검출할 수 있다. 상이한 방출 에너지 및/또는 스펙트럼 범위를 방출하는 마커는 상이한 방사 패턴을 형성할 수 있다. 센서 또는 센서 영역은 다수의 마커 중에서 마커를 식별하는 데 사용될 수 있는 방출 에너지의 공간 분포에 관한 정보를 검출할 수 있다.

[0095] 방출 에너지 또는 에너지들은 센서에 의해 검출되어 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 전기 신호는 도 2ab에 도시된 기기(2-104)의 통합 디바이스 인터페이스(2-114)와 같은 통합 디바이스 인터페이스를 통해 기기에 접속된 통합 디바이스의 회로 내의 도전성 라인을 따라 전송될 수 있다. 전기 신호는 후속적으로 처리 및/또는 분석될 수 있다. 전기 신호의 처리 또는 분석은 도 2ab에 도시된 컴퓨팅 디바이스(2-120)와 같이 기기(2-104) 상에 또는 기기 밖에 위치하는 적절한 컴퓨팅 디바이스에서 발생할 수 있다.

[0096] 통합 디바이스(2-210)는 도 2b에 도시된 것처럼 나타날 수 있다. 전자, 광학 및 관련 구조가 모두 단일 기관(2-200) 상에 통합될 수 있다. 통합 디바이스는 픽셀 어레이(2-205) 및 통합 전자 회로를 포함할 수 있다. 통합 전자 회로는 픽셀 어레이의 센서 및 신호 처리 회로에 결합된 구동 및 판독 회로(2-215)를 포함할 수 있다. 신호 처리 회로는 아날로그/디지털 변환기(2-217) 및 하나 이상의 필드 프로그래머블 게이트 어레이 및/또는 디지털 신호 프로세서(2-219)를 포함할 수 있다. 일부 실시예는 더 많은 회로 컴포넌트를 가질 수 있고, 일부 실시예는 기관 상에 통합된 더 적은 회로 컴포넌트를 가질 수 있다. 통합 디바이스의 컴포넌트는 도 2b에서 단일 레벨로 도시되어 있지만, 컴포넌트는 기관(2-200) 상에 다중 레벨로 제조될 수 있다.

[0097] 일부 실시예에서, 하나 이상의 여기 소스로부터 샘플 우물로 여기 에너지를 안내하고 결합시키기 위해 배열된 통합 디바이스 상에 위치한 광학 요소(미도시)가 있을 수 있다. 이러한 소스 대 우물 요소는 플라즈몬 구조 및 샘플 우물에 인접하게 위치한 다른 마이크로 제조 구조를 포함할 수 있다. 또한, 일부 실시예에서, 샘플 우물로부터 대응 센서로 방출 에너지를 안내하도록 구성된 광학 요소가 통합 디바이스 상에 위치될 수 있다. 그러한 우물 대 샘플 요소는 플라즈몬 구조 및 샘플 우물에 인접하여 위치한 다른 마이크로 제조 구조를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 단일 컴포넌트가 여기 에너지를 샘플 우물에 결합하는 것은 물론, 샘플 우물로부터의 방출 에너지를 대응하는 센서로 전달하는 역할을 할 수 있다.

[0098] 일부 구현에서, 통합 디바이스는 샘플 우물에서 샘플을 여기하기 위해 사용되는 2개 이상의 유형의 여기 소스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 샘플을 여기하기 위해 다수의 여기 에너지 또는 파장을 생성하도록 구성된 다수의 여기 소스가 있을 수 있다. 일부 실시예에서, 단일 여기 소스는 샘플 우물 내의 샘플을 여기하기 위해 사용되는 다수의 파장을 방출하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 통합 디바이스의 픽셀 내의 각각의 센서는 샘플로부터 상이한 방출 에너지 특성을 검출하도록 구성된 다수의 서브센서를 포함할 수 있다.

[0099] 동작시, 샘플 우물 내의 샘플의 병렬 분석은 여기 소스를 사용하여 우물 내의 샘플을 여기하고 센서로 샘플 방출로부터의 신호를 검출함으로써 수행된다. 샘플로부터의 방출 에너지는 대응하는 센서에 의해 검출되어 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 결과 신호 또는 신호들은 일부 실시예에서 통합 디바이스에서 처리되거나 처리 디바이스 및/또는 컴퓨팅 디바이스에 의한 처리를 위해 기기로 전송될 수 있다. 샘플 우물로부터의

신호는 다른 픽셀과 관련된 신호와 독립적으로 수신되고 처리될 수 있다.

[0100] 여기 소스가 샘플 우물에 여기 에너지를 전달할 때, 우물 내의 적어도 하나의 샘플이 발광할 수 있고, 결과적인 방출은 센서에 의해 검출될 수 있다. 본원에서 사용되는 "샘플이 발광할 수 있다" 또는 "샘플이 방사선을 방출할 수 있다" 또는 "샘플로부터의 방출"이라는 표현은 발광성 태그, 마커 또는 리포터, 샘플 자체, 또는 샘플과 관련된 반응물이 방출된 방사선을 생성할 수 있다는 것을 의미한다.

[0101] 일부 실시예에서, 샘플은 하나 이상의 마커로 표지될 수 있으며, 마커와 관련된 방출은 기기에 의해 식별 가능하다. 예를 들어, 센서는 특정 마커로부터의 방출 에너지에 의존하는 수명을 식별하는 데 사용될 수 있는 전기 신호를 형성하기 위해 방출 에너지로부터 광자를 전자로 변환하도록 구성될 수 있다. 샘플을 표지하기 위해 수명이 다른 마커를 사용함으로써, 센서에 의해 검출된 결과 전기 신호에 기초하여 특정 샘플이 식별될 수 있다. 일부 실시예에서, 통합 디바이스의 컴포넌트는 샘플 우물로부터의 방출에 영향을 주어 방출 파장에 의존하는 공간 방출 분포 패턴을 생성할 수 있다. 샘플 우물에 대한 대응하는 센서는 샘플 우물로부터의 공간 분포 패턴을 검출하고 이하 더 상세히 설명되는 바와 같이 상이한 방출 파장을 구별하는 신호를 생성하도록 구성될 수 있다.

[0102] II. 통합 디바이스

[0103] 통합 디바이스는 외부 여기 에너지 소스로부터 여기 에너지를 수신하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 디바이스의 영역은 통합 디바이스 외부에 위치한 여기 에너지 소스에 결합하는 데 사용될 수 있다. 통합 디바이스의 컴포넌트는 여기 소스 결합 영역으로부터 여기 에너지를 적어도 하나의 픽셀로 유도할 수 있다. 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 도파관은 샘플 우물을 갖는 적어도 하나의 픽셀에 여기 에너지를 전달하도록 구성될 수 있다. 샘플 우물 내에 위치한 샘플은 여기 에너지로 조사되는 것에 응답하여 방출 에너지를 방출할 수 있다. 픽셀내에 위치한 하나 이상의 센서는 방출 에너지를 수신하도록 구성된다.

[0104] 도 3b에 도시된 일부 실시예에 따른 통합 디바이스(3-200)의 컴포넌트 및/또는 층은 하나의 디바이스에 통합된 샘플 우물(3-203), 도파관(3-220) 및 센서(3-275)를 포함한다. 샘플 우물(3-203)은 통합 디바이스(3-200)의 샘플 우물 층(3-201)에 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 샘플 우물 층(3-201)은 금속일 수 있다. 샘플 우물(3-203)은 샘플 우물의 단면 치수를 나타낼 수 있는 치수 D_v 를 가질 수 있다. 샘플 우물(3-203)은 나노 개구로 작용할 수 있으며, 샘플 우물(3-203) 내의 샘플의 여기 강도를 증가시키는 필드 향상 효과를 생성하는 하나 이상의 하위 파장 치수를 가질 수 있다. 도파관(3-220)은 디바이스(3-200) 밖에 위치한 여기 소스(3-230)로부터 샘플 우물(3-203)로 여기 에너지를 전달하도록 구성된다. 도파관(3-220)은 샘플 우물 층(3-201)과 센서(3-275) 사이의 층에 형성될 수 있다. 통합 디바이스(3-200)의 설계는 센서(3-275)가 샘플 우물(3-203) 내의 샘플로부터 방출된 발광을 수집할 수 있게 한다. 시간의 적어도 일부에서, 샘플은 여기 에너지를 흡수하고, 방출 에너지 또는 발광이라고 하는 여기 에너지보다 적은 에너지의 광자를 방출한다.

[0105] 통합 디바이스(3-200) 상에 샘플 우물(3-203) 및 센서(3-275)를 갖는 것은 광이 샘플 우물(3-203)에서 센서(3-215)로 이동하는 광학 거리를 줄일 수 있다. 통합 디바이스(3-200) 또는 디바이스 내의 컴포넌트의 치수는 특정 광학 거리에 맞게 구성될 수 있다. 디바이스의 컴포넌트 및/또는 하나 이상의 층의 재료의 광학 특성은 샘플 우물과 센서 사이의 광학 거리를 결정할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 층의 두께는 픽셀 내의 샘플 우물과 센서 사이의 광학 거리를 결정할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 통합 디바이스(3-200)의 하나 이상의 층을 형성하는 재료의 굴절률은 픽셀 내의 샘플 우물(3-203)과 센서(3-275) 사이의 광학 거리를 결정할 수 있다. 픽셀 내의 샘플 우물과 센서 사이의 이러한 광학 거리는 1 mm 미만, 100 마이크로미터 미만, 25 마이크로미터 미만 및/또는 10 마이크로미터 미만일 수 있다. 도파관(3-220)으로부터 샘플 우물(3-203)로의 여기 에너지의 결합을 향상시키기 위해 샘플 우물 층(3-201)과 도파관 층(3-220) 사이에 하나 이상의 층이 존재할 수 있다. 도 3b에 도시된 통합 디바이스(3-200)는 단일 층(3-210)만을 도시하지만, 다수의 층이 샘플 우물(3-203)과 도파관(3-220) 사이에 형성될 수 있다. 층(3-210)은 도파관(3-220)으로부터 샘플 우물(3-203)로의 여기 에너지의 결합을 향상시키기 위한 광학 특성을 갖도록 형성될 수 있다. 층(3-210)은 여기 에너지의 산란 및/또는 흡수를 감소시키고/시키거나 샘플 우물(3-203) 내의 샘플로부터의 발광을 증가시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에 따르면, 층(3-210)은 광학적으로 투명할 수 있어, 광이 거의 감쇠되지 않고 샘플 우물(3-203)로 그리고 그로부터 이동할 수 있다. 일부 실시예에서, 유전체 재료가 층(3-210)을 형성하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 층(3-210) 내의 그리고/또는 층(3-210)과 샘플 우물 층(3-201) 사이의 계면에서의 여기 에너지 결합 컴포넌트는 도파관(3-220)으로부터 샘플 우물(3-203)로의 여기 에너지의 결합을 향상시키도록 제공될 수 있다. 일례로서, 샘플 우물 층(3-201)과 층(3-210) 사이의 계면에 형성된 에너지 수집 컴포넌트(3-215)는 도파관(3-220)으로부터 샘플 우물(3-203)로의 여기 에너지의 결합을 개선하도록 구성될 수 있다. 에너지 수집

컴포넌트(3-215)는 선택적이며, 일부 실시예에서, 도파관(3-220) 및 샘플 우물(3-203)의 구성은 여기 에너지 수집 컴포넌트(3-215)의 존재 없이 적절한 여기 에너지 결합을 허용할 수 있다.

- [0106] 샘플 우물(3-203) 내의 샘플로부터 방출된 발광 광 또는 에너지는 여러 가지 방법으로 센서(3-275)에 전달될 수 있으며, 그 일부 예는 아래에서 상세히 설명된다. 일부 실시예는 특정 파장의 광이 그 특정 파장의 광을 검출하는 데 전용화되는 센서(3-275)의 영역 또는 부분으로 지향될 가능성을 증가시키기 위해 광학 컴포넌트를 사용할 수 있다. 센서(3-275)는 상이한 발광성 마커로부터의 방출에 대응할 수 있는 상이한 파장의 광을 동시에 검출하기 위한 다수의 부분을 포함할 수 있다.
- [0107] 샘플 우물(3-203)로부터 센서(3-275)로의 발광 수집을 향상시키도록 구성될 수 있는 하나 이상의 층이 샘플 우물(3-203)과 센서(3-275) 사이에 존재할 수 있다. 발광 지향 컴포넌트는 샘플 우물 층(3-201)과 층(3-210) 사이의 계면에 위치할 수 있다. 에너지 수집 컴포넌트(3-215)는 센서(3-275)를 향하여 방출 에너지를 집중시킬 수 있고, 상이한 특성 에너지 또는 파장을 갖는 방출 에너지를 부가적으로 또는 선택적으로 공간적으로 분리할 수 있다. 이러한 에너지 수집 컴포넌트(3-215)는 센서(3-275)를 향하여 발광을 지향시키기 위한 격자 구조를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 격자 구조는 일련의 동심 링 또는 "불스아이(Bullseye)" 격자 구조 구성일 수 있다. 동심 원형 격자는 샘플 우물 층(3-201)의 하면으로부터 돌출할 수 있다. 원형 격자는 신호 광의 확산을 감소시키고 신호 광을 관련 센서(3-275)로 지향시키는 데 사용될 수 있는 플라즈몬 요소로서 작용할 수 있다. 이러한 불스아이 격자는 센서(3-275)를 향하여 보다 효율적으로 발광을 지향시킬 수 있다.
- [0108] 층(3-225)은 도파관에 인접하여 형성될 수 있다. 층(3-225)의 광학 특성은 샘플 우물에서 센서(3-275)로의 발광 수집을 향상시키도록 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 층(3-225)은 유전체 재료일 수 있다. 배플이 샘플 우물 층(3-201)과 센서(3-275) 사이에 형성될 수 있다. 배플(3-240)은 센서(3-275)가 샘플 우물(3-203)에 대응하는 발광을 수신하고 다른 샘플 우물로부터의 발광 및 반사/산란 여기를 감소시키도록 구성될 수 있다. 필터링 요소(3-260)는 여기 에너지가 센서(3-275)에 도달하는 것을 감소시키도록 위치되고 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 필터링 요소들(3-260)은 샘플을 표지하는데 사용되는 하나 이상의 마커의 방출 에너지를 선택적으로 전송하는 필터를 포함할 수 있다. 각각의 샘플 우물이 대응 센서를 갖는 샘플 우물의 어레이 및 센서 어레이를 갖는 실시예에서, 각각의 샘플 우물에 대응하는 배플이 형성되어 다른 샘플 우물로부터의 발광 및 반사 및/또는 산란된 여기 광이 샘플 우물에 대응하는 센서에 의해 수집되는 것을 줄일 수 있다.
- [0109] 센서로의 여기 에너지의 전달을 감소시키기 위해 도파관(3-220)과 센서(3-275) 사이에 하나 이상의 층이 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 필터 요소는 도파관(3-220)과 센서(3-275) 사이에 형성될 수 있다. 이러한 필터링 요소는 샘플 우물로부터의 발광이 센서(3-275)에 의해 수집되도록 허용하면서 센서(3-275)로의 여기 에너지의 전달을 감소시키도록 구성될 수 있다.
- [0110] 방출 에너지 또는 에너지들은 센서(3-275)에 의해 검출되어 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 전기 신호 또는 신호들은 후속 신호 처리를 위해 하나 이상의 행 또는 열 전도 라인(도시되지 않음)을 따라 기관(3-200) 상의 통합 전자 회로로 전송될 수 있다.
- [0111] 도 3b의 위의 설명은 일부 실시예에 따른 장치의 일부 컴포넌트의 개요이다. 일부 실시예에서, 도 3b의 하나 이상의 요소는 없거나 다른 위치에 있을 수 있다. 통합 디바이스(3-200) 및 여기 소스(3-230)의 컴포넌트는 이하에서 보다 상세하게 설명된다.
- [0112] A. 여기 소스 결합 영역
- [0113] 통합 디바이스는 외부 여기 에너지 소스와 결합하고 통합 디바이스의 픽셀 영역 내의 적어도 하나의 픽셀을 향해 여기를 유도하도록 구성된 여기 소스 결합 영역을 가질 수 있다. 여기 소스 결합 영역은 광을 적어도 하나의 도파관에 결합하도록 구성된 하나 이상의 구조를 포함할 수 있다. 여기 에너지를 도파관에 결합시키는 임의의 적절한 메카니즘이 사용될 수 있다.
- [0114] 일부 실시예에서, 외부 여기 소스로부터의 여기 에너지는 에지 결합(edge-coupling)을 통해 통합 디바이스의 도파관에 결합될 수 있다. 통합 디바이스의 에지는 도파관의 단부를 포함할 수 있어서, 도파관의 단부 부근에 위치한 외부 여기 소스는 광을 도파관에 결합하게 할 수 있다. 이러한 실시예에서, 여기 소스 연결 영역의 제조는 통합 디바이스의 에지에서 도파관의 단부의 배치를 포함할 수 있다. 도 4aa는 에지 결합의 예를 나타낸다. 여기 에너지를 전파하도록 구성된 광섬유(4-106)는 통합 디바이스(4-102)의 에지에 근접하여 위치되며, 통합 디바이스(4-102)의 도파관(4-104)의 단부는 광섬유(4-106)가 광을 도파관(4-104)에 결합할 수 있도록 에지에 배치된다. 이러한 실시예에서, 도파관(4-104)에 대한 광섬유(4-106) 또는 다른 여기 소스의 정렬을 모

니터링하는 것은 광섬유가 도파관에 제공하는 광량을 향상시킬 수 있다.

- [0115] 일부 실시예에서, 프리즘은 광을 도파관에 결합할 수 있다. 광은 전파 도파관 모드의 광 위상 주파수를 맞추도록 프리즘에 의해 지향되고 굴절될 수 있다. 프리즘에 사용된 재료의 굴절률은 도파관과의 결합을 향상시키도록 선택될 수 있다. 일부 예에서, 프리즘은 높은 굴절률 및 도파관에 대한 좁은 갭을 갖는다. 다른 실시예에서, 광은 도파관의 단부에 직접 결합될 수 있다. 통합 디바이스의 예지는 도파관에 대한 광의 포커싱 및 정렬을 허용하도록 충분히 잘 연마될 수 있다.
- [0116] 통합 디바이스의 여기 소스 결합 영역은 외부 여기 소스와 결합하도록 구성된 구조적 컴포넌트를 포함할 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스의 표면 근처에 위치한 외부 여기 소스와 결합하고 통합 디바이스의 적어도 하나의 도파관을 향하여 광을 지향시키도록 구성된 격자 커플러를 포함할 수 있다. 크기, 형상 및/또는 격자 구성과 같은 격자 커플러의 특징은 여기 소스로부터 도파관으로의 여기 에너지의 결합을 개선하도록 형성될 수 있다. 격자 커플러는 구조적 컴포넌트들 사이의 간격이 광을 전파시키도록 작용할 수 있는 하나 이상의 구조적 컴포넌트를 포함할 수 있다. 격자 커플러의 하나 이상의 치수는 소정의 특성 파장을 갖는 광의 바람직한 결합을 제공할 수 있다.
- [0117] 통합 디바이스는 또한 도파관의 단부에 테이퍼 영역을 갖는 도파관을 포함할 수 있다. 도파관에서의 광 전파 방향에 수직인 도파관의 하나 이상의 치수는 도파관의 끝에서 더 커서 도파관의 테이퍼 영역을 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관의 테이퍼 영역은 광의 전파에 수직이고, 도파관의 단부에서 더 크고 도파관의 길이를 따라 더 작아지는 통합 디바이스의 표면에 평행한 치수를 가질 수 있다. 격자 커플러를 포함하는 실시예에서, 테이퍼 영역은 격자 커플러에 근접하여 위치될 수 있어서 테이퍼 영역의 큰 단부는 격자 커플러에 가장 근접하게 위치될 수 있다. 테이퍼 영역은 도파관과 격자 커플러의 개선된 모드 오버랩을 가능하게 하기 위해 도파관의 하나 이상의 치수를 확장시킴으로써 격자 커플러와 도파관 간의 광 결합을 개선하는 크기 및 형상을 가질 수 있다. 이러한 방식으로, 통합 디바이스의 표면 근처에 위치한 여기 소스는 격자 커플러를 통해 광을 도파관에 결합할 수 있다. 격자 커플러와 도파관 테이퍼의 이러한 조합은 통합 디바이스에 대한 여기 소스의 정렬 및 배치에 더 많은 허용 오차를 허용할 수 있다.
- [0118] 격자 커플러 및 테이퍼 영역을 갖는 도파관을 갖는 예시적인 통합 디바이스가 도 4ab에 도시된다. 통합 디바이스(4-100)는 테이퍼 영역(4-114)을 갖는 도파관 및 격자 커플러(4-116)를 포함하는 여기 소스 결합 영역을 갖는다. 테이퍼 영역(4-114)은 통합 디바이스(4-100)의 표면(4-112)에 평행하고 도파관을 따라 광의 전파에 수직인 더 큰 치수를 갖는 단부를 갖는다. 테이퍼 영역(4-114)의 단부는 격자 커플러(4-116)와 도파관 사이의 적절한 결합을 제공하는 크기 및 형상을 가질 수 있다. 격자 커플러(4-116)에 대해 위치한 광섬유(4-120) 또는 다른 적절한 여기 소스는 여기 에너지를 도파관에 결합할 수 있다.
- [0119] 격자 커플러는 통합 디바이스의 픽셀 외부의 통합 디바이스의 영역 내에 위치될 수 있다. 통합 디바이스의 표면 상에, 픽셀의 샘플 우물은 여기 소스 결합 영역으로부터 분리된 표면의 영역을 차지할 수 있다. 여기 소스 결합 영역의 표면에 근접하게 위치한 여기 소스는 격자 커플러와 결합할 수 있다. 샘플 우물은 여기 소스 결합 영역으로부터 분리되어 배치되어 상기 픽셀의 성능에 대한 여기 소스로부터의 광의 간섭을 감소시킬 수 있다. 통합 디바이스의 격자 커플러는 도파관을 포함하는 통합 디바이스의 하나 이상의 층 내에 형성될 수 있다. 이러한 방식으로, 통합 디바이스의 여기 소스 결합 영역은 도파관과 동일한 통합 디바이스의 평면 내에 격자 커플러를 포함할 수 있다. 격자 커플러는 빔 폭, 입사각 및/또는 입사 여기 에너지의 편광을 포함하는 특정 세트의 빔 파라미터에 대해 구성될 수 있다.
- [0120] 통합 디바이스(4-200)의 단면도가 도 4b에 도시된다. 통합 디바이스(4-200)는 통합 디바이스(4-200)의 층(4-223)에 형성된 적어도 하나의 샘플 우물(4-222)을 포함한다. 통합 디바이스(4-200)는 통합 디바이스(4-200)의 실질적으로 동일한 평면에 형성된 격자 커플러(4-216) 및 도파관(4-220)을 포함한다. 일부 실시예에서, 격자 커플러(4-216) 및 도파관(4-220)은 통합 디바이스(4-200)의 동일한 층으로부터 형성되고 동일한 재료를 포함할 수 있다. 통합 디바이스(4-200)의 여기 소스 결합 영역(4-201)은 격자 커플러(4-216)를 포함한다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 샘플 우물(4-222)은 여기 소스 결합 영역(4-201) 외부의 통합 디바이스(4-200)의 표면 상에 위치된다. 통합 디바이스(4-200)에 대해 위치한 여기 소스(4-214)는 여기 소스 결합 영역(4-201) 내의 통합 디바이스(4-200)의 표면(4-215) 상에 입사하는 여기 에너지를 제공할 수 있다. 격자 커플러(4-216)를 여기 소스 결합 영역(4-201) 내에 위치시킴으로써, 격자 커플러(4-216)는 여기 소스(4-214)로부터의 여기 에너지와 결합하고 여기 에너지를 도파관(4-220)에 결합할 수 있다. 도파관(4-220)은 여기 에너지를 하나 이상의 샘플 우물(4-222)의 근처로 전파하도록 구성된다.

- [0121] 격자 커플러는 하나 이상의 재료로 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 격자 커플러는 도파관에서의 광의 전파와 평행한 방향을 따라 상이한 재료들의 교대 영역들을 포함할 수 있다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 격자 커플러(4-216)는 재료(4-224)로 둘러싸인 구조를 포함한다. 격자 커플러를 형성하는 하나 이상의 재료는 광 결합 및 전파에 적합한 하나 이상의 굴절률을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 격자 커플러는 보다 큰 굴절률을 갖는 재료로 둘러싸인 하나의 재료로 형성된 구조를 포함할 수 있다. 예로서, 격자 커플러는 실리콘 질화물로 형성되고 실리콘 이산화물로 둘러싸인 구조를 포함할 수 있다.
- [0122] 격자 커플러를 형성하기 위해 임의의 적절한 치수 및/또는 격자간 간격이 사용될 수 있다. 격자 커플러(4-216)는 도 4b에 도시된 바와 같이 예로서 y 방향을 따라 도파관을 통과하는 광의 전파에 수직인 약 50nm, 약 100nm, 약 150nm 또는 약 200nm의 치수를 가질 수 있다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 예로서 z 방향을 따른 도파관에서의 광 전파에 평행한 방향을 따라 격자 커플러의 구조들 사이의 간격은 임의의 적당한 거리를 가질 수 있다. 격자간 간격은 약 300nm, 약 350nm, 약 400nm, 약 420nm, 약 450nm 또는 약 500nm일 수 있다. 일부 실시예들에서, 격자간 간격은 격자 커플러 내에서 가변적일 수 있다. 격자 커플러(4-216)는 외부 여기 소스(4-214)와 결합하기에 적합한 영역을 제공하는 통합 디바이스(4-200)의 표면(4-215)에 실질적으로 평행한 하나 이상의 치수를 가질 수 있다. 격자 커플러(4-216)의 영역은 빔이 격자 커플러(4-215)와 오버랩하도록 여기 소스(4-214)로부터의 광 빔의 하나 이상의 치수와 일치할 수 있다. 격자 커플러는 약 10 마이크로미터, 약 20 마이크로미터, 약 30 마이크로미터 또는 약 40 마이크로미터의 빔 직경을 위해 구성된 영역을 가질 수 있다.
- [0123] 통합 디바이스의 예시적인 여기 소스 결합 영역의 일부의 단면도가 도 4ca에 도시된다. 여기 소스 결합 영역은 격자 커플러(4-326) 및 격자 커플러(4-326)를 통과하는 여기 광을 다시 격자 커플러(4-326)를 향해 다시 반사하도록 구성된 반사 층(4-336)을 포함한다. 격자 커플러(4-326)는 도 4ca에 도시된 z 방향을 따라 Λ 로 나타낸 격자간 간격을 갖는 구조를 포함할 수 있다. 구조는 선형, 곡선형 또는 임의의 다른 적합한 형상을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 격자 커플러(4-326)는 도파관(4-330)의 양측에 화살표로 나타낸 바와 같이, 도파관(4-330)과 유사한 y 방향을 따른 치수를 가질 수 있다. 격자 커플러(4-326)는 영역(4-324)에 의해 둘러싸여 있으며, 격자 커플러(4-324) 및 영역(4-324)을 형성하는 재료의 조합은 광의 도파관(4-330)으로의 원하는 결합을 제공할 수 있다. 도파관(4-330), 격자 커플러(4-326) 및/또는 주변 재료(4-324)의 굴절률은 도파관에 대한 여기 에너지의 결합 및 도파관(4-330)에 대한 여기 에너지의 전체 결합 효율에 영향을 줄 수 있다. 통합 디바이스의 여기 소스 결합 영역은 약 50% 이상의 결합 효율을 가질 수 있다. 격자 커플러(4-326)는 특성 파장, 빔 직경(화살표로 표시됨) 및 빔 입사각(θ 로 표시됨)을 포함하는 여기 에너지(4-314)의 입사 빔의 하나 이상의 특성에 대해 구성될 수 있다. 격자 커플러(4-326)는 약 10 마이크로미터, 약 20 마이크로미터, 약 30 마이크로미터, 또는 약 40 마이크로미터의 빔 직경을 갖는 광의 빔을 위해 구성될 수 있다. 격자 커플러(4-326)는 약 2도, 약 5도 또는 약 7도의 입사각을 갖는 광의 빔을 위해 구성될 수 있다. 격자 커플러(4-326)는 TM 또는 TE 편광된 광과 같은 특정 편광의 여기 에너지와 결합하도록 구성될 수 있다.
- [0124] 격자 커플러를 통해 빔으로부터 도파관으로의 광 결합의 시뮬레이션이 도 4cb에 도시되어 있다. 도파관 및 격자 커플러는 y 축의 대략 0 지점에서 z 축을 따라 위치한다. 광빔은 y 방향으로부터 약 5도의 입사각이며 직경 20 마이크로미터이다. 이 시뮬레이션에 사용된 도파관은 (y 방향을 따라) 높이가 100nm이고, 격자 커플러는 420nm의 격자간 간격을 갖는다. 도파관 및 격자 커플러 구조는 약 1.87의 굴절률을 갖는다. 도파관 및 격자 구조를 둘러싼 재료는 약 1.45의 굴절률을 갖는다. 도 4cb는 격자 커플러 및 도파관에 결합된 빔의 광 강도를 도시하고 더 어두운 영역에 의한 도파관에서의 광의 모드를 도시한다.
- [0125] 도파관의 테이퍼 영역의 하나 이상의 치수 및 격자 커플러에 대한 테이퍼 영역의 상대적인 배치는 도파관 내로의 여기 에너지의 충분한 결합을 제공할 수 있다. 테이퍼 영역의 곡률 및 칩(chirp)은 도파관으로의 입사 여기 에너지의 전파의 수렴 및/또는 발산을 수용할 수 있다. 격자 커플러(4-316) 및 테이퍼 도파관 영역(4-318)을 포함하는 예시적인 도파관 층의 평면도가 도 4cc에 도시되어 있다. 테이퍼 도파관 영역(4-318)은 도 4cc의 평면에서 광의 전파에 수직인 치수를 가지며, 이는 도파관(4-320)의 치수를 달성하기 위해 오른쪽에서 왼쪽으로 점진적으로 감소한다. 격자 커플러(4-316)는 도 4cc의 평면 내에서 외부 여기 소스와 결합하기에 적합한 영역을 가질 수 있다. 빔이 격자 커플러(4-316)의 영역과 실질적으로 오버랩되도록 하는 격자 커플러(4-316)에 대한 여기 에너지 빔의 정렬은 도파관(4-320)으로의 여기 에너지의 결합을 향상시킬 수 있다. 격자 커플러(4-316)에 대한 테이퍼 영역(4-318)의 배열은 적절한 결합 효율을 제공할 수 있다. 테이퍼 영역(4-318)과 격자 커플러(4-316)의 각도는 광 전파에 수직인 도파관의 치수가 감소함에 따라 여기 에너지의 손실을 감소시킴으로써 여기 소스로부터 도파관(4-320)으로의 여기 에너지를 결합시키는 효율을 향상시키도록 선택될 수 있다.
- [0126] 통합 디바이스는 반사광으로 구성된 여기 소스에 대향하는 격자 커플러의 일측에 형성된 층을 포함할 수 있다.

층은 격자 커플러를 통과하는 여기 에너지를 격자 커플러를 향해 반사할 수 있다. 통합 디바이스에 층을 포함 시킴으로써, 여기 에너지의 도파관에 대한 결합 효율이 향상될 수 있다. 반사 층의 예는 도 4b에 도시된 통합 디바이스(4-200)의 층(4-218) 및 도 4ca에 도시된 층(4-336)이다. 층(4-218)은 통합 디바이스(4-200)의 여기 소스 결합 영역(4-201) 내에 위치되고, 격자 커플러(4-216)를 향하여 광을 반사시키도록 구성된다. 층(4-218)은 여기 소스(4-214)으로부터의 입사 여기 에너지에 대항하는 격자 커플러(4-216)의 측에 근접하여 형성된다. 통합 디바이스(4-200)의 픽셀 외부에 층(4-218)을 배치하는 것은 픽셀의 성능 능력에 대한 층(4-218)의 간섭을 감소시킬 수 있다. 층(4-218)은 임의의 적절한 재료를 포함할 수 있다. 층(4-218)은 하나 이상의 여기 에너지를 실질적으로 반사시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 이 층은 Al, AlCu 및/또는 TiN을 포함할 수 있다.

[0127] B. 도파관

[0128] 통합 디바이스는 원하는 양의 여기 에너지를 통합 디바이스의 하나 이상의 샘플 우물로 전달하도록 배치된 하나 이상의 도파관을 포함할 수 있다. 여기 에너지가 도파관을 따라 전파함에 따라 여기 에너지의 일부가 하나 이상의 샘플 우물에 결합되도록 하나 이상의 샘플 우물의 근방에 도파관이 배치된다. 도파관은 여기 에너지를 복수의 픽셀에 결합시키고 버스 도파관으로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 단일 도파관은 통합 디바이스의 픽셀의 행 또는 열에 여기 에너지를 전달할 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 복수의 특성 파장을 갖는 여기 에너지를 전파하도록 구성될 수 있다. 통합 디바이스의 픽셀은 도파관으로부터 샘플 우물의 부근을 향하여 여기 에너지를 지향하도록 구성된 추가 구조(예를 들어, 마이크로 공동)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 샘플 우물로 그리고/또는 샘플 우물 부근의 영역으로 연장되도록 구성된 소멸 꼬리를 갖는 광학 모드를 가질 수 있다. 샘플 우물 근처에 위치한 추가적인 에너지 결합 구조는 소멸 꼬리의 에너지를 샘플 우물에 결합할 수 있다.

[0129] 통합 디바이스의 도파관의 하나 이상의 치수는 도파관을 따라 그리고/또는 하나 이상의 샘플 우물로의 여기 에너지의 원하는 전파를 제공할 수 있다. 도파관은 광의 전파에 수직이고 도파관의 평면에 평행한 치수를 가질 수 있으며, 이는 단면 폭으로 간주될 수 있다. 도파관은 약 0.4 마이크로미터, 약 0.5 마이크로미터, 약 0.6 마이크로미터, 약 0.65 마이크로미터, 약 0.8 마이크로미터, 약 1 마이크로미터 또는 약 1.2 마이크로미터의 단면 폭을 가질 수 있다. 도파관은 광의 전파에 수직이고 도파관의 평면에 수직인 치수를 가질 수 있으며, 이는 단면 높이로 간주될 수 있다. 도파관은 약 0.05 마이크로미터, 약 0.1 마이크로미터, 약 0.15 마이크로미터, 약 0.16 마이크로미터, 약 0.17 마이크로미터, 약 0.2 마이크로미터 또는 약 0.3 마이크로미터의 단면 높이를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 단면 높이보다 큰 단면 폭을 갖는다. 도파관은 약 0.3 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 또는 약 0.7 마이크로미터인 샘플 우물(4-222)과 도파관(4-220) 사이의, 도 4b에 도시된 거리(D)와 같은 통합 디바이스 내의 하나 이상의 샘플 우물로부터의 소정의 거리에 위치될 수 있다.

[0130] 예시적인 실시예에서, 도파관은 약 0.5 μm 의 단면 폭과 약 0.1 μm 의 단면 높이를 가질 수 있고, 샘플 우물 층 아래 약 0.5 μm 에 위치될 수 있다. 다른 예시적인 실시예에서, 도파관은 약 1 μm 의 단면 폭 및 0.18 μm 의 단면 높이를 가질 수 있으며, 샘플 우물 층 아래 0.3 μm 에 위치될 수 있다.

[0131] 도파관은 단일 가로 방사 모드를 지원하도록 치수가 정해지거나 다수의 가로 방사 모드를 지원하도록 치수가 정해질 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관의 하나 이상의 치수는 도파관이 단일 가로 모드만을 유지하고 TE 또는 TM 편광 모드를 선택적으로 전파할 수 있도록 작용할 수 있다. 일부 구현에서, 도파관은 그것의 단부 상에 형성된 매우 반사적인 섹션을 가질 수 있어서 도파관 내에서 세로 스탠딩 모드를 지원한다. 하나의 모드를 지원함으로써, 도파관은 상이한 전파 상수를 갖는 모드의 교차 결합으로부터 감소된 모드 간섭 효과를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 고도로 반사적인 섹션은 단일의 고 반사 표면을 포함한다. 다른 실시예에서, 고도로 반사적인 섹션들은 집합적으로 높은 반사율을 유발하는 다수의 반사 구조를 포함한다. 도파관은 단일 여기 소스로부터 복수의 여기 에너지 빔을 생성하기 위해 도파관 빔 스플리터를 사용하여 더 높은 출력 강도를 갖는 단일 여기 소스로부터의 여기 에너지를 분할하도록 구성될 수 있다. 이러한 빔 스플리터는 소멸 결합 메커니즘을 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안으로, 포토닉 결정이 여기 에너지의 전파를 개선하기 위해 도파관 구조 내에서 그리고/또는 여기 에너지의 산란을 줄이기 위해 도파관을 둘러싸는 재료 내에서 사용될 수 있다.

[0132] 통합 디바이스의 픽셀 내의 다른 컴포넌트에 대한 도파관의 위치 및 배열은 샘플 우물로의 여기 에너지의 결합을 개선하고, 센서에 의한 방출 에너지의 수집을 개선하고/하거나, 여기 에너지에 의해 유발되는 신호 잡음을 감소시키도록 구성될 수 있다. 도파관은 샘플 우물로부터 방출된 방출 에너지와 도파관 내에서 전파하는 여기 에너지의 간섭을 감소시키기 위해 샘플 우물에 대해 크기 및/또는 위치가 결정될 수 있다. 통합 디바이스 내의 도파관의 배치 및 배열은 도파관 및 도파관을 둘러싸는 재료의 굴절률에 의존할 수 있다. 예를 들어, 도파관을

따라 그리고 도파관의 평면 내에서 전파하는 광 방향에 수직인 도파관의 치수는 증가되어, 샘플 우물로부터의 상당한 양의 방출 에너지가 픽셀의 센서로 전파함에 따라 도파관을 통과하게 할 수 있다. 일부 구현에서, 샘플 우물과 도파관 사이의 거리 및/또는 도파관 두께는 도파관과 주변 재료 사이의 하나 이상의 계면으로부터의 반사를 감소시키도록 선택될 수 있다. 일부 실시예에 따르면, 도파관에 의한 방출 에너지의 반사는 일부 실시예에서는 약 5% 미만으로, 일부 실시예에서는 약 2% 미만으로, 일부 실시예에서는 약 1% 미만으로 감소될 수 있다.

[0133] 여기 에너지를 전파하는 도파관의 능력은 도파관의 재료와 도파관을 둘러싸는 재료 모두에 의존할 수 있다. 이러한 방식으로, 도파관 구조는 도 4b에 도시된 바와 같이 도파관(4-220)과 같은 코어 재료 및 영역(4-224)과 같은 클래딩 재료를 포함할 수 있다. 도파관 재료 및 주변 재료 모두는 도파관을 통한 특정 파장을 갖는 여기 에너지의 전파를 허용할 수 있다. 도파관 재료 또는 주변 재료는 특정 굴절률 또는 굴절률 조합을 위해 선택될 수 있다. 도파관 재료는 도파관 주변 재료보다 낮은 굴절률을 가질 수 있다. 예시적인 도파관 재료는 실리콘 질화물(Si_3N_4), 실리콘 산질화물, 실리콘 탄화물, 탄탈 산화물(TaO_2), 알루미늄 이산화물을 포함한다. 예시적인 도파관 주변 재료는 실리콘 이산화물(SiO_2) 및 실리콘 산화물을 포함한다. 도파관 및/또는 그 주변 재료는 하나 이상의 재료를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 도파관 및/또는 주변 재료에 대한 바람직한 굴절률은 2개 이상의 재료를 포함하도록 도파관 및/또는 주변 재료를 형성함으로써 획득될 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 실리콘 질화물을 포함하고, 주변 재료는 실리콘 이산화물을 포함한다.

[0134] 예시적인 실시예에서, 도파관은 실리콘 질화물을 포함하고 약 1.90의 굴절률 및 약 100nm의 단면 높이를 가지며, 주변 재료는 실리콘 이산화물을 포함하고 약 1.46의 굴절률을 갖는다. 일부 실시예에서, 도파관은 약 1.88의 굴절률을 가질 수 있으며 주변 재료는 약 1.46의 굴절률을 갖는다. 이러한 실시예에서, 도파관에 대한 더 낮은 굴절률은 광학 손실을 감소시킬 수 있다. 다른 예시적인 실시예에서, 도파관은 실리콘 질화물 코어 및 실리콘 이산화물 클래딩을 포함하며, 635nm의 특정 파장을 갖는 여기 에너지를 전파하도록 구성된다. 코어는 1.99의 굴절률 및 100 nm x 500 nm의 치수를 가질 수 있다.

[0135] 통합 디바이스의 도파관은 도파관 내 및/또는 다수의 도파관 사이에서 원하는 레벨의 균일성을 갖도록 형성될 수 있다. 통합 디바이스 내의 균일성은 하나의 도파관을 따라 그리고 다수의 도파관 사이에서 실질적으로 유사한 치수 및/또는 굴절률을 갖는 도파관 구조의 코어 및/또는 클래딩을 제조함으로써 달성될 수 있다. 또한, 도파관은 반복적인 제조 프로세스를 보장하여 상이한 디바이스에 걸쳐 일정 레벨의 순응을 달성함으로써 상이한 통합 디바이스에 걸쳐 반복 가능한 방식으로 형성될 수 있다. 도파관 및/또는 다수의 도파관의 단면 높이의 변화는 약 2% 미만, 약 3% 미만 또는 약 4% 미만일 수 있다. 도파관 및/또는 다수의 도파관의 굴절률의 변화는 약 0.5% 미만, 약 1% 미만 또는 약 2% 미만일 수 있다. 도파관 및/또는 다수의 도파관의 주변 재료 또는 클래딩의 굴절률의 변화는 약 0.5% 미만, 약 1% 미만, 또는 약 2% 미만일 수 있다.

[0136] 도파관은 픽셀의 샘플 우물과 하나 이상의 센서 사이에 위치할 수 있다. 예를 들어, 도 4b에 도시된 바와 같이, 도파관(4-220)은 샘플 우물(4-222)과 적어도 하나의 센서를 포함하는 층(4-230) 사이에 위치한다. 일부 실시예에서, 샘플 우물(4-222)은 도파관과 센서 사이에 위치할 수 있다. 도파관은 예를 들어 도파관의 중심이 샘플 우물의 중심과 실질적으로 정렬되도록 센서와 중심 대 중심으로 정렬될 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 샘플 우물과의 중심 대 중심 정렬로부터 일정 거리만큼 변위될 수 있다. 일부 실시예에서, 2개의 실질적으로 평행한 도파관은 동일한 파장 또는 상이한 파장의 여기 에너지를 픽셀에 전달할 수 있고, 샘플 우물은 2개의 도파관 사이에 위치할 수 있다. 일부 실시예에서, 통합 디바이스 내의 상이한 레벨의 복수의 도파관은 통합 디바이스 상에 위치된 하나 이상의 샘플 우물의 부근을 향해 여기 에너지를 지향시킬 수 있다.

[0137] 통합 디바이스의 하나 이상의 도파관은 만곡부를 포함할 수 있다. 도파관의 만곡은 충분한 양의 여기 에너지가 통합 디바이스의 하나 이상의 샘플 우물에 결합되도록 도파관 및/또는 픽셀의 원하는 배열을 제공할 수 있다. 도파관 만곡부의 설계는 만곡으로 인한 여기 에너지 손실과 만곡부의 공간적 크기의 균형을 맞출 수 있다. 또한, 적절한 설계로, 도파관 내의 만곡부는 또한 전파 광의 일부를 필터링하기 위해 사용될 수 있다. 특정 곡률 반경을 갖도록 도파관의 일부분을 설계하는 것은 도파관의 곡률에 의해 제공되는 필터링을 통해 하나의 분광의 광을 감소시킬 수 있다. 이러한 만곡은 TM 및 TE와 같은 특정 편광 모드를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 만곡부는 TM 모드를 필터링 및/또는 감소시키고 TE 모드를 유지하는 데 사용될 수 있다. 도 4d는 단면 높이가 100 nm이고 폭이 300 nm, 400 nm, 500 nm, 700 nm 및 1000 nm인 도파관의 만곡부에 대한 곡률 반경의 함수로서의 만곡으로 인한 광 손실을 플로팅한다. 예를 들어, 적어도 0.1dB/90도 만곡부의 손실을 달성하기 위해, 500nm의 단면 폭을 갖는 도파관은 약 35 마이크로미터를 넘는 만곡부 반경을 가질 수 있거나, 또는

단면 폭이 700 nm인 도파관은 약 22 마이크로미터보다 큰 만곡부 반경을 가질 수 있다.

- [0138] 단일 도파관에서 다수의 도파관으로 도파관을 분할하면 여기 에너지가 통합 디바이스의 샘플 우물의 여러 행 또는 열에 도달할 수 있다. 여기 소스는 입력 도파관에 결합될 수 있고, 입력 도파관은 다수의 출력 도파관으로 분할될 수 있으며, 각각의 출력 도파관은 여기 에너지를 샘플 우물의 행 또는 열에 전달한다. 도파관을 분할 및/또는 결합하기 위한 임의의 적절한 기술이 사용될 수 있다. 이러한 도파관 분할 및/또는 결합 기술은 스타 스플리터 또는 커플러, Y 스플리터 및/또는 소멸 커플러를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안으로, 멀티 모드 간섭 스플리터(MMI)가 도파관을 분할 및/또는 결합하는 데 사용될 수 있다. 이들 도파관 분할 및/또는 결합 기술 중 하나 이상은 샘플 우물에 여기 에너지를 지향시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0139] 예시적인 스타 커플러(4-500)가 도 4e에 도시되어 있다. 2개의 상이한 파장의 광은 도 4e에 도시된 바와 같이 단일 도파관 또는 2개의 도파관(4-501 및 4-502)을 사용하여 스타 커플러에 입력될 수 있다. 각각의 입력 도파관의 크기 및 형상은 유사한 전력 분포가 출력 도파관(4-504)에 걸쳐 얻어질 가능성을 증가시키기 위해 출력 도파관(4-504)에서 매칭되도록 여기 광빔 각각의 확산을 개별적으로 조정하는 데 사용될 수 있다. 스타 커플러는 슬래브 도파관으로 구현될 수 있는 자유 전파 영역(4-503)을 포함한다. 자유 전파 영역(4-503)은 입력 광이 슬래브 도파관의 평면에서 기본적으로 자유롭게 전파할 수 있게 해주는 고도의 멀티 모드 영역이다. 자유 전파 영역(4-503)은, 예를 들어, 제1 출력 도파관으로부터 최종 출력 도파관까지의 폭이 300-400 마이크로미터일 수 있다.
- [0140] 출력 도파관(4-504)으로의 여기 에너지의 결합은 스타 커플러의 개별 컴포넌트의 하나 이상의 치수를 포함하는 스타 커플러의 다양한 파라미터를 사용하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 각각의 입력 도파관(4-501 및 4-502)의 횡단면의 치수, 각각의 출력 도파관(4-504)의 횡단면의 치수 및 입력 도파관들로부터의 각각의 출력 도파관(4-504)의 거리는 출력 도파관들(4-504)에 대한 여기 에너지의 결합을 개선하기 위해 튜닝할 스타 커플러의 파라미터들일 수 있다. 일부 실시예에서, 스타 커플러는 출력 도파관들(4-504)이 서로에 대해 실질적으로 동일한 전력 분배를 갖도록 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 스타 커플러의 외측 에지 근처의 출력 도파관은 중심 부근의 출력 도파관과 상이한 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 에지 근처의 도파관은 더 큰 횡단면적을 가질 수 있으며, 따라서 더 작은 횡단면적을 갖는 스타 커플러의 중심 부근의 출력 도파관보다 많은 광을 수집한다. 일부 실시예들에서, 입력 도파관들로부터의 출력 도파관들의 거리는 변할 수 있다. 예를 들어, 도 4e에 도시된 바와 같이, 에지 근처의 출력 도파관은 스타 커플러의 중심 부근의 출력 도파관보다 작은 입력 도파관(4-501 및 4-502)으로부터의 거리를 가질 수 있다.
- [0141] 스타 커플러(4-500)는 임의의 적절한 수의 출력 도파관을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 단일 스타 커플러는 전체 통합 디바이스에 여기 에너지를 분배한다. 따라서, 출력 도파관들의 수는 통합 디바이스 내의 픽셀들의 행들의 수와 동일하다. 예를 들어, 128개의 출력 도파관이 있을 수 있다. 다른 실시예에서, 2개 이상의 스타 커플러가 사용될 수 있다. 이러한 실시예에서, 제1 스타 커플러는 64개의 출력 도파관을 가질 수 있고, 제2 스타 커플러는 64개의 출력 도파관을 가질 수 있어, 제1 및 제2 스타 커플러의 조합은 통합 디바이스의 128 행 픽셀에 여기 에너지를 제공한다.
- [0142] 일부 실시예에서, 입력 도파관을 갖기보다는, 하나 이상의 격자 커플러가 복수의 출력 도파관을 갖는 스타 커플러의 자유 전파 영역에 직접적으로 여기 에너지를 결합할 수 있다. 단일 격자 커플러는 복수의 파장을 스타 커플러의 자유 전파 영역에 결합시키는 데 사용될 수 있다. 그렇게 하기 위해, 상이한 파장의 광은 상이한 각도로 격자 커플러에 입사될 수 있다. 일부 실시예에서, 다수의 격자 커플러가 상이한 파장의 여기 에너지를 결합하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각의 여기 파장에 대한 격자 커플러가 사용될 수 있다. 자유 전파 영역의 일부로서 구성된 격자 커플러는 상술한 격자 커플러 중 하나와 유사하게 동작할 수 있지만, 광을 스타 커플러에 전달하는 입력 도파관으로 광을 결합하는 것이 아니라, 광은 4-603과 같은 자유 전파 영역을 형성하는 슬래브 도파관에 직접 결합된다.
- [0143] 스타 커플러의 다른 예시적인 구성도 도 4f에 도시된다. 2개의 파장의 광은 각각 도파관(4-609 및 4-610)에 접속된 격자 커플러(4-605 및 4-606)를 사용하여 스타 커플러에 입력될 수 있다. 격자 커플러들(4-605 및 4-606) 및 도파관들(4-609 및 4-610)은 만곡부들의 수를 감소시킴으로써 및/또는 자유 전파 영역(4-607)을 향한 여기 에너지의 전파를 개선시키는 만곡부 각들을 선택함으로써 여기 에너지의 손실을 감소시키도록 구성될 수 있다. 스타 커플러로부터의 출력 도파관들(4-608)은 픽셀 행에 여기 에너지를 제공하기 위한 임의의 적절한 방식으로 구성될 수 있다. 도 4f에 도시된 예에서, 32개의 출력 도파관이 있다. 자유 전파 영역(4-607)에 근접한 출력 도파관들(4-608)의 횡단면적은 자유 전파 영역(4-607)의 단부 부근의 출력 도파관이 자유 전파 영역(4-607)의

중심 근처의 출력 도파관보다 큰 횡단면적을 갖도록 변할 수 있다. 예를 들어, 도 4f에 도시된 바와 같이, 출력 도파관(4-608a)은 자유 전파 영역(4-607)의 중심에 더 가까운 위치에 있는 출력 도파관(4-608b)보다 더 큰 횡단면적을 갖는다. 출력 도파관들(4-608) 간의 횡단면적의 이러한 변화는 출력 도파관들(4-608)에 걸친 여기 에너지의 분포를 개선할 수 있고, 일부 실시예들에서, 각각의 출력 도파관에 의한 실질적으로 유사한 양의 여기 에너지를 픽셀 행으로의 전달을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 다수의 픽셀 행은 픽셀 행에 걸쳐 실질적으로 유사한 양의 여기 에너지를 수신할 수 있다.

[0144] 도파관 분할을 위한 설계는 출력 도파관의 수에 대한 분할 기술의 효율에 기초하여 선택될 수 있다. 분할 효율이 높으면 더 많은 출력 도파관이 생성될 수 있으며 단 하나의 분할 단계만 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 스플리터로부터의 단일 출력 도파관은 샘플 우물의 각 행에 대응할 수 있다. 일부 실시예는 통합 디바이스의 샘플 우물의 일부에 여기 에너지를 전달하도록 구성된 충분한 수의 도파관을 달성하기 위해 다수의 분할 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 멀티 모드 간섭 스플리터(MMI)를 사용하여 도파관을 다수의 도파관으로 더 분할할 수 있다. MMI에서, 입력 도파관은 다수의 출력 도파관으로 분할될 수 있으며, MMI의 하나 이상의 치수는 출력 도파관의 수 및/또는 출력 도파관에 전달되는 여기 에너지의 양을 결정할 수 있다. 예를 들어, 도 4g에 도시된 바와 같이, MMI 스플리터(4-707)는 입력(4-710)으로부터 출력(4-708)을 제공하도록 구성된다. 출력(4-708)은 여기 에너지를 샘플 우물의 행에 전달하도록 구성된 도파관에 결합될 수 있다. 일부 실시예에서, MMI 스플리터(4-707)는 280개의 샘플 우물 행으로 여기 에너지를 전파하도록 구성된 도파관에 결합된 280개의 출력을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, MMI 스플리터는 다수의 입력으로부터 여기 에너지를 수신하고 여기 에너지를 다수의 출력으로 지향시키도록 구성된다. 도 4g에 도시된 바와 같이, MMI 스플리터(4-717)는 다수의 입력(4-720)에 결합되고 다수의 출력(4-718)을 제공한다. 이러한 실시예에서, 출력(4-718)의 수는 입력(4-720)의 수보다 클 수 있다. 일부 실시예들에서, 입력들(4-720)은 MMI 스플리터(4-717)에 상이한 여기 에너지들을 제공할 수 있다. 다른 실시예에서, 도파관의 분할은 다수의 분할 단계에서 발생할 수 있다. 예로서, 제1 MMI 스플리터로부터의 출력 도파관이 제2 MMI 스플리터에 대한 입력으로서 사용되는 2 세트의 멀티 모드 간섭 스플리터를 사용하여 분할이 발생할 수 있다. 예를 들어, 도 4g에 도시된 바와 같이, 입력 도파관(4-730)은 출력(4-738)을 제공하도록 구성된 MMI 스플리터(4-737)에 결합된 출력(4-728)을 포함하는 복수의 출력으로 MMI 스플리터(4-727)에 의해 분할된다. 일부 실시예에서, MMI 스플리터(4-727)는 35개의 출력을 제공할 수 있고, 각각의 출력은 4-737과 같은 다른 MMI 스플리터에 의해 8개의 출력 도파관으로 분할된다. 중간 35개의 도파관 각각은 8개의 도파관으로 분할되기 때문에, 이 비제한적인 예에서는 280개의 도파관이 형성된다.

[0145] 일부 실시예에서, 다수의 입력 도파관은 광을 통합 디바이스의 샘플 우물로 결합하기 위한 출력 도파관을 형성하기 위해 MMI 스플리터에서 교차 결합할 수 있다. 이러한 통합 디바이스에는 다수의 여기 소스와 결합할 수 있는 다수의 격자 커플러가 있을 수 있다. 교차 결합 MMI는 도 4g에 도시된 바와 같이 다수의 여기 소스를 함께 결합시키고 다수의 출력 도파관을 형성하도록 포함된다. 다수의 입력 도파관 각각은 여기 소스들 중 하나로부터의 광을 MMI 스플리터에 결합시키기 위해 격자 커플러들 중 하나에서 시작될 수 있다. 다수의 여기 소스의 이러한 교차 결합은 여기 소스의 열화 및/또는 실패에 대한 시스템의 견고성을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 다수의 여기 소스 중 하나가 여기 에너지를 생성하는 것을 멈추면, 다른 여기 소스는 통합 디바이스의 원하는 성능 레벨을 위해 충분한 여기 에너지를 제공할 수 있다. 기능하는 남아있는 여기 소스에 의해 제공되는 강도를 증가시킴으로써 다수의 여기 소스 중 하나 이상에 의한 여기 에너지의 감소를 보상하기 위한 보상 메카니즘이 또한 포함될 수 있다.

[0146] 도파관을 분할 및/또는 결합하는 기술은 삽입 손실을 포함하여 도파관이 분할 및/또는 결합될 때 여기 에너지의 감소된 손실을 위해 선택될 수 있다. 도파관의 분할 및/또는 결합으로 인해 발생하는 삽입 손실은 약 10% 미만, 약 20% 미만 또는 약 30% 미만일 수 있다. 도파관을 분할하는 기술은 다중 출력 도파관 사이에 여기 에너지를 대략 균일하게 분할하여 각각의 출력 도파관 사이에 여기 에너지를 균등하게 분배할 수 있다. 도파관 결합 기술은 출력 도파관을 가로 질러 다수의 입력 도파관으로부터의 여기 에너지의 대략 균일한 상대적 기여를 허용할 수 있다. 일부 실시예에서, 출력 도파관들 간의 균일성은 약 10% 미만, 약 20% 미만, 또는 약 30% 미만일 수 있다. 도파관을 설계하기 위해 사용되는 기술은 도파관 단면 높이, 단면 폭 및/또는 도파관의 굴절률을 포함하는 제조 파라미터의 특정 허용 오차에 대해 선택될 수 있다.

[0147] MMI 스플리터의 하나 이상의 치수는 출력 도파관의 수 및/또는 도파관 분할 및/또는 결합의 효율에 영향을 미친다. MMI 스플리터를 설계하는 것은 특정 수의 출력 도파관 및/또는 특정 분할 효율을 갖도록 MMI 스플리터의 치수를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 도 4h은 입력 도파관으로부터 광을 수신하고 광을 8개의 출력 도파관으로 지향시키도록 구성된 예시적인 MMI 스플리터 내의 광에 대한 강도 프로파일의 시뮬레이션을 도시한다. 이

예에서, 입력 도파관 및 출력 도파관은 500nm의 단면 폭을 가지며, MMI 스플리터의 치수는 폭(W) 16.35 마이크로미터, 길이(L) 84.28 마이크로미터이다. 각각의 출력 도파관에서 전달 광을 측정함으로써, 결합 균일성 및/또는 효율이 측정될 수 있다. 도 4h에 도시된 예시적인 MMI 스플리터에 대하여, 8개의 출력 도파관의 강도는 약 0.1% 변할 수 있다.

[0148] 일부 실시예에서, 격자 커플러는 입력 광을 다수의 출력 도파관으로 지향시키도록 구성될 수 있다. 도 4ia는 하나 이상의 파장을 갖는 광을 복수의 출력 도파관(4-904)에 결합시키는 데 사용될 수 있는 슬라이스 격자 커플러를 도시한다. 슬라이스 격자는 광의 파장(예를 들어, 수백 마이크로미터 폭)보다 훨씬 넓은 선형 격자 구조이다. 이것은 실리콘 질화물 및 실리콘 산화물과 같은 유전체의 교대 층으로 형성된다. 일부 실시예에서, 상이한 각도로 입사되도록 슬라이스 격자에서 상이한 파장을 런칭함으로써 다중 파장이 슬라이스 격자에 결합될 수 있다. 일부 실시예에서, 격자 커플러에 입사하는 하나 이상의 빔은 도 4ia에 도시된 바와 같이 격자 구조 그 자체의 크기와 대략 동일한 스폿 크기(4-603)를 갖는다.

[0149] 도 4ib 및도 4ic는 예시적인 슬라이스 격자 커플러를 도시하며, 도 4ic는 도 4ib에 도시된 영역(4-906)의 확대도이고, 슬라이스 격자 커플러(4-903) 및 출력 도파관(4-905)을 포함한다. 이러한 구성은 상이한 여기 파장의 입력 전력을 복수의 출력 도파관으로 결합 및 분할하는 것을 제공한다. 도 4ib에 도시된 예에서, 128개의 출력 도파관(4-905)이 있다. 다중 여기 파장을 갖는 실시예에서, 격자 영역(4-906)은 출력 도파관에 다중 여기 파장의 결합을 제공하도록 설계된 격자 피치를 갖는다. 도파관은 격자 커플러 상의 입력 여기 에너지 빔의 변화하는 강도를 보상하기 위해 슬라이스의 폭이 변할 수 있는 격자 영역 내의 단일 슬라이스에 의해 전력이 공급될 수 있다.

[0150] C. 샘플 우물

[0151] 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)이 통합 디바이스의 하나 이상의 픽셀에 형성될 수 있다. 샘플 우물은 기관(5-105)의 표면에 형성되고, 통합 디바이스의 단일 픽셀(5-100)을 나타내는 도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같이 기관의 표면에 퇴적되는 시편으로부터 샘플 우물의 내외로 샘플들(5-101)이 확산할 수 있도록 배열되는 작은 체적 또는 영역을 포함할 수 있다. 다양한 실시예들에서, 샘플 우물(5-210)은 도파관(5-240)로부터의 여기 에너지를 수신하도록 배열될 수 있다. 샘플 우물 안으로 확산하는 샘플들(5-101)은, 일시적으로 또는 영구적으로, 피착체(5-211)에 의해 샘플 우물의 여기 영역(5-215) 내에 유지될 수 있다. 여기 영역에서, 샘플은 여기 에너지(예를 들어, 여기 방사선(5-247))에 의해 여기될 수 있고, 그 후 샘플을 특징화하기 위해 관찰되고 평가될 수 있는 방사선을 방출할 수 있다.

[0152] 동작을 더 상세히 설명하면, 분석될 적어도 하나의 샘플(5-101)이 예로서 샘플의 현탁액을 갖는 시편(도시되지 않음)으로부터 샘플 우물(5-210) 내로 도입될 수 있다. 도파관(5-240)으로부터의 여기 에너지가 샘플 또는 샘플에 부착되거나 샘플과 관련된 태그 내에 포함된 적어도 하나의 마커를 샘플 우물 내의 여기 영역(5-215) 내에 있는 동안 여기시킬 수 있다. 일부 실시예에 따르면, 마커는 발광 분자(예로서, 형광단) 또는 양자 도트일 수 있다. 일부 구현들에서는, 샘플을 분석하는 데 사용되는 2개 이상의 마커가 존재할 수 있다(예를 들어, 그 전체가 참고로 포함되는, Science 323, 133 페이지(2009)의, J. Eid 등이 저술한 "Real-Time DNA Sequencing from Single Polymerase Molecules"에 설명된 단일 분자 유전자 서열 분석에 사용되는 별개의 마커들 및 태그들). 여기 동안에 그리고/또는 여기 후에, 샘플 또는 마커는 방출 에너지를 방출할 수 있다. 다수의 마커가 사용될 때, 이들은 상이한 특정 에너지에서 방출하고/하거나 상이한 수명을 포함하는 상이한 시간 특성으로 방출할 수 있다. 샘플 우물로부터의 방출 에너지는 센서(5-260)로 방사 또는 이동될 수 있으며, 방출 에너지는 검출되어, 샘플을 특징화하는 데 사용될 수 있는 전기 신호로 변환될 수 있다.

[0153] 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은, 도 5b에 도시된 바와 같이, 부분적으로 둘러싸인 구조물(partially enclosed structure)일 수 있다. 일부 구현들에서, 샘플 우물(5-210)은 적어도 하나의 재료층(5-230)에 형성된 1 마이크로미터 미만 크기의(sub-micron-sized) 구멍 또는 개구(적어도 하나의 가로 치수 D_{sw} 로 특징화됨)를 포함한다. 일부 예에서, 구멍은 "나노 개구"로서 지칭될 수 있다. 샘플 우물의 가로 치수는 일부 실시예들에 따르면 대략 20 나노미터와 대략 1 마이크로미터 사이일 수 있지만, 일부 구현들에서는 더 크고 더 작은 크기들이 사용될 수 있다. 샘플 우물(5-210)의 체적은 일부 구현들에서 약 10-21 리터와 약 10-15 리터 사이일 수 있다. 샘플 우물은 전파 모드를 지원하거나 지원하지 않을 수 있는 도파관으로 형성될 수 있다. 샘플 우물은 전파 모드를 지원할 수 있는, 또는 지원하지 않을 수 있는 도파관으로서 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물은 직경(또는 최대 가로 치수)이 D_{sw} 인 실린더형 형상(또는 유사 형상)을 갖는 제로-모드 도파관(zero-mode waveguide)(ZMW)으로서 형성될 수 있다. ZMW는 해당 구멍을 통하여 전파 광학 모드를 지원하

지 않는 나노스케일 구멍로서 단일 금속층에 형성될 수 있다.

- [0154] 샘플 우물(5-210)은 작은 체적을 갖기 때문에, 샘플들이 자연 환경들에서 발견되는 것들과 유사한 농도로 검사되는 시편에 집중될 수 있을지라도 각각의 픽셀에서 단일 샘플 이벤트들(예를 들어, 단일 분자 이벤트들)의 검출이 가능할 수 있다. 예를 들어, 통합 디바이스와 접촉하여 배치되는 시편에 마이크로몰 농도(micromolar concentrations)의 샘플이 존재할 수 있지만, 픽셀 레벨에서는 단지 약 하나의 샘플(또는 단일 분자 이벤트)만이 임의의 주어진 시간에 샘플 우물 내에 있을 수 있다. 통계적으로, 일부 샘플 우물들은 어떠한 샘플도 포함하지 않을 수 있으며 일부는 2개 이상의 샘플을 포함할 수 있다. 그러나, 적용 가능한 수의 샘플 우물은 단일 샘플을 포함할 수 있으며(예로서, 일부 실시예에서 적어도 30%), 따라서 단일 분자 분석이 다수의 픽셀에 대해 병렬로 실시될 수 있다. 단일 분자 또는 단일 샘플 이벤트들이 각각의 픽셀에서 분석될 수 있기 때문에, 통합 디바이스는 그렇지 않으면 앙상블 평균에서는 간과될 수도 있는 희귀한 이벤트들의 검출을 가능하게 한다.
- [0155] 샘플 우물의 가로 치수 D_{sw} 는 일부 실시예들에서는 약 500나노미터(nm)와 약 1마이크로미터 사이, 일부 실시예들에서는 약 250nm와 약 500nm 사이, 일부 실시예들에서는 약 100nm와 약 250nm 사이, 그리고 또 일부 실시예들에서는 약 20nm와 약 100nm 사이일 수 있다. 일부 구현들에 따르면, 샘플 우물의 가로 치수는 대략 80nm와 대략 180nm 사이, 또는 여기 파장 또는 방출 파장의 대략 1/4과 1/8 사이이다. 다른 구현들에 따르면, 샘플 우물의 가로 치수는 대략 120nm와 대략 170nm 사이이다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물(5-210)의 깊이 또는 높이는 약 50nm와 약 500nm 사이일 수 있다. 일부 구현들에서, 샘플 우물(5-210)의 깊이 또는 높이는 약 80nm와 약 250nm 사이일 수 있다.
- [0156] 파장 미만의(sub-wavelength) 가로 치수를 갖는 샘플 우물(5-210)은 적어도 2개의 면에서 통합 디바이스의 픽셀(5-100)의 동작을 개선할 수 있다. 예를 들어, 시편에 대향하는 측으로부터 샘플 우물에 입사되는 여기 에너지는 기하급수적으로 감쇠하는 전력으로 여기 영역(5-215)에 결합되고, 샘플 우물을 통하여 시편에 전파되지 않을 수 있다. 그 결과, 여기 에너지는 여기 영역에서는 증가되어 관심 샘플을 여기시키고, 시편에서는 감소되어 배경 잡음에 기여할 수 있는 다른 샘플들을 여기시킬 것이다. 또한, (센서(5-260)에 더 가까운) 우물의 베이스(base)에 유지된 샘플로부터의 방출이 바람직하게는 센서 쪽으로 유도되는데, 그 이유는 샘플 우물을 통하여 위로 전파하는 방출이 고도로 억제되기 때문이다. 이러한 효과들 양자 모두는 픽셀에서의 신호 대 잡음비를 개선할 수 있다. 본 발명자들은 픽셀에서의 신호 대 잡음 레벨들을 더 증가시키도록 개선될 수 있는 샘플 우물의 몇몇 양태들을 인식하였다. 이러한 양태들은 샘플 우물 형상 및 구조에 관련되고, 여기 에너지를 샘플 우물로의 여기 에너지 및 샘플 우물로부터의 방출된 방사선의 결합하는 데 도움을 주는 인접한 광학 및 플라즈몬 구조물들(아래 설명됨)에도 관련된다.
- [0157] 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은 관심 있는 특정 파장에 대한 전파 모드를 지원하지 않도록 구성되는 나노 개구로서 형성될 수 있다. 일부 예에서, 나노 개구는 모든 모드가 임계 파장 아래에 있도록 구성되며, 개구는 서브-컷오프 나노 구조(SCN)일 수 있다. 예를 들어, 샘플 우물(5-210)은 도전층에 실린더형 형상의 구멍 또는 보어(bore)를 포함할 수 있다. 샘플 우물의 단면이 원형일 필요는 없고, 일부 실시예들에서는 타원형, 정사각형, 직사각형, 또는 다각형일 수 있다. 도 5b에 도시된 바와 같이, 여기 에너지(5-247)(예를 들어, 가시 또는 근적외 방사)는 우물의 제1 단부에서 샘플 우물의 벽들(5-214)에 의해 정의될 수 있는 입구 개구(5-212)를 통하여 샘플 우물에 들어갈 수 있다. SCN으로서 형성될 때, 여기 에너지는 나노 개구의 길이를 따라(예로서, 시편의 방향으로) 기하급수적으로 감쇠할 수 있다. 일부 구현들에서, 도파관은 샘플로부터의 방출된 방사선에 대한 SCN을 포함할 수 있지만, 여기 에너지에 대한 SCN은 아닐 수 있다. 예를 들어, 샘플 우물에 의해 형성된 개구 및 도파관은 여기 에너지에 대한 전파 모드를 지원하기에 충분히 클 수 있는데, 그 이유는 그것이 방출된 방사선보다 짧은 파장을 가질 수 있기 때문이다. 더 긴 파장에서의 방출은 도파관에서의 전파 모드에 대한 차단 파장(cut-off wavelength)을 넘어설 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은 여기 에너지에 대한 SCN을 포함할 수 있고, 따라서 여기 에너지의 최대 강도는 샘플 우물(5-210)로의 입구에서 샘플 우물의 여기 영역(5-215)으로 국한(localize)된다(예를 들어, 도면에 도시된 바와 같이 층(5-235)과 층(5-230) 사이의 계면 부근에 국한된다). 여기 에너지의 이러한 국한은 샘플로부터의 방출 에너지 국지화를 개선하고, 단일 샘플(예로서, 단일 분자)로부터 방출된 관찰된 방출을 제한할 수 있다.
- [0158] 일부 실시예에 따르면, 픽셀(5-100)은 추가 구조를 포함할 수 있다. 예로서, 픽셀(5-100)은 샘플 우물 내의 샘플에 대한 여기 에너지의 결합에 영향을 주는 하나 이상의 여기 결합 구조(5-220)를 포함할 수 있다. 픽셀은 샘플 우물 내의 샘플로부터의 방출 에너지를 센서(5-260)로 지향시키는 데 영향을 주는 방출 지향 구조(5-250)도 포함할 수 있다.

- [0159] SCN을 포함하는 샘플 우물의 입구 부분에서의 여기 국한의 일례가 도 5c에 도시되어 있다. SCN으로 형성된 샘플 우물(5-210) 내의 그리고 그 부분의 여기 방사선의 강도를 결정하기 위해 수치 시뮬레이션이 수행되었다. 결과는 여기 방사선의 강도가 샘플 우물의 입구 개구에서는 입사 에너지의 약 70%이고 샘플 우물 내의 약 100nm 이내에 입사 강도의 약 20%까지 떨어지는 것을 보여준다. 이 시뮬레이션에 대해, 여기 에너지의 특성 파장은 633nm이었고 샘플 우물(5-210)의 직경은 140nm이었다. 샘플 우물(5-210)은 금 금속층에 형성되었다. 그래프에서 각각의 수평 분할은 50nm이다. 그래프에 의해 도시된 바와 같이, 샘플 우물에 수신된 여기 에너지의 1/2 초과가 샘플 우물의 입구 개구(5-212) 내의 약 50nm로 국한된다.
- [0160] 샘플 우물에서 국한되는 여기 에너지의 강도를 개선하기 위해, 본 발명자들에 의해 다른 샘플 우물 구조물들이 개발되고 연구되었다. 도 5d는 샘플 우물의 여기 단부에 공동 또는 디봇(5-216)을 포함하는 샘플 우물의 일 실시예를 도시한다. 도 5c의 시뮬레이션 결과에서 알 수 있듯이, 샘플 우물의 입구 개구(5-212)의 바로 앞에 더 높은 여기 강도의 영역이 존재한다. 샘플 우물에 디봇(5-216)을 추가하는 것은, 일부 실시예들에 따르면, 샘플이 더 높은 여기 강도의 영역으로 들어가는 것을 가능하게 한다. 일부 구현들에서, 디봇의 형상 및 구조는 국소 여기장(local excitation field)을 변경하고(예를 들어, 층(5-235)과 샘플 우물 내의 유체 간의 굴절률의 차이 때문에), 디봇에서 여기 에너지의 강도를 더욱 증가시킬 수 있다. 디봇(5-216)은 층(5-235) 내에 형성될 수 있으며, 따라서 샘플 우물(5-214) 및 디봇(5-216)을 점유하는 샘플 체적의 일부는 층(5-216)을 형성하는 재료에 의해 둘러싸인다.
- [0161] 디봇은 임의의 적합한 형상을 가질 수 있다. 디봇은 샘플 우물의 가로 형상과 실질적으로 동등한 가로 형상을 가질 수 있다(예를 들어, 원형, 타원형, 정사각형, 직사각형, 다각형, 등등). 일부 실시예들에서, 디봇의 측면들은, 샘플 우물의 벽들처럼, 실질적으로 곧고 수직일 수 있다. 일부 구현들에서, 디봇의 측면들은, 도면에 도시된 바와 같이, 경사질 수 있고/있거나 만곡될 수 있다. 디봇의 가로 치수는 일부 실시예들에서는 샘플 우물의 가로 치수와 실질적으로 동일한 크기일 수 있고, 일부 실시예들에서는 샘플 우물의 가로 치수보다 작을 수 있고, 또는 일부 실시예들에서는 샘플 우물의 가로 치수보다 클 수 있다. 디봇(5-216)은 샘플 우물 층(5-230)을 넘어서 대략 10nm 내지 대략 200nm 연장할 수 있다. 일부 구현들에서, 디봇은 샘플 우물 층(5-230)을 넘어서 대략 50nm 내지 대략 150nm 연장할 수 있다. 일부 실시예에서, 디봇은 샘플 우물 층(5-230)을 넘어서 대략 150nm 내지 대략 250nm 연장할 수 있다. 디봇을 형성함으로써, 여기 영역(5-215)은, 도 5d에 도시된 바와 같이, 샘플 우물 밖으로 연장할 수 있다.
- [0162] 도 5e는 (왼쪽 시뮬레이션 이미지에 도시된) 디봇을 포함하는 샘플 우물에 대한 여기 영역에서의 여기 에너지의 개선을 도시한다. 비교를 위해, 여기장은 오른쪽에 도시된, 디봇이 없는 샘플 우물에 대해서도 시뮬레이션된다. 장 규모(field magnitude)는 이 플롯들에서 연색(color rendering)으로부터 변환되었고, 디봇의 베이스에 있는 어두운 영역은 샘플 우물 내의 밝은 영역보다 더 높은 강도를 나타낸다. 샘플 우물 위의 어두운 영역들은 가장 낮은 강도를 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 디봇은 샘플(5-101)이 더 높은 여기 강도의 영역으로 이동하는 것을 가능하게 하고, 디봇은 또한 샘플 우물의 여기 단부에서 가장 높은 강도의 영역의 국한을 증가시킨다. 높은 강도의 영역은 디봇이 없는 샘플 우물에 대해서는 더 많이 분포된다는 점에 주목한다. 일부 실시예들에서, 디봇(5-216)은 여기 영역에서 2배 이상의 여기 에너지의 증가를 제공한다. 일부 구현들에서는, 디봇의 형상 및 깊이에 따라 2배보다 더 많은 증가를 얻을 수 있다. 이러한 시뮬레이션들에서, 샘플 우물을 포함하는 층은 알루미늄을 포함하고, 약 100nm 두께를 가지며, 디봇은 약 50nm의 깊이를 갖고, 여기 에너지의 파장은 635nm이다.
- [0163] 도 5fa는 샘플 우물이 기관의 표면에 있는 돌출부(5-615) 위에 형성되는 샘플 우물(5-210)의 다른 실시예를 도시한다. 샘플 우물에 대한 결과의 구조는 샘플에서의 여기 에너지를 도 5a에 도시된 샘플 우물에 비하여 2배보다 더 많이 증가시킬 수 있고, 샘플 우물로부터의 방출을 센서(5-260)로 집중시킬 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 제1 재료층(5-610)에 돌출부(5-615)가 패터닝된다. 일부 실시예에서, 돌출부는 도파관을 포함한다. 돌출부는 일부 구현들에서 직사각형 단면을 갖는 리지로서 형성될 수 있고, 돌출부의 제1 층 위에 제2 재료층(5-620)이 퇴적될 수 있다. 돌출부에서, 제2 층은, 도시된 바와 같이, 돌출부 위에 원통형 부분(5-625)과 근사한 형상을 형성할 수 있다. 일부 실시예들에서, 제2 층(5-620) 위에 도전층(5-230)(예를 들어, 반사성 금속)이 퇴적되고 돌출부 위에 도전층에 샘플 우물(5-210)을 형성하도록 패터닝된다. 그 후 제2 층 내로 디봇(5-216)이 에칭될 수 있다. 디봇(5-216)은 도전층(5-230) 아래로 약 50nm 내지 약 150nm 연장할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 제1 층(5-610)과 제2 층(5-620)은 광학적으로 투명할 수 있고, 동일한 재료로 형성될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 일부 구현들에서, 제1 층(5-610)은 산화물(예를 들어, SiO₂) 또는 질화물(예를 들어,

Si₃N₄)로 형성될 수 있고, 제2 층(5-620)은 산화물 또는 질화물로 형성될 수 있다.

- [0164] 일부 실시예들에 따르면, 돌출부(5-615) 위의 도전층(5-230)은 대략 원통형 반사체(5-630)로서 성형(shape)될 수 있다. 원통형 부분의 형상은 돌출부 높이 h, 돌출부의 폭 또는 가로 치수 w, 및 제2 층(5-620)의 두께 t의 선택에 의해 제어될 수 있다. 여기 영역의 위치 및 샘플의 위치는 디봇 깊이 d의 선택에 의해 원통형 반사체의 광학 초점에 관하여 조절될 수 있다. 원통형 반사기(5-630)는 여기 에너지를 여기 영역(5-215)에 집중시킬 수 있고, 또한 샘플로부터 방출된 방사선을 수집하고 그 방사를 반사하여 센서(5-260) 쪽으로 집중시킬 수 있다.
- [0165] 일부 실시예는 도파관에 근접하게 배치된 디봇을 갖는 샘플 우물을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 도 5fb는 층(5-630) 및 층(5-636)에 형성된 샘플 우물(5-632)을 갖는 통합 디바이스를 도시한다. 층(5-630)은 금속층일 수 있고 하나 이상의 금속(예를 들어, Al)을 포함할 수 있다. 층(5-636)은 유전체 층으로서 작용할 수 있고, 하나 이상의 유전체 재료(예를 들어, 실리콘 이산화물)를 포함할 수 있다. 샘플 우물(5-632)은 층(5-630) 및/또는 층(5-636)에 평행한 방향으로 가변 치수를 가질 수 있다. 샘플 우물(5-632)은 적어도 통합 디바이스의 층(5-630) 내에서 z 방향을 따른 치수 D2를 가질 수 있고, 일부 실시예에서, 치수 D2는 샘플 우물(5-632)의 직경으로 간주될 수 있다. 샘플 우물(5-632)의 치수(D2)는 대략 700nm, 대략 800nm, 대략 900nm, 대략 1 μ m 또는 대략 1.1 μ m 일 수 있다. 샘플 우물(5-632)은 통합 디바이스의 층(5-636) 내에서 z 방향을 따라 치수 D1을 가질 수 있고, 일부 실시예에서는 샘플 우물(5-632)의 표면에서의 직경으로 간주될 수 있다. 치수 D1은 대략 100nm, 대략 150nm, 대략 200nm 또는 대략 250nm 일 수 있다. 치수(D1)를 갖는 샘플 우물(5-632)의 표면은 도파관(5-634)으로부터 x 방향을 따라 치수(d1)에 위치된다. 거리(d1)만큼 도파관(5-634)에 인접하게 샘플 우물(5-632)을 위치시키는 것은 도파관(5-634)으로부터 샘플 우물(5-632)으로의 여기 에너지의 개선된 결합을 허용할 수 있다. 치수(d1)는 대략 50nm, 대략 100nm, 대략 150nm, 대략 200nm 또는 대략 250nm 일 수 있다.
- [0166] 전술한 바와 같이, 샘플 우물은 임의의 적합한 형상으로 형성될 수 있고, 원통형 형상으로만 제한되지 않는다. 일부 구현들에서, 샘플 우물은 원추형, 사면체, 오면체, 등등일 수 있다. 도 5ga 내지 도 5gf는 일부 실시예들에서 이용될 수 있는 일부 예시적인 샘플 우물 형상들 및 구조물들을 예시한다. 샘플 우물(5-210)은, 일부 실시예들에 따르면, 여기 에너지에 대한 출구 개구(5-218)보다 큰 입구 개구(5-212)를 갖도록 형성될 수 있다. 샘플 우물의 측면들은 테이퍼되거나 만곡될 수 있다. 샘플 우물을 이런 식으로 형성하는 것은 더 많은 에너지를 여기 영역에 수용할 수 있지만, 그럼에도 시편 쪽으로 이동하는 여기 에너지를 상당히 감소시킬 수 있다. 또한, 샘플에 의해 방사된 방출은 우선적으로 더 큰 개구를 가진 샘플 우물의 단부 쪽으로 방사될 수 있는데, 그 이유는 그 방향으로의 에너지 전달이 유리하기 때문이다.
- [0167] 일부 실시예들에서, 도 5gb에 도시된 바와 같이, 디봇(5-216)은 샘플 우물의 베이스보다 더 작은 가로 치수를 가질 수 있다. 디봇을 에칭하기 전에 희생층으로 샘플 우물의 측면들을 코팅하고, 그 후 희생층을 제거하는 것에 의해 더 작은 디봇이 형성될 수 있다. 더 작은 디봇은 샘플 우물의 도전성 벽들로부터 더 등거리인 영역에 샘플을 유지하기 위해 형성될 수 있다. 샘플 우물의 벽들로부터 등거리에 샘플을 유지하는 것은 방사하는 샘플에 대한 샘플 우물 벽들의 바람직하지 않은 효과들, 예를 들어, 방출의 켄칭(quenching) 및/또는 방사 수명의 변경을 감소시킬 수 있다.
- [0168] 도 5gc 및 도 5gd는 샘플 우물의 또 다른 실시예를 도시한다. 이 실시예에 따르면, 샘플 우물(5-210)은 여기-에너지-향상 구조물들(5-711) 및 여기-에너지-향상 구조물들에 인접하여 형성된 피착체(5-211)를 포함할 수 있다. 여기-에너지-향상 구조물들(5-711)은, 일부 실시예들에 따르면, 광학적으로 투명한 층(5-235)상에 도전성 재료들에 형성된 표면 플라즈몬 또는 나노-안테나 구조물들을 포함할 수 있다. 도 5gc는 샘플 우물(5-210) 및 인근의 구조물의 정면도를 도시하고, 도 5gd는 평면도를 도시한다. 여기-에너지-향상 구조물들(5-711)은 작은 국한된 영역에서의 여기 에너지를 향상시키도록 성형 및 배열될 수 있다. 예를 들어, 이 구조물들은 샘플 우물에 여기 영역(5-215) 내의 여기 에너지의 강도를 증가시키는 예각을 가진 뾰족한 도체들을 포함할 수 있다. 도시된 예에서, 여기-에너지-향상 구조물들(5-711)은 나비넥타이의 형태로 이루어져 있다. 영역 내로 확산하는 샘플들(5-101)은, 일시적으로 또는 영구적으로, 피착체(5-211)에 의해 유지될 수 있고 샘플 우물(5-210)에 인접하여 위치하는 도파관(5-240)로부터 전달될 수 있는 여기 에너지에 의해 여기될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 여기 에너지는 여기-에너지-향상 구조물들(5-711)에서 표면-플라즈몬 파들을 구동할 수 있다. 결과의 표면-플라즈몬 진류들은 구조물들(5-711)의 뾰족한 점들에서 높은 전기장들을 생성할 수 있고, 이 높은 전기장들은 여기 영역(5-215)에 유지된 샘플을 여기시킬 수 있다. 일부 실시예들에서, 도 5gc에 도시된 샘플 우물(5-210)은 디봇(5-216)을 포함할 수 있다.
- [0169] 샘플 우물의 또 다른 실시예가 도 5ge에 도시되어 있고, 샘플 우물(5-210)의 내부 벽들을 따라 형성된 여기-에

너지-향상 구조물(5-720)을 보여준다. 여기-에너지-향상 구조물(5-720)은 금속 또는 도체를 포함할 수 있고, 샘플 우물이 형성된 기관이 퇴적 동안에 회전되는 경사진(또는 새도우), 방향성 퇴적을 이용하여 형성될 수 있다. 퇴적 동안에, 샘플 우물(5-210)의 베이스는 우물의 상부 벽들에 의해 가려지고, 따라서 퇴적된 재료는 베이스에서 축적되지 않는다. 결과의 구조물(5-720)은 구조물의 바닥 근처에서 예각(5-722)을 형성할 수 있고, 도체의 이러한 예각은 샘플 우물 내의 여기 에너지를 향상시킬 수 있다.

[0170] 도 5ge에 도시된 바와 같은 일 실시예에서, 샘플 우물이 형성되는 재료(5-232)는 도체일 필요는 없고, 임의의 적합한 유전체 재료일 수 있다. 일부 구현들에 따르면, 샘플 우물(5-210)과 여기-에너지-향상 구조물(5-720)은 유전체층(5-235) 내로 예칭된 블라인드 구멍(blind hole)에 형성될 수 있고, 별도의 층(5-232)이 퇴적될 필요가 없다.

[0171] 일부 구현들에서, 도 5ge에 도시된 구조물에 대해 후속하여 새도우 증발(shadow evaporation)을 수행하여, 파선에 의해 도시된 바와 같이, 샘플 우물의 베이스에 금속성 또는 도전성 에너지-향상 구조물, 예를 들어, 사다리꼴 구조물 또는 뾰족한 원추를 퇴적할 수 있다. 에너지-향상 구조물은 표면 플라즈몬들을 통해 샘플 우물 내의 여기 에너지를 향상시킬 수 있다. 새도우 증발 후에, 평탄화 프로세스(예를 들어, 화학-기계 연마 공정 또는 플라즈마 예칭 프로세스)를 수행하여 샘플 우물의 상부에 있는 퇴적된 재료를 제거하거나 에치백하면서, 우물 내에 에너지-향상 구조물을 남길 수 있다.

[0172] 일부 실시예들에서, 샘플 우물(5-210)은 단일 금속층보다 많은 것으로 형성될 수 있다. 도 5gf는 다중층 구조물에 형성된 샘플 우물을 예시하는데, 이 구조물에서는 상이한 층들에 대해 상이한 재료들이 이용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은(반도전성 또는 도전성 재료일 수 있는) 제1 층(5-232), (절연체 또는 유전체일 수 있는) 제2 층(5-234), 및(도체 또는 반도체일 수 있는) 제3 층(5-230)에 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서는, 축퇴형으로 도핑된(degeneratively-doped) 반도체 또는 그래핀이 샘플 우물의 층으로 이용될 수 있다. 일부 구현들에서는, 샘플 우물이 2개의 층에 형성될 수 있고, 다른 실시예들에서는 샘플 우물이 4개 이상의 층에 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물을 형성하는 데 사용되는 다층 재료는 샘플 우물에 입사하는 여기 방사선에 의해 생성될 수 있는 간접 여기자를 증가 또는 억제하도록 선택될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물을 형성하는 데 이용되는 다중층 재료들은 샘플 우물의 베이스에서 표면-플라즈몬 생성을 증가시키거나 우물의 상부에서 표면-플라즈몬 방사를 억제하도록 선택될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물을 형성하는 데 이용되는 다중층 재료들은 여기 방사선이 샘플 우물 및 다중층 구조물을 넘어서 벌크 시편으로 전파되는 것을 억제하도록 선택될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물을 형성하는 데 사용되는 다층 재료는 샘플 우물에 입사하는 여기 방사선에 의해 생성될 수 있는 간접 여기자를 증가 또는 억제하도록 선택될 수 있다.

[0173] 상기 실시예들에서 설명된 샘플 우물들을 형성하기 위해 다양한 재료들이 이용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은, 도전성 재료, 반도체, 및 절연체 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는, 적어도 하나의 재료층(5-230)으로 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물(5-210)은 높은 도전성의 금속층, 예를 들어, 금, 은, 알루미늄, 구리를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 층(5-230)은 금, 은, 알루미늄, 구리, 티타늄, 티타늄 질화물, 팔라듐, 백금 및 크롬 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 포함하는 다층 스택을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 다른 금속들이 추가적으로 또는 대안적으로 이용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물은 AlCu 또는 AlSi와 같은 합금을 포함할 수 있다.

[0174] 일부 실시예들에서, 상이한 금속들 또는 합금들의 다수의 층이 샘플 우물을 형성하는 데 이용될 수 있다. 일부 구현들에서, 샘플 우물(5-210)이 형성되는 재료는 금속들 및 비금속들의 교대 층들, 예를 들어, 금속과 하나 이상의 산화물의 교대 층들을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 비금속은 폴리비닐 포스폰산 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-티올과 같은 중합체를 포함할 수 있다.

[0175] 샘플 우물이 형성되는 층(5-230)은, 일부 실시예들에 따르면, 적어도 하나의 광학적으로 투명한 층(5-235)상에 또는 그에 인접하여 퇴적될 수 있고, 따라서(가시 또는 근적외선 방사선과 같은 형태의) 여기 에너지와(예를 들어, 가시 또는 근적외선 방사 형태의) 방출 에너지가 현저한 감쇠 없이 샘플 우물(5-210)로 그리고 그로부터 이동할 수 있다. 예를 들어, 도파관(5-240)으로부터의 여기 에너지는 적어도 하나의 광학적으로 투명한 층(5-235)을 통과하여 여기 영역(5-215)으로 이동할 수 있고, 샘플로부터의 방출은 동일한 층 또는 층들을 통과하여 센서(5-260)로 이동할 수 있다. 이 여기 에너지는 도파관에 의해 유도되는 여기 광의 소멸 꼬리로부터 유래될 수 있다.

[0176] 일부 실시예들에서, 샘플 우물(5-210)의 적어도 하나의 표면은, 도 5h에 도시된 바와 같이, 샘플 우물 내의 샘플

플의 작용에 영향을 미치는 하나 이상의 재료층(5-211, 5-280)으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 얇은 유전체층(5-280)(예를 들어, 알루미늄, 티타늄 질화물, 또는 실리카)이 샘플 우물의 측벽들상에 부동태화 코팅으로서 퇴적될 수 있다. 이러한 코팅은 여기 영역(5-215) 밖의 샘플의 샘플 부착을 감소시키기 위해, 또는 샘플 우물(5-210)이 형성되는 재료(5-230)와 샘플 사이의 상호 작용을 감소시키기 위해 구현될 수 있다. 샘플 우물 내의 부동태화 코팅의 두께는, 일부 실시예들에 따르면, 약 5nm와 약 50nm 사이일 수 있다.

[0177] 일부 구현들에서, 코팅 층(5-280)을 위한 재료는 그 재료에 대한 화학적 작용제(chemical agent)의 친화도(affinity)에 기초하여 선택될 수 있고, 따라서 층(5-280)은 층으로의 샘플 층들의 부착을 더 억제하도록 화학 또는 생물학 물질로 처리될 수 있다. 예를 들어, 코팅 층(5-280)은, 일부 실시예들에 따르면, 폴리포스포네이트 부동태화 층으로 부동태화될 수 있는, 알루미늄을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서는 추가적인 또는 대안적인 코팅들 및 부동태화 작용제들이 이용될 수 있다.

[0178] 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210) 및/또는 디봇(5-216)의 적어도 바닥 표면은 샘플의 유지를 촉진하기 위해 화학 또는 생물학 피착체(5-211)(예를 들어, 비오틴)로 처리될 수 있다. 샘플은 영구적으로 또는 일시적으로, 예를 들어, 적어도 약 0.5밀리초와 약 50밀리초 사이의 시간 동안 유지될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 피착체는 더 긴 기간 동안 샘플(5-101)의 일시적 유지를 촉진할 수 있다. 임의의 적합한 피착체가 다양한 실시예들에서 이용될 수 있으며, 비오틴으로 제한되지 않는다.

[0179] 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물에 인접한 재료층(5-235)은 그 층의 재료에 대한 피착체의 친화도에 기초하여 선택될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물의 측벽들의 부동태화는 측벽들상의 피착체의 코팅을 억제할 수 있고, 따라서 피착체(5-211)는 우선적으로 샘플 우물의 베이스에 퇴적된다. 일부 실시예들에서, 피착체 코팅은 샘플 우물의 측벽들의 일부 위로 연장될 수 있다. 일부 구현들에서, 피착체는 이방성 물리 퇴적 프로세스(예를 들어, 증발, 스퍼터링)에 의해 퇴적될 수 있고, 따라서 피착체는 샘플 우물 또는 디봇의 베이스에 축적되고 샘플 우물의 측벽들에는 상당히 형성되지 않는다.

[0180] 통합 디바이스를 위한 샘플 우물들(5-210)을 제조하기 위해 다양한 제조 기법들이 이용될 수 있다. 몇 개의 예가 아래에 설명되지만, 본 발명은 이러한 예들로만 제한되지 않는다.

[0181] 샘플 우물(5-210)은 임의의 적합한 마이크로- 또는 나노-제조 프로세스에 의해 형성될 수 있는데, 그 프로세스는 포토리소그래피, 원자외선 포토리소그래피(deep-ultraviolet photolithography), 액침 포토리소그래피(immersion photolithography), 근거리장 광접촉 포토리소그래피(near-field optical contact photolithography), EUV 리소그래피, x선 리소그래피, 나노임프린트 리소그래피(nanoimprint lithography), 간섭측정 리소그래피(interferometric lithography), 스텝-앤-플래시 리소그래피(step-and-flash lithography), 다이렉트-라이트 전자 빔 리소그래피(direct-write electron beam lithography), 이온 빔 리소그래피(ion beam lithography), 이온 빔 밀링(ion beam milling), 리프트오프 처리(lift-off processing), 반응성 이온 에칭(reactive-ion etching) 등과 관련된 처리 공정들을 포함할 수 있지만, 이들에 제한되지 않는다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물(5-210)은 포토리소그래피 및 리프트오프 처리를 이용하여 형성될 수 있다. 샘플 우물의 리프트오프 처리와 관련된 예시적인 제조 프로세스들이 도 51a-f에 도시되어 있다. 픽셀에서 단 하나의 샘플 우물 또는 구조물의 제조가 전형적으로 도면들에 도시되어 있기는 하지만, 다수의 샘플 우물 또는 구조가 병행하여 기관상에(예를 들어, 각각의 픽셀에서) 제조될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0182] 일부 실시예들에 따르면, 도 51a에 도시된 바와 같이, 기관상의 층(5-235)(예를 들어, 산화물층)이 반사 방지 코팅(anti-reflection)(ARC) 층(5-910) 및 포토레지스트(5-920)로 커버될 수 있다. 포토레지스트는 포토리소그래피 및 레지스트의 현상을 이용하여 노출 및 패터닝될 수 있다. 레지스트는 (레지스트 유형에 따라) 노출된 부분들 또는 비노출된 부분들을 제거하도록 현상될 수 있으며, 이에 따라, 도 51b에 도시된 바와 같이, 샘플 우물에 대한 원하는 직경(D_{sw})과 대략 같은 직경을 가진 기둥(5-922)이 남는다. 기둥의 높이는 샘플 우물의 원하는 깊이와 실질적으로 다를 수 있다. 예로서, 기둥의 높이는 샘플 우물의 원하는 깊이보다 실질적으로 클 수 있다.

[0183] 기둥(5-922)의 패턴은, 예를 들어, 도 51c에 도시된 바와 같이, 이방성, 반응성 이온 에칭(RIE)을 통해 ARC 층(5-910)으로 전사될 수 있다. 그 영역은 그 후 샘플 우물을 형성하기 위해 원하는 적어도 하나의 재료(5-230), 예를 들어, 도체 또는 금속으로 코팅될 수 있다. 퇴적된 재료, 또는 재료들의 일부가, 도 51d에 도시된 바와 같이, 기둥(5-922) 위에 캡(5-232)을 형성한다. 그 후 포토레지스트(5-920) 및 ARC 층(5-910)는, 선택적 제거 프로세스를 이용하여(예를 들어, 적어도 레지스트를 용해시키고 캡을 릴리스(release)하거나 "리프트 오프(lifts off)"하는 화학조(chemical bath)를 교반(agitation)과 함께 또는 교반 없이 이용하여) 기관으로부터

박리될 수 있다. ARC 층(5-910)이 남아 있다면, 그것은 선택적 에칭을 이용하여 기관으로부터 박리될 수 있고, 이에 따라 도 5ie에 도시된 바와 같은 샘플 우물(5-210)이 남는다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물의 측벽들(5-214)은 적어도 하나의 재료(5-230)의 퇴적 특성으로 인해 경사질 수 있다.

[0184] 본 명세서에서 사용된 "선택적 에칭(selective etch)"은 에천트가 제거되거나 에칭되기를 원하는 하나의 재료를, 에천트가 제거되기를 의도하지 않는 다른 재료들을 에칭하는 것보다 더 빠른 속도로(예를 들어, 적어도 2배의 속도로) 선택적으로 에칭하는 에칭 프로세스를 의미한다.

[0185] 포토레지스트(5-920) 및 ARC 층(5-910)은 전형적으로 중합체 기반이기 때문에, 이들은 높은 종횡비(aspect ratios)(예를 들어, 높이 대 폭에 관하여 약 2:1보다 큰 종횡비)를 가진 샘플 우물들을 형성하기에는 적합하지 않을 수 있는 연질 재료들(soft materials)로 간주된다. 더 높은 종횡비를 가진 샘플 우물들에 대해서는, 리프트오프 프로세스에서 경질 재료(hard material)가 포함될 수 있다. 예를 들어, ARC 층 및 포토레지스트를 퇴적하기 전에, 경질(예를 들어, 무기 재료)의 층이 퇴적될 수 있다. 일부 실시예들에서, 티타늄 또는 실리콘 질화물의 층이 퇴적될 수 있다. 경질 재료층은 샘플 우물이 형성되는 재료, 또는 재료들(5-230)에 비해 우선적인 에칭을 보여야 한다. 포토레지스트가 패터닝된 후에, 기둥의 패턴이 ARC 층 및 하부의 경질 재료(5-930)로 전사될 수 있고 그에 따라 도 5if에 도시된 바와 같은 구조물이 생긴다. 그 후 포토레지스트 및 ARC 층은 박리되고, 재료(들)(5-230)가 퇴적되고, 리프트오프 공정을 수행하여 샘플 우물을 형성할 수 있다.

[0186] 일부 실시예들에 따르면, 리프트오프 프로세스는, 도 5gc 및 도 5gd에 도시된 바와 같이, 에너지-향상 구조물(5-711)을 포함하는 샘플 우물을 형성하기 위해 이용될 수 있다.

[0187] 샘플 우물을 형성하기 위한 대안적인 프로세스가 도 5ja-d에 도시되어 있다. 이 프로세스에서, 샘플 우물은 적어도 하나의 재료(5-230) 내로 직접 에칭될 수 있다. 예를 들어, 샘플 우물이 형성될 적어도 하나의 재료(5-230)가 기관 상에 퇴적될 수 있다. 이 층은, 도 5ja에 예시된 바와 같이, ARC 층(5-910) 및 포토레지스트(5-920)로 커버될 수 있다. 포토레지스트는, 도 5jb에 도시된 바와 같이, 샘플 우물의 원하는 직경과 대략 같은 직경을 가진 구멍을 형성하기 위해 패터닝될 수 있다. 구멍의 패턴은, 예를 들어 도 5jc에 도시된 바와 같이, 이방성, 반응성 이온 에칭을 이용하여 ARC 층으로 그리고 층(5-230)을 통하여 전사될 수 있다. 포토레지스트 및 ARC 층은 박리될 수 있고, 그에 따라 도 5jd에 도시된 바와 같은 샘플 우물이 생성된다. 일부 실시예들에 따르면, 재료층(5-230) 내로 에칭하는 것에 의해 형성된 샘플 우물의 측벽들은 리프트오프 프로세스의 결과로 생긴 측벽들보다 더 수직일 수 있다.

[0188] 일부 실시예들에서, 포토레지스트 및 ARC 층은 재료(5-230) 위에 하드 마스크(예를 들어, 도시되지 않은, 실리콘 질화물 또는 산화물층)를 패터닝하는 데 이용될 수 있다. 패터닝된 구멍은 그 후 하드 마스크로 전사될 수 있고, 하드 마스크는 그 패턴을 재료층(5-230)으로 전사하는 데 이용된다. 하드 마스크는 더 높은 종횡비의 샘플 우물들을 형성하기 위해, 재료층(5-230) 내로 더 큰 에칭 깊이들을 가능하게 할 수 있다.

[0189] 위에 설명한 리프트오프 프로세스들 및 직접 에칭 제조 기법들은 샘플 우물이 형성되는 재료(5-230)의 스택을 형성하기 위해 상이한 재료들의 다수의 층이 이용되는 경우 샘플 우물을 형성하는 데 이용될 수 있다. 예시적인 스택이 도 5k에 도시되어 있다. 일부 실시예들에 따르면, 재료의 스택은 샘플 우물의 여기 영역으로의 여기 에너지의 결합을 개선하기 위해, 또는 벌크 시편으로의 여기 에너지의 송신 또는 재방사를 감소시키기 위해 샘플 우물을 형성하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 제1 층(5-940) 위에 흡수층(5-942)이 퇴적될 수 있다. 제 1 층은 금속 또는 금속 합금을 포함할 수 있고, 흡수층은 표면 플라즈몬을 억제하는 재료, 예를 들어, 비정질 실리콘, TaN, TiN, 또는 Cr을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 샘플 우물을 둘러싸는 표면을 부동태화(예를 들어, 분자들의 부착을 억제)하기 위한 표면층(5-944)이 또한 퇴적될 수 있다.

[0190] 디봇(5-216)을 포함하는 샘플 우물의 형성은 임의의 적합한 방식으로 행해질 수 있다. 일부 실시예들에서, 디봇은 인접층(5-235) 내로, 및/또는 샘플 우물에 인접한, 임의의 중간층 또는 층들 내로 더 에칭하는 것에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 재료층(5-230)에 샘플 우물을 형성한 후에, 그 층(5-230)은, 도 5l에 도시된 바와 같이, 디봇을 패터닝하기 위한 에칭 마스크로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 기관에 대해 디봇(5-216)이 인접층(5-235) 내로 에칭될 수 있도록 선택적, 이방성 반응성 이온 에칭이 수행될 수 있다. 예를 들어, 재료(5-230)가 금속이고 인접층(5-235)이 실리콘 산화물인 일 실시예에서, 샘플 우물 아래의 노출된 실리콘 산화물을 우선적으로 제거하고 디봇(5-216)을 형성하기 위해 CHF₃ 또는 CF₄를 포함하는 공급 가스를 가진 반응성 이온 플라즈마 에칭이 이용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "실리콘 산화물(silicon oxide)"은 SiO_x를 일반적으로 언급하고, 예를 들어, 이산화 실리콘을 포함할 수 있다.

- [0191] 일부 실시예들에서, 에칭 동안의 플라즈마 내의 조건들(예를 들어, 기판에 대한 바이어스 및 압력)은 디봇의 에칭 프로파일을 결정하도록 제어될 수 있다. 예를 들어, 낮은 압력(예를 들어, 약 100mTorr 미만)과 높은 DC 바이어스(예를 들어, 약 20V 초과)에서, 에칭은 매우 이방성일 수 있고, 도면에 도시된 바와 같이, 디봇의 실질적으로 곧고 수직인 측벽들을 형성할 수 있다. 더 높은 압력과 더 낮은 바이어스에서, 에칭은 더 등방성일 수 있고 그에 따라 디봇의 테이퍼된 그리고/또는 만곡된 측벽들이 생성될 수 있다. 일부 구현들에서, 디봇을 형성하기 위해 습식 에칭이 이용될 수 있고, 이는 실질적으로 등방성일 수 있고, 샘플 우물의 측벽들까지 또는 그를 넘어서, 재료(5-230) 아래로 측방으로 연장할 수 있는 실질적으로 구형인 디봇을 형성할 수 있다.
- [0192] 도 5ma 내지 도 5mc는 샘플 우물(5-210)보다 작은 가로 치수를 가진 디봇(5-216)(예를 들어, 도 5gb에 도시된 것과 같은 디봇)을 형성하기 위해 이용될 수 있는 프로세스 공정들을 도시한다. 일부 구현들에서, 샘플 우물을 형성한 후에, 샘플 우물을 포함하는 영역 위에 등각의 회생층(5-960)이 퇴적될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 이 회생층(5-960)은 기상 증착 프로세스, 예를 들어, 화학 기상 증착법(CVD), 플라즈마를 이용한 CVD(plasma-enhanced CVD), 또는 원자층 증착법(ALD)에 의해 퇴적될 수 있다. 회생층은 그 후, 회생층(5-960)에 대해 선택적이고, 수평 표면들로부터 층을 제거하고, 도 5mb에 도시된 바와 같이, 샘플 우물의 벽들에 측벽 코팅들(5-962)을 남기는 제1 이방성 에칭을 이용하여 에치백될 수 있다. 이 에치백은 일부 실시예들에서는 선택적이고 재료(5-230) 및 인접층(5-235)에서 정지할 수 있고, 또는 일부 실시예들에서는 비선택적인, 타이밍된 에치(non-selective, timed etch)일 수 있다.
- [0193] 인접층(5-235)에 대해 선택적인 제2 이방성 에칭을 실행하여, 도 5mc에 도시된 바와 같이 인접층 내로 디봇(5-216)을 에칭할 수 있다. 그 후 임의적으로 회생 측벽 코팅들(5-962)이 선택적 습식 또는 건식 에치에 의해 제거될 수 있다. 측벽 코팅들의 제거는 디봇(5-216)보다 큰 가로 치수를 갖도록 샘플 우물을 개방한다.
- [0194] 일부 실시예들에 따르면, 회생층(5-960)은 인접층(5-235)과 동일한 재료를 포함할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 제2 에칭은 디봇이 인접층(5-235) 내로 에칭될 때 측벽 코팅(5-962)의 적어도 일부를 제거할 수 있다. 측벽 코팅의 이러한 에치백은 일부 실시예들에서 디봇의 테이퍼된 측벽들을 형성할 수 있다.
- [0195] 일부 구현들에서, 회생층(5-960)은 샘플 우물의 측벽들을 부동태화하기 위해(예를 들어, 샘플 우물의 측벽들에서의 샘플들의 부착을 감소시키기 위해) 이용되는 재료로 형성되거나, 이러한 재료의 층을 포함할 수 있다. 그 후 디봇의 형성 후에 샘플 우물의 벽들에 층(5-960)의 적어도 일부가 남겨질 수 있다.
- [0196] 일부 실시예들에 따르면, 디봇의 형성 후에 측벽 코팅들(5-962)의 형성이 발생한다. 이러한 실시예에서 층(5-960)은 디봇의 측벽들을 코팅한다. 이러한 프로세스는 디봇의 측벽들을 부동태화하고 샘플을 디봇의 중심 영역 내에 국한시키기 위해 이용될 수 있다.
- [0197] 샘플 우물(5-210)의 베이스의 피착체(5-211), 및 부동태화 층(5-280)을 퇴적하는 것과 관련된 프로세스 공정들이 도 5a4에 도시되어 있다. 일부 실시예들에 따르면, 샘플 우물은 샘플 우물의 측벽들에 제1 부동태화 층(5-280)을 포함할 수 있다. 이 제1 부동태화 층은, 예를 들어, 도 5mb 또는 도 5h와 관련하여 위에 설명된 바와 같이 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 부동태화 층(5-280)은 임의의 적합한 퇴적 프로세스 및 에치백에 의해 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 부동태화 층은 샘플 우물이 형성되는 재료(5-230)를 산화시키는 것에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 샘플 우물은 알루미늄으로 형성될 수 있고, 이것은 샘플 우물들의 측벽들에 알루미늄의 코팅을 생성하기 위해 산화될 수 있다.
- [0198] 피착체(5-980) 또는 피착체 전구체(adherent precursor)(예를 들어, 피착체를 우선적으로 결합하는 재료)가, 도 5na에 도시된 바와 같이, 이방성 물리 퇴적 프로세스, 예를 들어, 증발 퇴적을 이용하여 기판상에 퇴적될 수 있다. 피착체 또는 피착체 전구체는, 도 5nb에 도시된 바와 같이, 샘플 우물의 베이스에 피착체 층(5-211)을 형성할 수 있고, 샘플 우물이 형성되는 재료(5-230)의 상부 표면을 코팅할 수 있다. 도 5nc에 도시된 후속의 경사진, 방향성 퇴적(때때로 새도우 퇴적 또는 새도우 증발 프로세스로 언급됨)이 피착체 층(5-211)을 커버하지 않고 재료(5-230)의 상부 표면 위에 부동태화 재료(5-990)의 제2 부동태화 층(5-280)을 퇴적하기 위해 이용될 수 있다. 새도우 퇴적 프로세스 동안, 기판은 기판에 대해 법선인 축을 중심으로 회전될 수 있고, 따라서 제2 부동태화 층(5-280)은 샘플 우물의 상부 테두리(upper rim) 주위에 더 균일하게 퇴적된다. 결과의 구조물이 일부 실시예들에 따라 도 5nd에 도시되어 있다. 제2 부동태화 층을 퇴적하는 것의 대안으로서, 재료(5-230)의 상부 표면으로부터 피착체를 제거하기 위해 평탄화 에칭(예를 들어, CMP 공정)이 이용될 수 있다.
- [0199] 일부 구현들에 따르면, 피착체 층(5-211)은, 도 5o에 도시된 바와 같이, 테이퍼된 샘플 우물의 베이스에 중심에 퇴적될 수 있다. 예를 들어, 피착체, 또는 피착체 전구체가, 위에 설명된 바와 같이 형성된, 테이퍼된 샘플 우

물에, 도 5na에 도시된 바와 같이, 방향성으로 퇴적될 수 있다. 샘플 우물의 벽들은 피착체 층(5-211)의 퇴적 전에 또는 후에 산화 프로세스에 의해 부동태화될 수 있다. 재료(5-230)의 표면에 남아 있는 피착체 또는 전구체는 도 5nd와 관련하여 설명된 바와 같이 부동태화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 재료(5-230)의 상부 표면상의 피착체는 화학-기계 연마 공정에 의해 제거될 수 있다. 샘플 우물의 베이스에 중심에, 피착체 층, 또는 피착체 층 전구체를 형성함으로써, 샘플로부터의 방출에 대한 유해한 효과들(예를 들어, 샘플 우물로부터의 샘플 방사의 억제 또는 쉐딩, 샘플이 샘플 우물 주위에 형성된 에너지 결합 구조물들에 대하여 중심에 위치하지 않기 때문에 샘플로부터의 바람직하지 못한 방사 분포, 샘플에 대한 발광 수명에 대한 역효과들)이 감소될 수 있다.

[0200] 일부 실시예들에서, 샘플 우물 및 디봇을 형성하는 데 이용되는 리프트오프 패터닝, 에칭, 및 퇴적 프로세스들은 통합 디바이스 상에 통합 CMOS 회로들을 형성하는 데 이용되는 CMOS 프로세스와 호환될 수 있다. 따라서, 통합 디바이스는 종래의 CMOS 설비 및 제조 기법들을 이용하여 제조될 수 있지만, 일부 구현들에서는 커스텀 또는 특수화된 제조 설비가 이용될 수도 있다.

[0201] 위에 설명된 프로세스 공정들의 변형들이 샘플 우물들의 대안적인 실시예들을 형성하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 도 5ga 또는 도 5gb에 도시된 것과 같은 테이퍼된 샘플 우물은 도 5nc에 도시된 경사진 퇴적 프로세스를 이용하여 형성될 수 있다. 도 5gb의 샘플 우물에 대해, 퇴적 각도는 퇴적 프로세스 동안 변경될 수 있다. 이러한 실시예들에서는, 실질적으로 곧고 수직인 측벽들을 가진 샘플 우물이 먼저 형성될 수 있고, 그 후 샘플 우물의 측벽들을 테이퍼하기 위해 경사진 퇴적에 의해 추가적인 재료(5-230)가 퇴적될 수 있다.

[0202] 일부 실시예에서, 샘플 우물은 복수의 층을 포함하는 다층 스택으로 형성될 수 있다. 도 5p는 기판 층(5-105)에 형성된 디봇을 갖는 샘플 우물을 도시한다. 이 실시예의 샘플 우물은 직경이 약 140-180 nm이고, 디봇 깊이가 약 40-90 nm이다. 기판(5-105)은 실리콘 산화물과 같은 임의의 적합한 재료로 형성될 수 있다. 제1 층(5-1001)은 기판(5-105)의 표면 상에 형성될 수 있다. 이 제1 층(5-1001)은 알루미늄과 같은 임의의 적합한 금속으로 형성될 수 있으며, 예를 들어, 두께가 약 60nm일 수 있다. 제2 층(5-1003)은 제1 층(5-1001) 상에 형성될 수 있다. 이 제2 층(5-1003)은 티타늄과 같은 임의의 적합한 금속으로 형성될 수 있으며, 예를 들어 두께가 10nm일 수 있다. 제3 층(5-1005)은 제2 층(5-1003) 상에 형성될 수 있다. 이 제3 층(5-1005)은 티타늄 질화물과 같은 임의의 적합한 세라믹으로 형성될 수 있고, 예를 들어 30nm 두께일 수 있다. 제4 층(5-1007)은 제3 층(5-1005)의 상부에 형성될 수 있고 또한 샘플 우물의 수직 벽을 코팅할 수 있다. 이 제4 층(5-1007)은 알루미늄 산화물과 같은 임의의 적합한 재료로 형성될 수 있고, 대략 5nm 두께일 수 있다.

[0203] 도 5p의 샘플 우물은 광 펄스의 형태로 여기 에너지를 샘플 우물에 전달하도록 구성된 도파관(5-240)의 약 350nm 위에 형성될 수 있다. 도파관은 예를 들어 250nm 내지 700nm의 폭일 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 대략 500nm 폭이다.

[0204] 샘플 우물은 임의의 적합한 방식으로 형성될 수 있다. 예를 들어, 처음 3개의 층(5-1001, 5-1003 및 5-1005)은 상술한 바와 같이 기판(5-105) 상에 형성될 수 있다. 또한, 알루미늄 산화물의 얇은 층(대략 5 nm)이 처음 3개의 층 위에 퇴적될 수 있다. 그런 다음 샘플 우물과 디봇이 화학적으로 층으로 에칭될 수 있다. 제2 알루미늄 산화물 층은 디봇의 바닥을 포함하여 샘플 우물의 에지를 등각으로 코팅하도록 퇴적될 수 있다. 제2 산화 알루미늄 층은 일부 실시예에 따라 원자 층 퇴적에 의해 퇴적될 수 있다. 그 다음, 산화 알루미늄의 제2 층은 디봇의 바닥으로부터 이방성으로 에칭되어 실리콘 산화물 기판을 노출시킬 수 있다.

[0205] D. 샘플 우물로의 여기 에너지 결합

[0206] 통합 디바이스의 하나 이상의 샘플 우물에 여기 에너지를 결합하는 것은 하나 이상의 기술을 통해 발생할 수 있다. 전술한 바와 같이, 일부 실시예에서, 도파관은 여기 소스를 하나 이상의 샘플 우물에 결합하도록 위치된다. 여기 에너지가 도파관을 따라 전파함에 따라, 여기 에너지의 일부는 다양한 광 결합 기술을 통해 하나 이상의 샘플 우물에 결합될 수 있다. 예를 들어, 도파관은 여기 에너지를 실질적으로 한 방향으로 안내할 수 있으며, 소멸 파 또는 꼬리가 이 한 방향에 수직으로 형성되고, 일부 경우에는 도파관 구조 외부에 위치할 수 있다. 이러한 소멸 꼬리는 여기 에너지의 일부를 하나 이상의 샘플 우물로 향하게 할 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물 층은 샘플 우물 내의 국부적인 영역에 여기 에너지를 지향시키도록 설계 및 구성될 수 있다. 샘플 우물은 여기 에너지가 샘플을 향하도록 샘플 우물의 국부 영역 내에 샘플을 보유하도록 구성될 수 있다.

[0207] 도 6aa 및 6ab는 통합 디바이스의 단면도이고 여기 에너지를 샘플 우물에 결합하기 위해 도파관을 사용하는 예

시적인 도시를 제공한다. 도 6aa는 샘플 우물 층(6-116) 내의 샘플 우물(6-108)에 근접하여 위치한 도파관(6-104)을 보여주는 단면도이다. 여기 에너지는 도 6aa의 시야에 수직인 방향으로 도파관을 따라 전파한다. 도파관에 대한 샘플 우물의 근접성은 여기 에너지가 샘플 우물에 결합되도록 허용할 수 있다. 도 6ab는 샘플 우물(6-108) 및 샘플 우물 층(6-116)의 영역의 확대도를 도시하고 샘플 우물(6-108) 내에 위치한 여기 에너지를 도시한다.

[0208] 또한, 샘플 우물 내로의 여기 에너지의 결합을 개선하거나 향상시키기 위해 하나 이상의 컴포넌트가 통합 디바이스 내에 형성될 수 있다. 이러한 추가적인 컴포넌트는 픽셀 내에 형성될 수 있고 도파관으로부터의 여기 에너지를 픽셀로 그리고 샘플 우물로 결합시키는 것을 제공할 수 있다. 픽셀에 위치한 하나 이상의 컴포넌트는 도파관에서 픽셀로의 여기 에너지의 일부를 탭핑하기 위해 작용할 수 있다. 이러한 컴포넌트는 격자 구조, 산란 구조, 마이크로 공동 및/또는 나노 안테나와 같은 광학 구조를 포함할 수 있다. 이들 컴포넌트 중 하나 이상의 특징 또는 구성은 샘플 우물의 행 또는 열 내의 각각의 샘플 우물에 일정량의 여기 에너지를 결합하기 위해 선택될 수 있다. 픽셀의 행에 여기 에너지를 제공하도록 구성된 도파관은 각각의 픽셀 영역의 컴포넌트에 결합되어, 픽셀의 행의 각각의 픽셀에 여기 에너지의 일부를 제공할 수 있다. 도파관이 여기 소스으로부터 하나 이상의 픽셀을 향하여 여기 에너지를 지향시키도록 구성되는 경우, 도파관은 버스 도파관으로 지칭될 수 있다.

[0209] 샘플 우물에 인접하게 위치한 컴포넌트는 도파관으로부터 샘플 우물로의 여기 에너지 결합을 향상시킬 수 있다. 이러한 컴포넌트는 탭 및/또는 마이크로 공동으로 불릴 수 있다. 마이크로 공동은 여기 에너지가 샘플 우물에 도달하도록 도파관으로부터의 여기 에너지의 일부를 편향시킬 수 있다. 하나 이상의 마이크로 공동이 여기 에너지를 샘플 우물에 결합시키는데 사용될 수 있다. 하나 이상의 마이크로 공동은 금속 손실을 포함하여 도파관으로부터의 여기 에너지의 손실을 감소시킬 수 있다. 하나 이상의 마이크로 공동은 여기 에너지를 샘플 우물에 집중시키는 렌즈로서 작용할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 마이크로 공동은 샘플 우물 내의 마커로부터 센서를 향한 발광 지향을 향상시킬 수 있다. 마이크로 공동은 원통형, 볼록형, 오목형, 직사각형, 구형 또는 타원형 또는 임의의 다른 적합한 형상을 가질 수 있다. 마이크로 공동은 임의의 적절한 재료로 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 실리콘 질화물을 포함할 수 있다.

[0210] 하나 이상의 마이크로 공동은 도파관의 적어도 일부와 오버랩되어, 샘플 우물이 존재하는 통합 디바이스의 상부에서 볼 때 샘플 우물 쪽으로 여기 에너지를 지향시킬 수 있다. 도파관의 두께는 여기 에너지의 손실을 줄이고 하나 이상의 마이크로 공동에 대한 여기 에너지의 결합을 개선하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 샘플 우물의 열을 따른 마이크로 공동은 도파관과 각각의 샘플 우물 사이의 결합 강도가 변할 수 있다. 마이크로 공동은 여기 에너지가 도파관에서 각각의 샘플 우물로 향하게 됨에 따라 도파관에서 감소된 전력을 수용하기 위해 여기 에너지의 전파 방향을 따라 결합을 증가시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 마이크로 공동이 샘플 우물에 인접해 있다. 샘플 우물 중심의 위치와 마이크로 공동의 중심 사이에 오프셋 거리가 있을 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 마이크로 공동이 샘플 우물 아래에 배치되어, 샘플 우물이 존재하는 통합 디바이스의 상부에서 볼 때 샘플 우물의 적어도 일부 및 마이크로 공동의 일부가 오버랩된다.

[0211] 도 6ba는 도파관(6-204) 및 샘플 우물(6-208)이 오버랩되지 않도록 샘플 우물(6-208)에 근접하게 위치한 도파관(6-204)을 갖는 예시적인 픽셀 영역의 평면도를 도시한다. 도 6ba에 도시된 바와 같이, 마이크로 공동(6-218b)는 마이크로 공동(6-218a)보다 작은 단면 직경을 갖는다. 마이크로 공동(6-218a 및 6-218b)은 도파관(6-204) 및 샘플 우물(6-208)에 대해 위치되어 도파관(6-204)으로부터의 여기 에너지를 샘플 우물(6-208)에 결합시킨다. 함께 마이크로 공동(6-218a 및 6-218b)은 도파관 내의 여기 에너지의 일부를 샘플 우물로 편향시킨다. 마이크로 공동(6-218b)의 일부는 도파관(6-204)과 오버랩되도록 위치된다. 마이크로 공동(6-218b)은 두 개의 마이크로 공동 사이에 충분한 결합을 제공하기 위해 마이크로 공동(6-218b)에 근접하여 위치한다. 마이크로 공동(6-218a)는 마이크로 공동(6-218b)보다 샘플 우물(6-208)에 더 가깝게 위치한다. 이러한 구성에서, 마이크로 공동(6-218a 및 6-218b)은 도파관(6-204)으로부터 샘플 우물(6-208)으로의 여기 에너지의 일부를 결합하기 위한 탭으로서 작용할 수 있다. 도 6bb는 도 6ba에 도시된 라인 A-A'를 따른 관점에서의 입면도를 도시한다. 마이크로 공동(6-218a 및 6-218b)은 샘플 우물(6-208)을 형성하는 층(6-216)에 인접하여 위치된다. 층(6-216)은 금속(예를 들어, 알루미늄)을 포함할 수 있다. 이 예시적인 실시예에서, 마이크로 공동(6-218a 및 6-218b)은 원통의 단부가 층(6-216)의 표면에 또는 적어도 그 표면에 근접한 원통 형상을 갖는다. 도파관(6-204)과 마이크로 공동(6-218a) 및/또는 마이크로 공동(6-218b)의 예지 사이의 거리는 원하는 양의 여기 에너지가 샘플 우물(6-218)에 결합되게 할 수 있다. 도 6bc는 도 6ba에 도시된 B-B' 라인을 따른 관점에서의 입면도를 나타낸다. 마이크로 공동(6-218b)은 도파관(6-204)과 오버랩되도록 배치되는 반면, 마이크로 공동(6-218a)은 도파관(6-

204)과 오버랩되지 않도록 배치된다.

- [0212] 도 6ca-d는 통합 디바이스 내의 샘플 우물 및 도파관에 대한 하나 이상의 마이크로 공동의 추가 예시적인 구성의 평면도를 도시한다. 하나 이상의 마이크로 공동은 도파관의 일부와 오버랩될 수 있다. 어떤 경우에는 마이크로 공동이 샘플 우물 아래에 위치한다. 도 6ca는 도파관(6-304)에 대해 샘플 우물(6-308)과 오버랩하는 마이크로 공동(6-306)을 도시한다. 도 6cb는 도파관(6-314)에 대해 샘플 우물(6-318)과 오버랩하는 공동(6-316b)을 도시한다. 다른 실시예에서, 마이크로 공동은 마이크로 공동과 샘플 우물이 오버랩되지 않도록 샘플 우물로부터 오프셋된 거리에 배치된다. 도 6cb는 마이크로 공동(6-316a)와 샘플 우물(6-318) 사이에 오버랩 영역이 존재하지 않도록 샘플 우물(6-318)로부터 위치된 마이크로 공동(6-318a)을 도시한다. 유사하게, 도 6cc는 마이크로 공동(6-316a)과 샘플 우물(6-318) 사이에 오버랩 영역이 존재하지 않도록 도파관(6-324)에 대해 샘플 우물(6-328)로부터 위치된 마이크로 공동(6-326)을 도시한다. 일부 실시예에서, 다수의 마이크로 공동이 샘플 우물로부터 오프셋되어 위치될 수 있다. 도 6cd는 샘플 우물(6-338)과 6-336a 또는 6-336b 사이에 오버랩 영역이 존재하지 않도록 도파관(6-334)에 대해 샘플 우물 6-338로부터 위치된 마이크로 공동(6-336a 및 6-336b)를 도시한다. 마이크로 공동 설계, 샘플 우물에 대한 위치 및/또는 도파관에 대한 위치는 전체 결합 손실을 감소시키고 도파관과 샘플 우물 사이의 결합 효율을 향상시키는 것에 기초하여 결정될 수 있다.
- [0213] 도 6d는 도파관(6-404)로부터의 여기 에너지를 층(6-416)의 샘플 우물(6-408)에 결합시키도록 위치한 마이크로 공동(6-418)의 단면도를 도시한다. 마이크로 공동(6-418) 및/또는 도파관(6-404)의 하나 이상의 치수는 원하는 양의 결합을 제공할 수 있다. 도파관(6-404)과 같은 통합 디바이스의 도파관은 단면 높이(t)가 약 50nm, 약 100nm, 약 150nm, 약 160nm, 약 170nm 또는 약 200nm일 수 있다. 마이크로 공동(6-418)은 마이크로 공동이 원통형인 경우 직경과 같은 단면 치수(D)를 갖는다. 단면 치수 D는 약 550nm, 약 600nm, 약 650nm, 약 700nm, 약 750nm 또는 약 800nm일 수 있다. 마이크로 공동(6-418)은 약 450nm, 약 500nm, 약 550nm 또는 약 600nm일 수 있는 단면 높이(h)를 갖는다. 도파관(6-408) 및 샘플 우물(6-408)에 대한 마이크로 공동(6-418)의 위치는 도파관(6-408)으로부터 샘플 우물(6-408)로의 여기 에너지의 결합을 허용할 수 있다. 도 6d에서 x로 도시된 도파관(6-408)에서의 광의 전파에 수직인 마이크로 공동(6-418)과 도파관(6-408) 사이의 거리는 약 300 nm, 약 350 nm, 약 400 nm, 약 450 nm 또는 약 500 nm일 수 있다. 도 6d에서 d로 도시된 샘플 우물(6-408)로부터 오프셋된 마이크로 공동(6-418)의 거리는 약 500 nm, 약 550 nm, 약 600 nm, 약 650 nm 또는 약 700 nm일 수 있다. 샘플 우물(6-408)을 포함하는 층(6-416)은 약 50nm, 약 100nm 또는 약 150nm의 단면 높이 y를 가질 수 있다. 샘플 우물(6-408)은 약 75nm, 약 100nm, 약 125nm, 약 150nm 또는 약 175nm의 직경과 같은 단면 치수를 가질 수 있다.
- [0214] 예시적인 실시예에서, 도파관(6-404)은 667 nm의 단면 폭과 100 nm의 단면 높이를 갖는다. 마이크로 공동(6-418)은 591 nm의 치수 h, 750 nm의 단면 직경을 가지며, 도파관(6-404)으로부터의 거리 x가 398 nm이고 샘플 우물(6-408)로부터의 거리 d가 693 nm가 되도록 위치된다. 이러한 픽셀 구성은 0.28%의 총 결합 손실을 가질 수 있으며, 이는 256 픽셀을 갖는 통합 디바이스에서 구현되는 경우 약 51%의 전송 손실 및 약 11%의 금속 손실을 가질 수 있다.
- [0215] 다른 예시적인 실시예에서, 도파관(6-404)은 639 nm의 단면 폭과 100 nm의 단면 높이를 갖는다. 마이크로 공동(6-418)은 하나의 단면 치수가 600 nm, 또 다른 단면 치수가 639 nm, 치수 h가 512 nm인 타원 형상을 갖는다. 이러한 픽셀 구성은 약 0.77%의 총 결합 손실을 가질 수 있으며, 이는 64 픽셀을 갖는 통합 디바이스에서 구현되는 경우 약 30%의 전송 손실 및 약 35%의 금속 손실을 가질 수 있다.
- [0216] 도 6e는 샘플 우물(6-538) 및 도파관(6-534)에 대한 2개의 마이크로 공동(6-536a 및 6-536b)을 갖는 구성에서의 광 전파의 시뮬레이션 결과를 도시한다. 도 6e에 도시된 바와 같이, 어두운 영역은 도파관(6-534)에서 샘플 우물(6-538)까지 연장되고 마이크로 공동(6-536a 및 6-536b)에 의해 지지되는 더 높은 강도의 광에 대응한다.
- [0217] 다른 예시적인 실시예에서, 도파관은 700 nm의 단면 폭과 100 nm의 단면 높이를 갖는다. 마이크로 공동은 직경 600 nm의 원통형이며 650 nm의 치수 h를 갖는다. 마이크로 공동은 0.148%의 결합, 0.09856%의 금속 손실, 0.1225%의 반환 손실 및 0.1270%의 방사 손실을 갖도록 도파관 및 샘플 우물에 근접하여 위치된다. 도 6fa 내지 6fc는 그러한 실시예를 통한 광 전파의 시뮬레이션을 도시한다. 도 6fa는 샘플 우물(6-638), 마이크로 공동(6-636) 및 도파관(6-634)의 횡단면도를 도시한다. 도파관(6-634)은 도파관(6-634)을 따라 전파하는 광의 모드를 지원하며, 마이크로 공동(6-636)은 여기 에너지의 일부를 샘플 우물(6-638)에 결합하는 탭으로 작용하도록 배치된다. 도 6fa에서, 더 어두운 영역은 더 높은 광 강도를 갖는 영역을 나타낸다. 도 6fb는 마이크로 공동(6-636) 및 샘플 우물(6-638)의 평면도를 도시하며, 여기서 광은 마이크로 공동(6-636)에 의해 샘플 우물(6-

638)을 향한다. 도 6fc는 샘플 우물(6-638)에 결합되는 도파관(6-634)로부터의 광을 보여주는 횡단면도를 도시한다.

[0218] 도 6fd는 도파관(6-654), 마이크로 공동(6-656) 및 샘플 우물(6-658)을 갖는 다른 예시적인 구성에 대한 시물레이션의 평면도를 도시한다. 이 구성에서 샘플 우물(6-658)은 마이크로 공동(6-656)과 오버랩되고 마이크로 공동(6-658)과 도파관(6-654)은 오버랩된다. 도 6fd는 광을 나타내며, 여기서 어두운 영역은 마이크로 공동(6-656)에 의해 지원되는 샘플 우물(6-658)로의 더 높은 강도의 전파를 나타낸다.

[0219] 일부 실시예는 마이크로 공동이 샘플 우물 층의 표면으로부터 오프셋되도록 샘플 우물 층과 도파관 사이에 위치한 마이크로 공동에 관한 것이다. 마이크로 공동은 도파관을 따른 광의 전파에 수직인 방향으로 샘플 우물 층의 표면으로부터 오프셋될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 또한 샘플 우물 및 마이크로 공동이 오버랩되지 않도록 샘플 우물의 위치로부터 오프셋될 수 있다. 마이크로 공동은 도파관으로부터 샘플 우물로의 여기 에너지의 원하는 양의 결합을 제공하기 위한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 도파관을 통한 광 전파에 수직인 치수에서보다 도파관을 통한 광 전파 방향에 평행한 방향을 따라 더 긴 치수를 가질 수 있다.

[0220] 도 6ga는 샘플 우물(6-708) 및 도파관(6-704)에 근접하게 위치한 마이크로 공동(6-718)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 샘플 우물 층(6-708)에 샘플 우물(6-716)이 형성된다. 마이크로 공동은 도파관(6-704)을 통해 전파하는 광의 방향에 평행한 치수 D와 도파관(6-704)을 통해 전파하는 광의 방향에 수직인 치수 h를 갖는다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동(6-718)의 치수 D는 마이크로 공동(6-718)의 치수 h보다 크다. 마이크로 공동(6-718)은 약 100nm, 약 150nm 또는 약 200nm의 치수(h)를 가질 수 있다. 마이크로 공동(6-718)은 약 500nm, 약 750nm 또는 약 1000nm의 치수(D)를 가질 수 있다. 마이크로 공동(6-718)은 치수 x1을 갖는 도파관(6-704)의 표면으로부터 y 방향을 따라 소정 거리에 그리고 치수 x2를 갖는 샘플 우물 층(6-716)의 표면으로부터 y 방향을 따라 소정 거리에 위치된다. 일부 실시예에서, 치수 x2는 치수 x1보다 작다. 일부 실시예에서, x2가 약 200nm, 약 300nm 또는 약 400nm가 되도록, 마이크로 공동(6-718)은 샘플 우물 층(6-716)으로부터 오프셋될 수 있다.

[0221] 일부 실시예에서, 마이크로 공동(6-718)은 도파관(6-704)을 통한 광 전파 방향에 평행한 방향을 따른 거리만큼 샘플 우물(6-708)로부터 오프셋된다. 마이크로 공동(6-718)은 샘플 우물(6-708)로부터 중심 대 중심 거리 d만큼 오프셋될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동(6-718)은 샘플 우물(6-708)로부터 오프셋되어 마이크로 공동(6-718) 및 샘플 우물(6-708)은 오버랩되지 않는다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동(6-718)은 샘플 우물(6-708)에 근접한 마이크로 공동(6-718)의 에지가 샘플 우물(6-708)로부터 거리만큼 오프셋되도록 위치될 수 있다. 마이크로 공동(6-718)의 에지와 샘플 우물(6-708) 사이의 오프셋 거리는 약 50nm, 약 100nm, 약 150nm 또는 약 200nm일 수 있다.

[0222] 도 6gb는 여기 에너지가 도파관(6-704)을 통해 전파되고 도 6ga에 도시된 구성과 유사하게 마이크로 공동(6-718)을 통해 샘플 우물 층(6-716)의 샘플 우물(6-708)에 결합되는 광의 강도의 단면도를 도시한다. 여기 에너지는 도파관(6-704)을 통해 z 방향을 따라 이동한다. 도 6gb에 도시된 바와 같이, 여기 에너지의 일부(어두운 라인으로 도시됨)는 마이크로 공동(6-718)에 결합함으로써 샘플 우물(6-708)에 도달한다. 여기 에너지가 도파관(6-704)을 따라 계속 전파되기 때문에, 마이크로 공동(6-718)은 도파관(6-704)로부터 샘플 우물(6-708)을 향해서 여기 에너지의 일부를 유도함으로써 탭으로서 작용한다.

[0223] 도 6gc는 샘플 우물(6-708)에 근접하게 위치한 마이크로 공동(6-718)의 평면도를 도시한다. 여기 에너지(어두운 영역으로 표시)는 마이크로 공동을 통해 전파되어 샘플 우물(6-708) 내로 향하게 된다. 도 6gc에 도시된 바와 같이, 마이크로 공동(6-718)은 광을 샘플 우물(6-708) 쪽으로 향하게 하는 곡선 에지를 갖는 직사각 형상을 가질 수 있다. 마이크로 공동(6-718)의 에지는 샘플 우물(6-708)에 대한 여기 에너지의 원하는 레벨의 결합을 허용하도록 곡률 반경을 가질 수 있다. 샘플 우물(6-708)에 근접한 마이크로 공동(6-718)의 제1 에지는 제1 에지 반대의 마이크로 공동(6-718)의 제2 에지보다 작은 곡률 반경을 가질 수 있다.

[0224] 일부 실시예는 마이크로 공동이 샘플 우물과 오버랩되고 샘플 우물로부터 거리 오프셋되도록 샘플 우물과 도파관 사이에 위치한 마이크로 공동에 관한 것이다. 마이크로 공동 및 샘플 우물은 도파관을 따른 광 전파 방향에 수직인 방향으로 오버랩될 수 있다. 마이크로 공동은 샘플 우물로의 여기 에너지의 결합을 향상시키는 작용을 할 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 마이크로 공동과 샘플 우물 사이의 실질적인 중심 대 중심 정렬로 샘플 우물에 정렬될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 샘플 우물보다 도파관에 더 가깝게 위치될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 도파관의 표면 상에 위치될 수 있다.

- [0225] 도 6gd는 샘플 우물(6-728), 도파관(6-734) 및 샘플 우물(6-728)과 도파관(6-734) 사이에 위치한 마이크로 공동(6-738)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 샘플 우물(6-728)은 샘플 우물 층(6-738)에 형성되고, 샘플 우물 층(6-738)을 넘어 연장되어 통합 디바이스의 층(6-732)에 디봇을 포함할 수 있다. 층(6-732)은 도 6gd에 도시된 바와 같이 x 방향을 따라 치수 h를 가질 수 있다. 마이크로 공동(6-738)은 마이크로 공동(6-738)과 샘플 우물(6-728) 사이의 층(6-732)의 일부 및 마이크로 공동(6-738)과 도파관(6-734) 사이의 층(6-732)의 일부가 존재하도록 층(6-732) 내에 위치될 수 있다. 도 6gd에 도시된 바와 같이, 마이크로 공동(6-738)은 치수 d1을 갖는 샘플 우물(6-728)로부터 y 방향을 따라 거리를 두고 위치된다. 마이크로 공동(6-738)은 치수(d2)를 갖는 도파관(6-734)으로부터 y 방향을 따른 거리에 위치된다. 일부 실시예에서, 치수 d2는 d1보다 작다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동(6-738)은 치수(d1)가 0이 되도록 샘플 우물(6-728)의 표면에 및 층(6-732) 내에 위치된다.
- [0226] 통합 디바이스의 도파관의 하나 이상의 치수는 도파관을 통한 광 전파 방향으로 도파관의 길이를 따라 변할 수 있다. 도파관을 따라 하나 이상의 치수를 변화시키는 것은 결합 효율 및 복수의 샘플 우물로 도파관에 의해 제공되는 여기 에너지의 양의 실질적인 균일성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관의 단면 폭은 픽셀의 행 또는 열을 따라 변할 수 있다. 도파관은 도파관의 단면 폭이 도파관을 통한 여기 에너지의 전파 방향을 따라 감소하도록 테이퍼를 포함할 수 있다. 도 6ha는 통합 디바이스 내의 도파관(6-804)의 평면도를 도시한다. 여기 소스(6-802)은 여기에 기술된 하나 이상의 기술(예를 들어, 격자 커플러, 스타 커플러, MMI 스플리터)을 사용하여 도파관(6-804)에 결합한다. 도파관(6-804)은 도 6ha에 도시된 x 방향을 따른 도파관(6-804)의 치수가 z 방향 또는 도파관(6-804)을 통해 광 전파 방향을 따라 도파관(6-804)의 치수를 따라 감소하도록 테이퍼를 갖는다. 이러한 방식으로, 도파관(6-804)은 도파관(6-804)의 길이를 따라(z 방향을 따라) 위치하는 것보다 입사 여기 소스(6-802)에 근접한(x 방향을 따라) 더 큰 단면 폭을 갖는다. 픽셀 행에서 샘플 우물과 결합하도록 도파관(6-804)을 위치시키는 것은 원하는 양의 여기 에너지를 각각의 샘플 우물에 결합하기에 충분한 구성을 제공할 수 있다. 여기 에너지의 일부가 각각의 샘플 우물에 대해 도파관(6-804) 밖으로 결합되기 때문에, 도파관(6-804)에 의해 전파되는 여기 에너지의 양은 z 방향을 따라 감소한다. 도파관(6-804)을 따라, 여기 에너지가 샘플 우물 밖으로 결합됨에 따라 전력량이 감소한다. 도파관(6-804)의 단면 폭을 감소시킴으로써, 그러한 테이퍼가없는 도파관에서보다 도파관(6-804)을 따라 여기 에너지를 더 전파할 수 있다.
- [0227] 도 6hb는 도 8a에 도시된 도파관(6-804)의 단면도를 도시한다. y 방향을 따른 도파관(6-804)의 치수는 샘플 우물들(6-808)과 도파관(6-804) 사이의 y 방향을 따른 거리가 도파관(6-804)의 길이를 따라 실질적으로 일정하도록 실질적으로 유사하게 유지된다. 점선으로 된 곡선은 z 방향으로 도파관(6-804)을 따라 전파함에 따라 여기 에너지의 확산을 보여준다. 도파관(6-808)의 단면 폭이 좁아짐에 따라 여기 에너지의 확산이 더 넓어지고 감소된 전력을 보상할 수 있다. 이러한 방식으로, 도파관(6-802)의 단면 폭은 도파관(6-802)에 의해 전파되는 여기 에너지의 전력의 균형을 맞출 수 있어 충분한 양의 여기 에너지가 통합 디바이스의 원하는 성능을 위해 픽셀의 행 내의 각각의 샘플 우물로 전달된다.
- [0228] 일부 실시예들에서, 테이퍼 도파관은 행 내의 픽셀들이 마이크로 공동 및 샘플 우물을 포함하는 픽셀의 행에 대해 유사한 결합 효율을 위해 구성될 수 있다. 테이퍼 도파관 및/또는 마이크로 공동의 가변적인 하나 이상의 치수의 조합은 여기 에너지가 행의 각각의 샘플 우물에 결합됨에 따라 도파관의 길이를 따른 여기 에너지의 전력의 감소를 수용할 수 있다.
- [0229] 일부 실시예에서, 도파관을 따라 전파하는 여기 에너지를 측정하기 위해 하나 이상의 센서가 도파관에 대해 배치될 수 있다. 추가적인 구조들(예를 들어, 격자들)은 센서에 여기 에너지의 적어도 일부를 탭핑하기 위해 위치될 수 있다. 도 6hb에 도시된 바와 같이, 모니터링 센서(6-812a 및 6-812b)는 도파관의 단부에 근접하여 위치된다. 격자(6-810a 및 6-810b)는 센서(6-812a 및 6-812b)에 대항하는 도파관(6-808)의 측부에 위치된다. 격자(6-810a 및 6-810b)는 도파관(6-808)에서 센서(6-812a 및 6-812b)를 향해 각각 여기 에너지를 지향하도록 구성될 수 있다. 격자(6-810a)와 센서(6-812a)의 조합은 도파관(6-804)으로의 여기 에너지 입력을 모니터링할 수 있다. 격자(6-810b) 및 센서(6-812b)의 조합은 여기 에너지, 존재할 경우에, 여기 에너지가 샘플 우물(6-808)의 행에 결합된 후에 남아있는 도파관(6-804)의 끝의 여기 에너지를 모니터링할 수 있다. 이러한 방식으로, 센서(6-812a 및 6-812b)는 도파관(6-804)에서 입력 단부, 출력 단부 및/또는 도파관(6-808)을 따른 임의의 적절한 위치에서 전력을 모니터링할 수 있다. 센서(6-812a 및 6-812b)는 도파관(6-808)을 따른 위치에서의 전력 레벨을 포함하는 정보를 검출할 수 있다. 이 정보는 여기 소스를 통합 디바이스 및/또는 여기 소스의 전력에 정렬하기 위해 작용하는 컴포넌트의 양태를 제어하는 데 사용될 수 있다.
- [0230] 일부 실시예에서, 도파관은 소멸 장애에 의해 샘플 우물에 결합될 수 있다. 일부 실시예에서, 샘플 우물에 근접

하게 위치한 동심 격자 링을 갖는 볼스아이 격자 구조는 도파관으로부터 샘플 우물로의 여기 에너지의 결합을 향상시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 샘플 우물 근처에서 감소된 단면 폭을 갖는 영역을 포함할 수 있어서, 도파관에서 전파하는 여기 에너지로부터의 소멸 장이 샘플 우물에 결합된다. 픽셀의 행에 대해, 도파관은 행 내의 샘플 우물들 사이의 결합 균일성 및 효율을 향상시키기 위해 도파관의 길이를 따라 감소된 단면 폭을 갖는 다수의 영역을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 도파관은 도파관을 따라 특정 위치에서 핀치 섹션을 갖는 것으로 간주될 수 있다.

[0231] 하나 이상의 샘플 우물을 갖는 통합 디바이스의 층은 도파관을 통한 광 전파를 방해할 수 있다. 일부 실시예에서, 샘플 우물 층은 금속(예를 들어, 알루미늄)으로 형성된다. 손실을 줄이고 디바이스의 성능을 향상시키기 위해 도파관으로부터 소정의 거리에 샘플 우물 층을 위치시키는 것이 바람직할 수 있다. 이들 기술은 층 내의 샘플 우물이 충분한 양의 여기 에너지를 수신할 수 있게 하면서 도파관으로부터 소정의 거리에 샘플 우물 층을 위치시킴으로써 달성되는 원하는 성능을 가능하게 할 수 있다.

[0232] 도 6ia는 볼스아이 격자 구조(6-910)에 대한 도파관(6-904)의 평면도를 도시한다. 볼스아이 격자 구조(6-910)는 샘플 우물에 중심이 맞춰진 복수의 동심 원형 격자를 포함한다. 도파관(6-904)은 볼스아이 격자 구조(6-910)의 중심에 근접한 위치에서 도파관(6-904)의 단면 폭이 더 작은 핀치 영역을 포함한다. 도파관(6-904)의 핀치 영역은 도파관(6-904)을 따라 소정 거리를 테이퍼화함으로써 형성될 수 있다. 테이퍼화되는 도파관(6-904)의 길이는 여기 에너지 손실을 감소시키고 및/또는 결합 효율을 향상시키기 위해 적합한 양일 수 있다. 도파관은 다수의 핀치 영역을 포함할 수 있으며, 각각의 핀치 영역은 샘플 우물과 관련된다. 다중 핀치 영역은 도파관의 길이를 따라 변하는 하나 이상의 치수를 가져서 각각의 샘플 우물에 적절하게 균일한 전력 및 결합 효율을 제공할 수 있다. 도 6ib는 여기 에너지를 샘플 우물(6-908)에 결합하도록 구성된 도파관(6-904)의 단면도를 도시한다. 볼스아이 격자(6-910)는 실질적으로 샘플 우물(6-908)에 집중되고 도파관(6-904)에서의 여기 에너지를 샘플 우물(6-908)에 결합하도록 구성된다. 도파관(6-904)의 단면 폭은 단면 폭이 좁아짐에 따라 여기 에너지의 장의 확산이 넓어지도록 샘플 우물(6-908)에 근접한 핀치 영역을 갖는다. 접선은 여기 에너지의 장이 도파관(6-904)으로부터 y 방향으로 수직으로 연장되는 범위를 나타낸다. 샘플 우물(6-908)과 오버랩되는 도파관(6-904)을 따른 위치에서, 여기 에너지의 장은 샘플 우물(6-908)에 여기 에너지를 결합할 수 있도록 하는 특정 위치에 있다.

[0233] 핀치 영역 내의 테이퍼의 하나 이상의 치수 및/또는 도파관의 핀치 영역 내의 테이퍼의 형상은 바람직한 레벨의 결합 효율을 제공할 수 있다. 도 6j는 테이퍼링 프로세스에 의해 야기된 손실량을 나타내기 위해 테이퍼 프로파일 발생하는 길이 또는 테이퍼 길이의 함수로서 상이한 테이퍼링 프로파일에 대한 총 손실의 플롯을 도시한다. 도 10에 도시된 바와 같이, 핀치 영역의 점진적 테이퍼링을 가지면 전체 결합 손실을 감소시킴으로써 결합 효율을 향상시킬 수 있다. 선형 또는 s 형상 구성에 대해 단면 폭을 0.5 마이크로미터 내지 0.3 마이크로미터로 테이퍼화하면 단면 폭이 0.5 마이크로미터에서 0.2 마이크로미터로 줄어든 때보다 전체 손실이 낮다. 추가적으로, 단면 폭이 감소되는 길이를 증가시키는 것은 전체 결합 손실을 개선시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관은 약 20 마이크로미터, 약 40 마이크로미터, 약 50 마이크로미터, 약 60 마이크로미터, 약 80 마이크로미터, 또는 약 100 마이크로미터의 도파관을 따른 길이에 걸쳐 도파관의 단면 폭이 약 0.3 마이크로미터 내지 약 0.5 마이크로미터로 변화하는 핀치 영역을 포함할 수 있다.

[0234] 일부 실시예에서, 도파관은 샘플 우물의 영역 내에서 샘플 우물과 도파관 사이의 거리를 감소시킴으로써 샘플 우물에 결합할 수 있다. 이러한 구성은 원하는 효율 및 에너지 여기 손실을 제공하기 위해 도파관의 일부가 샘플 우물 층으로부터 소정의 거리에 위치하도록 허용할 수 있다. 도 6ka는 샘플 우물(6-1108)을 갖는 층(6-1102)에 대해 위치한 도파관(6-1104)의 단면도를 도시한다. 볼스아이 격자는 층(6-1102)에 인접하여 형성되고 샘플 우물(6-1108)에서 실질적으로 중앙에 위치한다. 그러한 실시예에서, 도파관은 실질적으로 균일한 단면 두께를 가지며, 도파관(6-1104)으로부터 연장되는 여기 에너지의 장은 도파관(6-1104)의 길이를 따라 대략 균일하다. 샘플 우물(6-1108) 및 도파관(6-1104)이 y 방향을 따라 특정 거리를 갖도록 층(6-1102)을 형성함으로써, 여기 에너지는 샘플 우물(6-1108)에 결합될 수 있다. 볼스아이 격자(6-1110)는 도파관(6-1104)으로부터 샘플 우물(6-1108)로 여기 에너지를 추가로 결합하도록 작용할 수 있다. 샘플 우물(6-1108)과 분리된 도파관(6-1104)을 따른 다른 영역들은 y 방향을 따라 샘플 우물(6-1108)에 근접한 부근보다 더 큰 거리에서 층(6-1102)을 가질 수 있다. 이러한 구성은 샘플 우물 덩어리 구성으로 간주될 수 있으며, 일부 실시예에서는 약 0.3%의 결합 효율을 제공한다.

[0235] 일부 실시예는 도파관으로부터의 여기 에너지가 샘플 우물로의 결합을 개선하기 위해 도파관 상에 재료의 하나 이상의 층을 형성하는 것에 관한 것이다. 도 6kb는 샘플 우물 층(6-1116)으로부터 형성된 샘플 우물(6-1112)의

단면도를 도시한다. 도 6kb에 도시된 바와 같이, 샘플 우물 층(6-1116)은 샘플 우물(6-1112)을 형성하는 샘플 우물 층(6-1116)의 개구를 갖는 영역을 포함한다. 샘플 우물 층(6-1116)의 영역은 통합 디바이스의 표면으로부터 치수(h)만큼 오프셋된다. 치수 h는 약 200 nm, 약 250 nm, 약 300 nm, 약 350 nm 또는 약 400 nm보다 클 수 있다. 샘플 우물 층(6-1116)의 오프셋 영역은 층(6-1120)의 일부를 에칭하고 층(6-1120) 위에 샘플 우물 층(6-1116)을 형성함으로써 형성될 수 있다. 샘플 우물(6-1112)을 포함하는 샘플 우물 층(6-1116)의 영역은 y 방향을 따라 도파관(6-1118)으로부터 거리 d1에 위치된다. 거리(d1)는 약 250nm, 약 300nm, 약 350nm, 약 400nm 또는 약 450nm일 수 있다. 층(6-1114)은 도파관(6-1118)에 인접하여 형성된다. 층(1114)은 층(6-1120)보다 높은 굴절률 및 도파관(6-1118)보다 낮은 굴절률을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 층(6-1114)은 상이한 재료를 갖는 복수의 층을 포함한다. 예시적인 실시예에서, 도파관(6-1118)은 실리콘 질화물을 포함하고, 층(6-1114)은 알루미늄 산화물 및/또는 티타늄 산화물을 포함한다. 층(6-1114)은 샘플 우물 층(6-1116)으로부터 거리(d2)에 위치된다. 거리(d2)는 약 50nm, 약 100nm, 약 150nm, 약 200nm 또는 약 250nm일 수 있다. 도 6kc는 도 6kc에 도시된 A-A' 라인을 따른 단면도이다. 도 6kc에 도시된 바와 같이, 도파관(6-1118)은 샘플 우물(6-1112)을 포함하는 샘플 우물 층(6-1116)의 오프셋 영역과 오버랩되는 x 방향을 따른 측방 가로 치수를 가질 수 있다. 층(6-1114)은 도파관(6-1118) 상에 형성되어 층(6-1114)이 도파관(6-1118)의 복수의 측과 접촉할 수 있다.

[0236] 추가적으로 또는 대안적으로, 도파관을 따라 행 내의 픽셀들 사이의 간격은 도파관 손실을 감소시키도록 선택될 수 있다. 각각의 픽셀은 샘플 우물, 하나 이상의 센서 및/또는 볼스아이 격자를 포함할 수 있다. 픽셀 행들 사이의 간격은 회로와 같은 다른 통합 디바이스 컴포넌트들을 수용하도록 선택될 수 있다. 도 6l는 픽셀(6-1208)의 행에 여기 에너지를 전달하도록 구성된 도파관(6-1204)을 갖는 직사각형 어레이로 배열된 픽셀(6-1208)을 갖는 통합 디바이스의 평면도를 도시한다. 도 6l는 행의 픽셀들 사이의 간격(x)이 행들 사이의 간격(y)보다 작은 픽셀 어레이의 구성을 도시한다. 행 내의 픽셀을 일정한 거리에 위치시킴으로써, 도파관을 따른 도파관 손실이 감소될 수 있다. 행들 사이의 간격을 더 크게 하면 하나의 픽셀 행의 다른 행에 대한 간섭을 줄이고/줄이거나, 회로 컴포넌트를 포함하여 디바이스 상에 추가 컴포넌트를 수용하기에 적절한 간격을 제공할 수 있다.

[0237] 통합 디바이스의 전체 픽셀 어레이는 임의의 적절한 수의 픽셀 및 임의의 적절한 픽셀 배열을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 픽셀 어레이는 정사각형 및/또는 직사각형 구성을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 픽셀 어레이는 직사각형일 수 있고, 도파관에 수직인 길이보다 긴 도파관에 평행한 길이를 가질 수 있다. 다른 실시예에서, 더 많은 도파관 및/또는 픽셀 행이 있을 수 있고, 도파관에 평행한 픽셀의 각각의 행의 길이는 도파관에 수직인 길이보다 짧을 수 있다.

[0238] 일부 실시예는 도파관을 통한 광 전파에 수직이고 하나 이상의 샘플 우물을 갖는 통합 디바이스의 표면에 수직인 방향으로 가변 치수를 갖는 도파관을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 도파관의 치수는 샘플 우물에 근접하지만 샘플 우물과 오버랩되지 않는 영역에서 더 크게 변할 수 있다. 일부 실시예에서, 도파관의 치수는 샘플 우물과 오버랩되는 도파관의 영역에서 감소할 수 있다. 통합 디바이스는 샘플 우물의 행과 결합하도록 구성된 도파관을 포함할 수 있으며, 여기서 도파관의 치수의 변화는 각각의 샘플 우물에 실질적으로 유사한 양의 여기 에너지가 결합되는 것을 허용한다.

[0239] 도 6m은 샘플 우물 층(6-1316)에 형성된 샘플 우물(6-1308)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 도파관(6-1304)은 y 방향을 따라 치수 x2를 갖는 샘플 우물(6-1308)과 오버랩되는 도파관(6-1304)의 부분보다 큰 y 방향(x1)을 따른 치수 x1을 갖는 영역(6-1310)을 포함한다. 도 6m에 도시된 바와 같이, 영역(6-1310)은 샘플 우물(6-1308)로부터 오프셋되고 도파관(6-1304)에서 리지를 형성한다. 영역(6-1310)은 도파관(6-1304)으로부터 샘플 우물(6-1308)로 원하는 양의 여기 에너지를 제공하는 크기 및 형상을 가질 수 있다. 도 6n는 샘플 우물 층(6-1416)에 형성된 샘플 우물(6-1408)을 갖는 통합 디바이스의 단면도를 도시한다. 도파관(6-1404)은 샘플 우물(6-1408)과 오버랩되는 영역(6-1410)을 포함한다. 영역(6-1410) 내의 도파관은 y 방향을 따른 치수 x2를 가지며, 이는 y 방향을 따라 치수 x1을 갖는 영역(6-1410) 외부의 도파관의 부분보다 더 작다. 이 구성에서, 도파관(6-1404)은 샘플 우물(6-1408)과 오버랩되는 영역(6-1410) 내에 더 작은 치수를 포함한다.

[0240] 도 6m 및 6n은 단일 샘플 우물을 도시하지만, 도파관(6-1304 및 6-1404)은 샘플 우물의 행에 결합하고, 각각에 근접하게 위치한 영역(6-1310 및 6-1404)과 유사한 영역을 갖도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 행의 복수의 샘플 우물에 근접하게 위치한 영역은 실질적으로 유사한 양의 여기 에너지가 각각의 샘플 우물에 결합되도록 크기 및/또는 형상이 변할 수 있다. 이러한 방식으로, 도파관의 영역은 샘플 우물의 행을 따라 도파관을 따

라 전파하는 감소된 여기 에너지를 수용하도록 구성될 수 있다.

[0241]

E. 방출 에너지의 센서로의 지향

[0242]

통합 디바이스는 샘플 우물 내의 샘플로부터 센서에 의한 발광의 수집을 향상시키기 위해 픽셀의 샘플 우물과 센서 사이에 위치한 하나 이상의 컴포넌트를 포함할 수 있다. 이러한 컴포넌트는 발광성 마커의 개선된 검출을 제공하기 위해 배경 신호에 대한 발광 신호의 신호 대 잡음비를 개선할 수 있다. 일부 컴포넌트는 샘플 우물의 발광을 픽셀의 대응 센서로 향하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 컴포넌트는 샘플 우물로의 여기 에너지의 적절한 결합 및 샘플 우물로부터의 발광의 결합 모두를 제공할 수 있다. 다른 컴포넌트들(예를 들어, 필터들)은 여기 에너지 및 샘플 및/또는 마커와 관련되지 않은 다른 광이 센서에 의해 획득되는 신호에 기여하는 것을 감소시킬 수 있다.

[0243]

볼스아이 격자는 샘플 우물 주위의 동심 격자 링으로 형성될 수 있다. 볼스아이 격자는 샘플 우물과 결합하여 샘플 우물로부터의 발광 전파를 향상시킬 수 있다. 볼스아이 격자 구조는 샘플 우물을 갖는 픽셀 내의 센서 쪽으로 발광을 지향할 수 있다. 일부 실시예에서, 볼스아이 격자에 의해 지향되는 발광의 유효 직경은 약 5 마이크로미터이다.

[0244]

도 7aa는 샘플 우물(7-108)로부터의 발광을 지향시키도록 구성된 볼스아이(7-110)의 평면도를 도시한다. 볼스아이 구조(7-110)는 복수의 동심 격자를 포함한다. 동심 격자들은 샘플 우물(7-108)의 중심과 실질적으로 정렬될 수 있다. 도파관(7-104)은 볼스아이 구조(7-110) 및 샘플 우물(7-108)의 적어도 일부와 오버랩되도록 위치될 수 있다. 도파관(7-104)은 테이퍼 영역을 포함하는데, 이는 샘플 우물(7-108)을 갖는 픽셀 내에 위치한 센서로의 발광 전달 및 센서에 의한 발광 수집의 원하는 레벨을 가능하게 할 수 있다. 테이퍼 영역은 센서에 의한 발광 수집에 대한 도파관(7-104)의 간섭을 줄일 수 있다. 일부 실시예에서, 볼스아이 격자는 2개 이상의 특성 발광 에너지 또는 파장을 센서 쪽으로 향하게 하도록 구성될 수 있다. 도 7ab는 샘플 우물(7-108)로부터의 발광을 지향시키도록 구성된 볼스아이 격자의 단면도를 도시한다. 점선은 샘플 우물(7-108) 밖으로 결합될 수 있는 두 개의 특성 파장 λ_1 및 λ_2 의 확산을 나타낸다. 2개의 특성 파장 λ_1 및 λ_2 는 샘플을 표지하는 데 사용되는 상이한 마커로부터 방출되는 특징적인 파장일 수 있다. 도 7ac는 도파관(7-104)의 횡단면도에서의 볼스아이 격자(7-110)의 단면도를 도시한다. 볼스아이 격자(7-110) 및 도파관(7-104)은 샘플 우물(7-108)로부터 방출된 발광이 확산되어 발광 에너지가 도파관(7-104) 이외의 통합 디바이스의 영역을 통과할 수 있도록 구성된다. 볼스아이 격자(7-110)는 볼스아이 격자가 존재하지 않는 경우보다 큰 샘플 우물(7-108)로부터의 일정 거리에 걸쳐 발광을 지향시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 볼스아이 격자(7-110)는 전체 발광 산란을 감소시킬 수 있다. 볼스아이 격자(7-110)는 샘플 우물(7-108)에 여기 에너지를 결합하고 샘플 우물(7-108)로부터 발광 에너지를 지향시키도록 구성될 수 있다.

[0245]

샘플 우물로의 여기 에너지의 전파를 허용하기 위해 도파관과 샘플 우물의 결합을 위해 제공되는 마이크로 공동은 또한 샘플 우물로부터 센서로 발광을 지향시킬 수 있다. 도 7ba는 샘플 우물(7-208)로부터 오프셋된 도파관(7-204)의 단면도를 도시한다. 마이크로 공동(7-211)은 샘플 우물(7-208)로부터의 발광을 지향시키도록 구성된다. 도 7ba는 보다 강한 발광 강도를 갖는 영역이 더 어두운 샘플 우물(7-208)에 의해 방출되는 발광 강도를 도시한다. 마이크로 공동(7-211)은 도파관(7-204)에 의한 발광의 산란을 감소시키기 위해 도파관(7-204)으로부터 떨어진 각도로 발광을 지향시킬 수 있다. 도 7bb는 각도의 함수로서 샘플 우물로부터 방출된 발광의 플롯을 도시한다. 도 7bb에 도시된 바와 같이, 마이크로 공동(7-211)은 y 방향으로부터 약 15도의 각도로 발광을 지향시킬 수 있다. 하나 이상의 마이크로 공동은 y 방향으로부터 약 5도, 약 10도, 약 15도, 약 20도, 약 25도의 각도로 발광을 지향시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 센서는 이러한 각도로 지향된 발광을 수신하기 위해 샘플 우물로부터 오프셋될 수 있다. 마이크로 공동(7-211)은 도파관으로부터의 여기 에너지를 샘플 우물에 결합시켜 마이크로 공동(7-211)이 샘플 우물에 여기 에너지를 결합하고 샘플 우물로부터 발광을 지향시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 2개 이상의 마이크로 공동이 형성되어 샘플 우물로부터 발광을 결합할 수 있다.

[0246]

센서에 중심을 둔 개구를 갖는 배플이 샘플 우물과 센서 사이에 형성될 수 있다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 배플 층(4-226)은 샘플 우물(4-22)과 센서 층(4-230) 사이에 위치한다. 픽셀 내의 배플은 픽셀에 대한 발광 외에 에너지의 수집을 억제하도록 설계될 수 있다. 샘플 우물 및 센서와 관련된 배플은 샘플 우물로부터의 발광이 센서에 도달하는 동안 인접한 픽셀로부터의 발광, 여기 에너지 및 센서와 관련된 샘플 우물로부터의 발광과 관련되지 않은 다른 에너지를 감소시킬 수 있다. 배플의 개구의 치수는 동일한 픽셀 상의 볼스아이에 의해 지향되는 발광을 허용하도록 구성될 수 있다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 배플(4-226)은 발광이 층(4-230)에 위치한 센서로 통과할 수 있도록 z 방향을 따라 개구를 갖는다. 배플의 재료는 특정 입사각에서의 특정 광 파장

또는 에너지의 투과를 감소시키는 것과 같은 특정 광학 특성에 대해 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 상이한 굴절률을 갖는 다수의 재료 층에 의해 배플이 형성될 수 있다. 배플은 실리콘, 실리콘 질화물(Si₃N₄), 실리콘, 티타늄 질화물(TiN) 및 알루미늄(Al)의 하나 이상의 층을 포함할 수 있다. 배플을 형성하도록 구성된 층은 약 20 nm, 약 20 nm, 약 50 nm, 약 60 nm, 약 70 nm, 약 80 nm 또는 약 90 nm의 단면 높이를 가질 수 있다.

[0247] 예시적인 실시예에서, 배플은 4개의 층: 22.34 nm의 단면 두께를 갖는 실리콘 질산염 층, 81.34 nm의 단면 두께를 갖는 비정질 실리콘 층, 30 nm의 단면 두께를 갖는 티타늄 질화물 층, 및 50 nm의 단면 두께를 갖는 알루미늄 층을 포함한다. 예시적인 배플 설계의 흡수 및 반사가 도 7c에 도시되어 있으며, 이는 p 편광 및 s 편광 모두에 대해 0, 20 및 35도의 상이한 입사각에서의 흡수율 및 반사율을 나타낸다. 도 7c에 도시된 바와 같이, 배플은 배플에 대한 상이한 입사각에 대해 다양한 레벨의 흡수율을 가지며 더 큰 입사각에서 더 큰 흡수율을 갖는다.

[0248] 센서에 의한 여기 에너지의 수집을 감소시키기 위해 도파관과 센서 사이에 필터링 컴포넌트가 형성될 수 있다. 여기 에너지를 필터링하기 위한 임의의 적절한 방식이 제공될 수 있다. 여기 에너지를 필터링하기 위한 기술은 하나 이상의 광 특성에 기초한 필터링을 포함할 수 있다. 이러한 특성은 파장 및/또는 편광을 포함할 수 있다. 필터링 컴포넌트는 발광이 센서로 통과할 수 있게 하면서 산란된 여기 에너지를 선택적으로 억제할 수 있다. 도 4b에 도시된 층(4-228)은 여기에 설명된 하나 이상의 필터링 컴포넌트를 포함할 수 있다.

[0249] 특정 편광의 광을 반사 및/또는 흡수하도록 구성된 편광 필터는 통합 디바이스에서의 필터로서 작용할 수 있다. 편광 필터는 도파관을 통해 전파되는 여기 에너지가 특정 편광을 가지며 마커에 의해 방출되는 발광이 여기 에너지와 다른 편광을 가질 수 있는 시스템에서 사용될 수 있다. 편광 여기 필터는 여기 에너지의 편광을 필터링하여 여기 에너지가 센서에 의해 수집되는 것을 감소시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 편광 필터는 여기에 의해 제공된 여기 에너지가 TE 편광될 때 TE 편광된 광을 흡수하도록 구성될 수 있다. 편광 필터는 패턴화된 와이어 그리드 편광기로 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 와이어 그리드 내의 와이어는 알루미늄이다. 와이어의 배향은 하나 이상의 도파관의 전파 방향에 수직인 방향을 따라 평행하게 정렬될 수 있다. 여기 에너지가 TE 편광될 때, 와이어의 배향은 TE 편광 여기 에너지의 진동 전기장과 정렬될 수 있다. 이러한 와이어 그리드 편광기의 제조는 전체적인 통합 디바이스의 두께에 거의 기여하지 않으면서 적절한 필터를 제공할 수 있다. 이러한 와이어 그리드 편광기는 약 10 dB보다 큰 산란된 여기 에너지의 손실 및 약 3dB의 발광의 손실을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 와이어가 존재하지 않는 와이어 그리드 필터의 개구는 하나 이상의 하부 센서와 정렬될 수 있다. 개구는 하나 이상의 센서의 치수보다 작거나 큰 치수를 가질 수 있다. 개구는 픽셀의 샘플 우물로부터의 발광이 픽셀 내의 센서에 의해 수집되게 할 수 있는 반면, 주변의 와이어 그리드 패턴은 여기 에너지의 필터링을 제공할 수 있다.

[0250] 도 7da는 복수의 와이어(7-406)를 포함하는 그리드를 갖는 편광 여기 필터의 평면도를 도시한다. 와이어 그리드는 통합 디바이스의 픽셀 어레이에서 픽셀 영역을 형성하는 개구(7-408)를 갖는다. 도파관(7-404)은 개구(7-408)의 옆을 통과하도록 위치될 수 있다. 도 7db는 도 7da에 도시된 바와 같은 A-A' 라인을 따른 단면도이다. 와이어(7-406)는 도파관(7-404)과 센서(7-410) 사이에 위치한다. 와이어(7-406) 내의 개구(7-408)는 센서(7-410)와 적어도 부분적으로 오버랩되도록 위치된다. 이러한 방식으로, 개구(7-408) 및 센서(7-410)는 통합 디바이스의 동일한 픽셀에 포함될 수 있다. 개구(7-408)는 센서(7-410)에 의해 검출되는 여기 에너지의 양을 감소시키면서, 센서(7-410)가 발광을 검출할 수 있도록 발광 에너지를 통과시킬 수 있다.

[0251] 통합 디바이스는 하나 이상의 특성 파장의 광을 반사시키고 상이한 특성 파장을 갖는 광의 투과를 허용하도록 구성된 파장 필터를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 파장 필터에 의해 반사된 광은 파장 필터에 의해 투과된 광보다 짧은 특성 파장을 가질 수 있다. 이러한 파장 필터는 여기 에너지를 반사하고 발광의 투과를 허용할 수 있는데, 이는 마커를 여기하는 데 사용되는 여기 에너지가 통상적으로 여기 에너지에 의해 여기 상태에 도달하는 것에 응답하여 마커에 의해 방출되는 발광보다 짧은 특성 파장을 갖기 때문이다.

[0252] 파장 필터는 하나 이상의 재료를 갖는 하나 이상의 층을 포함할 수 있다. 파장 필터는 티타늄 이산화물(TiO₂) 및/또는 실리콘 이산화물(SiO₂)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 파장 필터는 고 굴절률 재료 및 저 굴절률 재료의 교대 층을 갖는 다중 층의 스택을 포함할 수 있다. 각각의 층의 단면 두께는 임의의 적당한 두께일 수 있고, 어떤 경우에는 특정 파장의 광을 반사 및/또는 투과시키도록 구성될 수 있다. 층들의 단면 두께는 파장 필터에 의해 투과된 광의 파장의 약 1/4일 수 있다. 파장 필터의 층의 두께는 약 10nm, 약 40nm, 약 50nm, 약 60nm, 약 70nm, 약 80nm, 약 90nm, 약 100nm, 약 110nm, 약 130nm 또는 약 150nm일 수 있다. 일부 실시예

에서, 파장 필터의 층은 층을 가로질러 두께가 1% 미만의 변화를 가질 수 있어, 파장 필터 내에 적절한 두께 균일성을 제공할 수 있다.

- [0253] 일부 실시예에서, 상이한 재료는 티타늄 이산화물(TiO₂) 및 실리콘 이산화물(SiO₂)의 교대 층을 포함할 수 있다. 파장 필터에서 교대 층으로서 티타늄 이산화물 및 실리콘 이산화물을 사용하면 파장 필터의 구조의 전체 두께를 감소시킬 수 있다.
- [0254] 교대 층들의 스택은 발광의 투과를 허용하면서 원하는 레벨의 여기 에너지의 필터링을 제공하기 위해 임의의 적합한 두께를 가질 수 있다. 파장 필터는 약 3 마이크로미터, 약 3.5 마이크로미터, 약 4 마이크로미터, 또는 약 4.5 마이크로미터의 두께를 가질 수 있다. 파장 필터는 통합 디바이스의 다수의 픽셀에 걸쳐 형성될 수 있다.
- [0255] 도 7e는 통합 디바이스의 파장 필터(7-500)의 단면도를 도시한다. 파장 필터는 층(7-501)과 층(7-502)의 교대 층을 포함한다. 층(7-501) 및 층(7-502)은 상이한 굴절률을 갖는다. 예를 들어, 층(7-501)은 층(7-502)보다 더 높은 굴절률을 가질 수 있다. 상이한 굴절률을 갖는 재료를 사용함으로써 층(7-501 및 7-502)에 대한 상이한 굴절률을 달성할 수 있다. 일부 실시예에서, 층(7-501)은 실리콘 이산화물을 포함할 수 있고, 층(7-502)은 티타늄 이산화물을 포함할 수 있다. 파장 필터(7-500)는 센서(7-510)를 갖는 픽셀 영역(7-508) 내에 형성된다. 파장 필터(7-500)는 하나의 특성 파장(λ_2)을 갖는 광의 투과를 허용하는 반면, 상이한 특성 파장(λ_1)을 실질적으로 반사하도록 구성될 수 있다. 마커는 λ_2 를 갖는 발광을 방출할 수 있으며, 이는 여기 필터(7-500)를 통과하여 센서(7-510)에 의해 검출될 수 있다. 여기 에너지는 λ_1 을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 센서(7-510)는 마커의 발광에 대해 실질적으로 신호를 검출할 수 있다.
- [0256] 예시적인 실시예에서, 도파관 필터는 TiO₂ 및 SiO₂ 층의 스택의 어느 한 쪽 상의 SiO₂ 층과 함께 교대하는 TiO₂ 및 SiO₂의 49개의 층을 포함할 수 있다. 전체 스택의 총 두께는 약 3.876 마이크로미터이다. 도 7f는 입사각 약 10도에 대한 p 편광, 평균 편광, s 편광에 대한 파장의 함수로서의 투과율 및 약 0도의 입사각에서의 투과율을 나타낸다. 소광 손실은 약 21nm의 파장 범위에서 현저하게 변할 수 있고, 약 10의 입사각에 대해 약 646nm에서 약 30dB일 수 있다. 이러한 필터의 두께 변화는 두께 균일성으로 인해 아티팩트를 감소시키기 위해 약 1% 미만일 수 있다.
- [0257] 파장 필터의 다층 스택 내의 층들의 두께를 변경하는 것은 그 투과 특성을 변경시킬 수 있다. 파장 필터에서 하나 이상의 층의 두께를 변경하면 필터가 투과하는 광의 파장이 변경될 수 있다. 이러한 기술을 사용하여, 필터링 요소의 섹션은 하나의 파장의 광을 투과할 수 있는 반면, 다른 섹션은 상이한 파장의 광을 투과하여 다중 파장 필터를 형성할 수 있다. 다중 파장 필터의 섹션은 섹션을 통해 투과된 광을 수신하도록 구성된 센서와 오버랩될 수 있다. 다중 파장 필터의 교대 층의 스택은 2개의 1/4 파장 섹션 사이의 반 파장을 갖는 스페이서와 함께 교대하는 층의 두께가 광의 파장의 약 1/4인 2개의 부분을 가질 수 있다. 스페이서는 패브리-페로(Fabry-Perot) 공진기로서 작용할 수 있다. 스페이서는 제1 영역에서 제2 영역의 두께보다 큰 두께를 갖도록 가변 두께를 가질 수 있다. 파장 필터에 의해 투과된 광의 파장은 스페이서의 두께의 변화 때문에 필터를 가로질러 변할 수 있다. 제1 영역은 제1 파장을 갖는 광의 투과를 허용할 수 있고, 제2 영역은 제2 파장을 갖는 광의 투과를 허용할 수 있으며, 제1 파장은 제2 파장보다 길다. 또한, 필터의 제1 영역은 제2 파장을 갖는 광을 실질적으로 반사할 수 있고, 필터의 제2 영역은 실질적으로 제1 파장을 갖는 광을 반사할 수 있다. 이러한 방식으로, 파장 필터는 스페이서의 두께 변화에 의해 제공된 파장 필터를 가로지르는 투과 광의 파장의 변화를 제공할 수 있다. 이러한 다중 파장 필터는 2개 이상의 발광 파장이 검출되는 실시예에서 사용될 수 있다. 다중 파장 필터는 여기 에너지를 10 dB를 초과하도록 반사할 수 있다.
- [0258] 이러한 파장 필터를 제조하는 동안, 스페이서는 더 긴 파장의 광을 투과시키는 두께로 형성되고, 더 짧은 파장의 광이 투과되는 영역에 에칭될 수 있다. 더 짧은 파장의 광을 투과시키는 영역 내의 고 굴절률 층은 패턴링된 에칭 영역을 가질 수 있다.
- [0259] 도 7g은 다중 파장 필터(7-700)의 단면도를 도시한다. 픽셀(7-707)은 다중 파장 필터(7-700) 및 센서(7-710) 및 센서(7-711)의 영역(7-708) 및 영역(7-709)을 포함한다. 다중 파장 필터(7-700)는 7-701 및 7-702의 교대 층 및 스페이서(7-706)를 포함한다. 층(7-701) 및 층(7-702)은 서로 다른 굴절률을 갖는다. 예를 들어, 층(7-701)은 층(7-702)보다 더 높은 굴절률을 가질 수 있다. 상이한 굴절률을 갖는 재료를 사용하여 층(7-701 및 7-702)에 대한 상이한 굴절률을 달성할 수 있다. 일부 실시예에서, 층(7-701)은 실리콘 이산화물을 포함할 수 있고, 층(7-702)은 티타늄 이산화물을 포함할 수 있다. 도 7g에 도시된 바와 같이, 스페이서(7-706)는 영역(7-

708)이 영역(7-709)보다 작은 두께를 갖도록 가변 두께를 갖는다. 스페이서(7-706)의 두께를 변화시킴으로써, 필터(7-700)에 의해 투과된 광의 파장은 영역(7-708)에서 영역(7-709)으로 변한다. 영역에 따라, 스페이서(7-706)의 두께는 투과 광의 파장의 약 절반과 동일할 수 있다. 스페이서(7-706)는 영역(7-708)을 통한 광의 투과가 영역(7-709)을 통한 광의 투과보다 작은 파장을 갖도록 영역(7-709)에서보다 더 작은 두께를 영역(7-708)에서 갖는다. 영역(7-708 및 7-709)의 두께 변화는 약 5nm, 약 10nm, 약 15, 약 20nm 또는 약 25nm일 수 있다. 도 7g에 도시된 바와 같이, 영역(7-708)은 λ_1 의 투과를 허용하고, 영역(7-709)은 λ_2 의 투과를 허용하고, 여기서 λ_2 는 λ_1 보다 크다. 이러한 방식으로, 영역(7-708)에 위치한 센서(7-710)는 λ_1 을 검출할 수 있고, 영역(7-709)에 위치한 센서(7-711)는 λ_2 를 검출할 수 있다. 또한, 다중 파장 필터(7-706)는 영역(7-708 및 7-709) 모두에 의해 여기 에너지를 반사하도록 구성될 수 있다. 도 7.7에 도시된 바와 같이, 영역(7-708 및 7-709)은 모두 λ_1 및 λ_2 보다 긴 파장을 가질 수 있는 λ_3 를 반사한다.

[0260] 도 7h은 스택의 어느 한 쪽의 SiO₂ 층 및 가변 두께를 갖는 TiO₂ 스페이서와 함께 교대하는 TiO₂와 SiO₂의 13개 층을 갖는 예시적인 파장 필터의 파장의 함수로서 편광 광의 투과율의 플롯을 도시한다. 1/4 파장 층을 형성하는 TiO₂와 SiO₂의 교대 층은 각각 76.20 nm와 118.51의 두께를 갖는다. TiO₂ 스페이서는 한 영역에서 137.16nm의 두께를 가지며 다른 영역에서 약 122.16nm의 두께를 갖는다. 스택 전체의 총 두께는 1.3 마이크로미터이다. 스페이서 층은 장파장 대역 통과 투과 영역보다 필터의 단파장 대역 통과 투과 영역에 대해 약 15nm 더 얇은 에칭 영역을 갖는다. 투과 영역은 약 660 nm 및 685 nm의 중심에 있다. 추가 공동 스페이서는 투과 피크를 제공으로 넓힐 수 있다. 소광 손실은 약 10 dB 내지 15 dB 범위일 수 있다. 이러한 필터에 대한 두께 변화는 두께 균일성으로 인한 아티팩트를 감소시키기 위해 약 1% 미만일 수 있다.

[0261] F. 센서

[0262] 시간 빈 정보를 취득할 수 있는 임의의 적합한 센서가 발광성 마커들의 수명을 검출하기 위한 측정들에 사용될 수 있다. 예를 들어, 2015년 5월 20일자로 출원된 "INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,506호는 광자의 도달 시간을 결정할 수 있는 센서를 설명하며, 그 전체가 참고로 포함된다. 센서들은 각각의 샘플 우물이 샘플 우물로부터의 발광을 검출하기 위한 적어도 하나의 센서 영역을 갖도록 정렬된다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 가이거(Geiger) 모드 애벌란시 포토 다이오드 어레이들 및/또는 단일 광자 애벌란시 다이오드 어레이(SPAD)들을 포함할 수 있다.

[0263] 본 명세서에서는 입사 광자들의 도달 타이밍을 정확하게 측정, 또는 "시간-빈(time-bin)"할 수 있는, 그리고 예를 들어, 핵산들의 서열 분석(예를 들어, DNA 서열 분석)과 같은 다양한 응용들에서 사용될 수 있는 통합 광검출기가 설명된다. 일부 실시예들에서, 통합 광검출기는나노초 또는피코초 분해능으로 광자들의 도달을 측정할 수 있으며, 이는 입사 광자들의 도달의 시간 영역 분석을 용이하게 할 수 있다.

[0264] 일부 실시예들은 입사 광자에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하는 그리고 전하 캐리어들이 기준 시간(예를 들어, 트리거 이벤트)에 대해 입사 광자들의 도달에 의해 생성되는 타이밍을 구별할 수 있는 광검출기를 갖는 집적 회로에 관한 것이다. 일부 실시예들에서, 전하 캐리어 분리 구조는 상이한 시간들에서 생성된 전하 캐리어들을 분리하고 이 전하 캐리어들을 상이한 시간 기간들 내에 생성된 전하 캐리어들을 수집하는 하나 이상의 전하 캐리어 저장 영역("빈(bin)"이라 함)으로 유도한다. 각각의 빈은 선택된 시간 간격 내에 생성된 전하 캐리어들을 저장한다. 각각의 빈에 저장된 전하를 판독하면 각각의 시간 간격 내에 도달한 광자의 수에 관한 정보가 제공될 수 있다. 이러한 집적 회로는 본 명세서에 기술된 것들과 같은 다양한 응용들 중 임의의 것에서 사용될 수 있다.

[0265] 광검출 영역 및 전하 캐리어 분리 구조를 갖는 집적 회로의 예가 설명될 것이다. 일부 실시예들에서, 이 집적 회로는 픽셀들의 어레이를 포함할 수 있으며, 각각의 픽셀은 하기에 논의되는 바와 같이, 하나 이상의 광검출 영역 및 하나 이상의 전하 캐리어 분리 구조를 포함할 수 있다.

[0266] 도 7ia는 일부 실시예들에 따른 픽셀(7-900)의 도면을 도시한다. 픽셀(7-900)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)(광검출 영역이라고도 지칭됨), 캐리어 이동/캡처 영역(7-906), 본 명세서에서 "전하 캐리어 저장 빈들" 또는 단순히 "빈들"이라고도 지칭되는, 하나 이상의 전하 캐리어 저장 영역을 갖는 캐리어 저장 영역(7-908), 및 전하 캐리어 저장 빈들로부터 신호들을 판독하기 위한 판독 회로(7-910)를 포함한다.

[0267] 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)은 입사 광자들을 광생성된 전하 캐리어들로 변환할 수 있는 반도체 재료(예를 들어, 실리콘)의 영역일 수 있다. 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)은 광에 노출될 수 있으며, 입사 광자들을 수신할 수 있다. 광자가 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에 의해 흡수될 때, 그것은 전자/정공 쌍과

같은 광생성된 전하 캐리어들을 생성할 수 있다. 광생성된 전하 캐리어들은 본 명세서에서 단순히 "전하 캐리어들"이라고도 지칭된다.

- [0268] 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에서 전기장이 확립될 수 있다. 일부 실시예들에서, 전기장은 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서 변화하는 전기장과 구별되는 바와 같이, "정적"일 수 있다. 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에서의 전기장은 수평 성분, 수직 성분, 또는 수평 및 수직 성분 모두를 포함할 수 있다. 전기장의 수평 성분은 화살표들로 표시된 바와 같이, 도 7ia의 하향 방향일 수 있으며, 이는 광생성된 전하 캐리어에 힘을 유도하여 그것들을 캐리어 생성/캡처 영역(106)을 향하여 몬다. 전기장은 다양한 방식으로 형성될 수 있다.
- [0269] 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전극이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902) 위에 형성될 수 있다. 전극(들)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에서 전기장을 확립하기 위해 그것에 인가된 전압들을 가질 수 있다. 이러한 전극(들)은 "포토게이트(photogate)(들)"이라고 불릴 수 있다. 일부 실시예들에서, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)은 전하 캐리어들이 완전히 공핍된 실리콘의 영역일 수 있다.
- [0270] 일부 실시예들에서, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에서의 전기장은 PN 접합과 같은 접합에 의해 확립될 수 있다. 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)의 반도체 재료는 광생성된 전하 캐리어들에 힘을 유도하여 그것들을 캐리어 생성/캡처 영역(7-906)을 향하여 모는 전기장을 생성하는 배향 및/또는 형상을 갖는 PN 접합을 형성하도록 도핑될 수 있다. 일부 실시예들에서, PN 접합 다이오드의 P 단자는 그의 전압을 설정하는 단자에 연결될 수 있다. 이러한 다이오드는 "핀드(pinned)" 포토다이오드라고 지칭될 수 있다. 핀드 포토다이오드는 그의 전압을 설정하고 캐리어들을 끌어당기는 단자로 인해, 표면에서 캐리어 재결합을 촉진할 수 있고, 이는 암전류를 줄일 수 있다. 캡처하고자 하는 광생성된 전하 캐리어들은 표면에서의 재결합 영역 밑을 통과할 수 있다. 일부 실시예들에서, 수평 전기장은 반도체 재료에서의 경사형(graded) 도핑 농도를 사용하여 확립될 수 있다.
- [0271] 도 7ia에 도시된 바와 같이, 광자가 캡처될 수 있고 전하 캐리어(7-901A)(예를 들어, 전자)가 시간 t_1 에서 생성될 수 있다. 일부 실시예들에서, (도 7ia에 도시된 화살표에 의해 예시된 바와 같이) 전하 캐리어(7-901A)가 도 7ia의 하향 방향으로 이동하게 하는 전위 구배(electrical potential gradient)가 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902) 및 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)을 따라 확립될 수 있다. 이 전위 구배에 응답하여, 전하 캐리어(7-901A)는 시간 t_1 에서의 그의 위치로부터 시간 t_2 에서의 제2 위치, 시간 t_3 에서의 제3 위치, 시간 t_4 에서의 제4 위치, 및 시간 t_5 에서의 제5 위치로 이동할 수 있다. 전하 캐리어(7-901A)는 따라서 전위 구배에 응답하여 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)으로 이동한다.
- [0272] 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)은 반도체 영역일 수 있다. 일부 실시예들에서, 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)은 입사 광으로부터 차폐될 수 있다(예를 들어, 금속층과 같은 위에 있는 불투명한 재료에 의해)는 점을 제외하고, 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)(예를 들어, 실리콘)과 동일한 재료의 반도체 영역일 수 있다.
- [0273] 일부 실시예들에서, 그리고 이하에서 더 논의되는 바와 같이, 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902) 및 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에 이들 영역 위에 배치된 전극들에 의해 전위 구배가 확립될 수 있다. 그러나, 본 명세서에 기술된 기법들은 전위 구배를 생성하는 데 이용되는 전극들의 특정 위치들에 대해 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 기법들은 전극들을 사용하여 전위 구배를 확립하는 것으로 제한되지 않는다. 일부 실시예들에서, 공간적으로 경사진 도핑 프로파일을 사용하여 전위 구배가 확립될 수도 있다. 전하 캐리어들이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902) 및 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)을 따라 이동하게 하는 전위 구배를 확립하기 위해 임의의 적합한 기법이 사용될 수 있다.
- [0274] 상이한 시간들에 생성된 전하 캐리어들을 분리하는 것이 가능하도록 픽셀 내에 전하 캐리어 분리 구조가 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 캐리어 분리 구조의 적어도 일부는 캐리어 이동/캡처 영역(7-906) 위에 형성될 수 있다. 이하에 설명되는 바와 같이, 전하 캐리어 분리 구조는 캐리어 이동/캡처 영역(7-906) 위에 형성된 하나 이상의 전극을 포함할 수 있으며, 그것의 전압은 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서의 전위를 변경하기 위해 제어 회로에 의해 제어될 수 있다.
- [0275] 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서의 전위는 전하 캐리어를 캡처하는 것이 가능하도록 변경될 수 있다. 전위 구배는 미리 결정된 공간 영역 내에 캐리어를 국한시킬 수 있는 전위 장벽을 생성하기 위해 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)의 위에 있는 하나 이상의 전극상의 전압을 변경함으로써 변경될 수 있다. 예를 들어, 도 7ia의 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서 파선의 위에 있는 전극상의 전압은, 도 7ia의 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서 파선을 따라 전위 장벽을 상승시키기 위해 시간 t_5 에서 변경될 수 있고, 이에 의해 전하 캐리어(7-901A)를

캡처할 수 있다. 도 71a에 도시된 바와 같이, 시간 t_5 에서 캡처된 캐리어는 캐리어 저장 영역(7-908)의 빈 "빈 0"으로 전송될 수 있다. 캐리어를 전하 캐리어 저장 빈으로 전송하는 것은 캐리어가 전하 캐리어 저장 빈으로 이동하도록 캐리어 이동/캡처 영역(7-906) 및/또는 캐리어 저장 영역(7-908)에서 전위를 변경하는 것에 의해(예를 들어, 이들 영역의 위에 있는 전극(들)의 전압을 변경하는 것에 의해) 수행될 수 있다.

[0276] 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)의 미리 결정된 공간적 영역 내에서 특정 시점에 전위를 변경하는 것은 특정 시간 간격 내에 발생한 광자 흡수에 의해 생성된 캐리어를 트래핑하는 것을 가능하게 할 수 있다. 상이한 시간들 및/또는 위치들에서 광생성된 전하 캐리어들을 트래핑함으로써, 광자 흡수에 의해 전하 캐리어들이 생성된 시간들이 구별될 수 있다. 이러한 의미에서, 전하 캐리어는 트리거 이벤트 발생 후 특정 시점 및/또는 공간에서 전하 캐리어를 트래핑함으로써 "시간 비닝"될 수 있다(time binned). 특정 빈 내의 전하 캐리어의 시간 비닝은 광생성된 전하 캐리어가 입사 광자의 흡수에 의해 생성된 시간에 관한 정보를 제공하고, 따라서 마찬가지로 트리거 이벤트, 즉 광생성된 전하 캐리어를 생성한 입사 광자의 도착에 대하여, "시간 비닝"한다.

[0277] 도 71b는 상이한 시점 및 공간에서 전하 캐리어를 캡처하는 것을 도시한다. 도 71b에 도시된 바와 같이, 캐리어 이동/캡처 영역(7-906)에서 과선 위에 있는 전극상의 전압은 도 71b의 캐리어 이동/캡처 영역(106)에서 과선을 따라 전위 장벽을 상승시키기 위해 시간 t_9 에서 변경될 수 있고, 이에 의해 캐리어(7-901B)를 캡처할 수 있다. 도 71b에 도시된 바와 같이, 시간 t_9 에서 캡처된 캐리어는 캐리어 저장 영역(7-908)의 빈 "빈1"로 전송될 수 있다. 전하 캐리어(7-901B)는 시간 t_9 에서 트랩되기 때문에, 그것은 시간 t_5 에서 캡처되는 캐리어(7-901A)에 대한 광자 흡수 이벤트(즉, t_1 에서)와 상이한 시간(즉, 시간 t_6)에 발생한 광자 흡수 이벤트를 나타낸다.

[0278] 전하 캐리어들이 캡처되는 시간들에 기초하여 다수의 측정을 수행하고 전하 캐리어들을 캐리어 저장 영역(7-908)의 전하 캐리어 저장 빈들에 수집하는 것은 광자들이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(7-902)에서 캡처되는 시간들에 관한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 정보는 위에서 논의된 바와 같이 다양한 응용들에서 유용할 수 있다.

[0279] 일부 실시예들에서, 여기 펄스 후에 각각의 시간 빈이 캡처하는 시간의 지속 기간은 달라질 수 있다. 예를 들어, 여기 펄스의 직후에 발광을 검출하기 위해 더 짧은 시간 빈들이 사용될 수 있는 반면, 여기 펄스로부터 더 먼 시간들에서는 더 긴 시간 빈들이 사용될 수 있다. 시간 빈 간격들을 변화시킴으로써, 각각의 시간 빈과 관련된 전기 신호의 측정들에 대한 신호 대 잡음비가 주어진 센서에 대해 개선될 수 있다. 광자 방출 이벤트의 확률은 여기 펄스 직후에 더 높기 때문에, 이 시간 내의 시간 빈은 검출할 더 많은 광자들의 가능성을 설명하기 위해 더 짧은 시간 간격을 가질 수 있다. 반면 더 긴 시간들에서, 광자 방출의 가능성은 더 적을 수 있고 이 시간 내의 시간 빈 검출은 더 적은 수의 광자들의 가능성을 설명하기 위해 더 길 수 있다. 일부 실시예들에서, 상당히 긴 지속 기간을 갖는 시간 빈은 다수의 수명을 구별하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 대부분의 시간 빈들은 대략 0.1 내지 0.5ns 범위의 시간 간격을 캡처할 수 있는 반면, 시간 빈은 대략 2 내지 5ns 범위의 시간 간격을 캡처할 수 있다. 시간 빈의 수 및/또는 각각의 빈의 시간 간격은 샘플 대상으로부터 방출된 광자들을 검출하는 데 이용되는 센서에 의존할 수 있다. 각각의 빈에 대한 시간 간격을 결정하는 것은 샘플의 분석에 사용되는 발광성 마커들을 구별하기 위해 센서에 의해 제공된 시간 빈의 수에 필요한 시간 간격들을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 기록된 히스토그램의 분포를 유사한 조건들 하의 마커들 및 시간 빈들의 알려진 히스토그램과 비교하여 샘플 우물 내의 마커의 유형을 식별할 수 있다. 본 출원의 상이한 실시예들은 마커들의 수명을 측정할 수 있지만, 마커를 여기시키기 위해 이용되는 여기 에너지들, 각각의 픽셀 내의 센서 영역의 수, 및/또는 센서에 의해 검출된 파장이 달라질 수 있다.

[0280] III. 여기 소스

[0281] 일부 실시예들에 따르면, 하나 이상의 여기 소스가 통합 디바이스 외부에 위치할 수 있으며, 샘플 우물들을 갖는 통합 디바이스에 광 펄스들을 전달하도록 배열될 수 있다. 예로서, 2015년 5월 20일자로 출원된 "PULSED LASER"라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,485호는 여기 소스로서 사용될 수 있는 펄스 레이저 소스를 설명하며, 그 전체가 참고로 포함된다. 광 펄스들은 복수의 샘플 우물에 결합될 수 있으며, 예를 들어 우물들 내의 하나 이상의 마커를 여기시키기 위해 이용될 수 있다. 하나 이상의 여기 소스는 일부 구현들에 따라, 하나 이상의 특성 파장에서 광 펄스들을 전달할 수 있다. 일부 경우에, 여기 소스는 통합 디바이스가 로딩될 수 있는 베이스 기기에 장착되거나 결합되는 교환 가능한 모듈로서 패키징될 수 있다. 여기 소스로부터의 에너지는 적어도 하나의 샘플 우물에 또는 적어도 하나의 샘플 우물 내의 적어도 하나의 샘플에 방사성 또는 비방사성으로 전달될 수 있다. 일부 구현들에서, 제어 가능한 강도를 갖는 여기 소스가 통합 디바이스의 복수의 픽셀에 여기

에너지를 전달하도록 배열될 수 있다. 픽셀들은 선형 어레이(예를 들어, 행 또는 열)에, 또는 2D 어레이(예를 들어, 픽셀들의 어레이의 서브-영역 또는 픽셀들의 전체 어레이)에 배열될 수 있다.

[0282] 임의의 적합한 광원이 여기 소스로 사용될 수 있다. 일부 실시예들은 인코히런트 광원을 사용할 수 있고 다른 실시예들은 코히런트 광원을 사용할 수 있다. 비제한적인 예로서, 일부 실시예들에 따른 인코히런트 광원은 유기 LED(OLED), 양자점(QLED), 나노와이어 LED 및 유기(무기) 반도체 LED와 같은 상이한 유형의 발광 다이오드(LED)들을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 일부 실시예들에 따른 코히런트 광원은 반도체 레이저(예를 들어, 수직 공동 표면 발광 레이저(VCSEL), 에지 방출 레이저 및 분산 피드백(DFB) 레이저 다이오드)와 같은 상이한 유형의 레이저들을 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 슬래브-결합 광 도파관 레이저(SCOWL) 또는 다른 비대칭 단일-모드 도파관 구조가 사용될 수 있다. 일부 구현들에서, 코히런트 광원은 유기 레이저, 양자점 레이저, 및 고체 상태 레이저(예를 들어, 레이저 다이오드 또는 플래시램프에 의해 펌핑된, Nd:YAG 또는 ND:유리 레이저)를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 레이저 다이오드 펌핑된 파이버 레이저가 사용될 수 있다. 코히런트 광원은 극초단 펄스들을 생성하기 위해 수동형 모드 로킹될 수 있다. 통합 디바이스상의 픽셀들의 어레이에 대해 2개 이상의 유형의 여기 소스가 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 상이한 유형의 여기 소스들이 결합될 수 있다. 여기 소스는 선택된 유형의 여기 소스를 제조하는 데 이용되는 종래의 기술들에 따라 제조될 수 있다.

[0283] 서론으로 그리고 본 발명을 제한하지 않으면서, 코히런트 광원의 예시적인 배열이 도 8aa에 도시되어 있다. 이 도면은 여기 소스로서 극초단 펄스 레이저 여기 소스(8-110)를 포함할 수 있는 분석 기기(8-100)를 도시한다. 극초단 펄스 레이저(8-110)는 이득 매질(8-105)(일부 실시예들에서 고체 상태 재료일 수 있음), 이득 매질(도시되지 않음)을 여기시키기 위한 펌프 소스, 및 광 레이저 공동의 단부들을 정의하는 적어도 2개의 공동 거울(cavity mirror)(8-102, 8-104)을 포함한다. 일부 실시예들에서, 빔 형성, 파장 선택, 및/또는 펄스 형성을 위해 레이저 공동 내에 하나 이상의 추가적인 광학 요소가 있을 수 있다. 동작 시에, 펄스 레이저 여기 소스(8-110)는 레이저 공동 내에서 공동의 단부 거울들(8-102, 8-104) 사이에 그리고 이득 매질(8-105)을 통해 앞뒤로 순환하는 극초단 광 펄스(8-120)를 생성할 수 있다. 공동 거울(8-104)들 중 하나는 순환 펄스의 일부를 부분적으로 송신하여, 광 펄스들(8-122)의 열이 펄스 레이저(8-110)로부터 광학 컴포넌트 및 통합 디바이스와 같은 후속 컴포넌트(8-160)로 방출된다. 방출된 펄스들은 빔 웨이스트(w)에 의해 특징지어지는 빔(파선으로 표시됨)을 스위프 아웃(sweep out)할 수 있다.

[0284] 방출된 펄스들(8-122)의 측정된 시간 강도 프로파일들은 도 8ab에 도시된 바와 같이 나타날 수 있다. 일부 실시예들에서, 방출된 펄스들의 피크 강도 값들은 대략 동일할 수 있고, 프로파일들은 가우시안 시간 프로파일을 가질 수 있지만, sech 프로파일과 같은 다른 프로파일이 가능할 수도 있다. 일부 경우에, 펄스들은 대칭 시간 프로파일들을 갖지 않을 수도 있고 다른 시간 형상들을 가질 수도 있다. 일부 실시예들에서, 이득 및/또는 손실 역학은 비대칭 프로파일들을 갖는 펄스들을 산출할 수 있다. 각각의 펄스의 지속 기간은 도 8ab에 도시된 바와 같이 FWHM(full-width-half-maximum) 값에 의해 특징지어질 수 있다. 극초단 광 펄스들은 100피코초 미만의 FWHM 값들을 가질 수 있다.

[0285] 레이저 여기 소스로부터 방출되는 펄스들은 규칙적인 간격들 T에 의해 분리될 수 있다. 일부 실시예들에서, T는 레이저에서 능동 이득 및/또는 손실 변조 레이트들에 의해 결정될 수 있다. 모드 로킹된 레이저들의 경우, T는 공동 단부 거울들(8-102, 8-104) 사이의 왕복 이동 시간에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 펄스 분리 시간 T는 약 1ns와 약 100ns 사이일 수 있다. 일부 경우에, 펄스 분리 시간 T는 약 0.1ns와 약 1ns 사이일 수 있다. 일부 구현들에서, 펄스 분리 시간 T는 약 100ns와 약 2μs 사이일 수 있다.

[0286] 일부 실시예들에서, 광학계(8-140)는 레이저 여기 소스(8-110)로부터의 펄스들(8-122)의 빔에 대해 작용할 수 있다. 예를 들어, 광학계는 빔을 재성형하고 및/또는 빔의 발산을 변경하기 위한 하나 이상의 렌즈를 포함할 수 있다. 빔의 재성형은 빔 웨이스트의 값을 증가시키거나 감소시키는 것 및/또는 빔의 단면 형상을 변경하는 것(예를 들어, 타원형에서 원형으로, 원형에서 타원형으로 등)을 포함할 수 있다. 빔의 발산을 변경하는 것은 빔 플럭스를 수렴 또는 발산시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 광학계(8-140)는 빔 에너지의 양을 변경하기 위한 감쇠기 또는 증폭기를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 광학계는 파장 필터링 요소들을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 광학계는 펄스 성형 요소들, 예를 들어 펄스 신장기 및/또는 펄스 압축기를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학계는 펄스 길이를 감소시키기 위한 포화가능 흡수체와 같은 하나 이상의 비선형 광학 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 광학계(8-140)는 레이저 여기 소스(8-110)로부터의 펄스들의 분극을 변경하는 하나 이상의 요소를 포함할 수 있다.

- [0287] 일부 구현들에서, 광학계(8-140)는 여기 소스(8-110)로부터의 출력 파장을 주파수 배가를 통해 더 짧은 파장으로 또는 파라메트릭 증폭을 통해 더 긴 파장으로 변환하기 위한 비선형 결정을 포함할 수 있다. 예를 들어, 레이저의 출력은 비선형 결정(예를 들어, 주기적으로 분극 반전된 리튬 니오베이트(periodically poled lithium niobate, PPLN)) 또는 다른 비-분극 반전된 비선형 결정에서 주파수 배가될 수 있다. 이러한 주파수 배가 처리(frequency-doubling process)는 더 효율적인 레이저들이 선택된 형광단들의 여기에 더 적합한 파장들을 생성하는 것을 가능하게 할 수 있다.
- [0288] "특성 파장" 또는 "파장"이라는 문구는 여기 소스에 의해 생성된 방사의 제한된 대역폭 내에서 중심 파장 또는 주 파장을 지칭할 수 있다. 일부 경우에, 여기 소스에 의해 생성된 방사의 대역폭 내에서 피크 파장을 지칭할 수 있다. 여기 소스의 특성 파장은, 예를 들어, 생체 분석 디바이스에 사용되는 발광성 마커들 또는 프로브들의 선택에 기초하여 선택될 수 있다. 일부 구현들에서, 여기 에너지 소스의 특성 파장은 선택된 형광단의 직접 여기(예를 들어, 단일 광자 여기)를 위해 선택된다. 일부 구현들에서, 여기 소스의 특성 파장은 간접 여기(예를 들어, 다중 광자 여기 또는 직접 여기를 제공할 파장으로의 고조파 변환)를 위해 선택된다. 일부 실시예들에서, 여기 방사는 샘플 우물로의 적용을 위해 특정 파장에서 여기 에너지를 생성하도록 구성된 광원에 의해 생성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스의 특성 파장은 샘플로부터의 대응하는 방출의 특성 파장보다 낮을 수 있다. 예를 들어, 여기 소스는 500nm와 700nm 사이의 특성 파장(예를 들어, 515nm, 532nm, 563nm, 594nm, 612nm, 632nm, 647nm)을 갖는 방사를 방출할 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스는 예를 들어 532nm 및 593nm와 같은 2개의 상이한 파장에 중심을 둔 여기 에너지를 제공할 수 있다.
- [0289] 일부 실시예들에서, 펄스 여기 소스는 발광성 마커의 방출 수명을 측정하기 위해 발광성 마커를 여기시키는 데 이용될 수 있다. 이는 방출 색상 또는 파장보다는 발광 수명에 기초하여 발광성 마커들을 구별하는 데 유용할 수 있다. 예로서, 펄스 여기 소스는 마커의 수명을 결정하는 데 이용되는 후속 광자 방출 이벤트들을 생성하고 감지하기 위해 발광성 마커를 주기적으로 여기시킬 수 있다. 발광성 마커들의 수명 측정들은 여기 소스로부터의 여기 펄스가 발광성 마커의 수명보다 짧은 시간의 지속 기간에 걸쳐 피크 펄스 전력 또는 강도로부터 더 낮은(예를 들어, 거의 소멸된) 전력으로 전이할 때 가능할 수 있다. 발광성 마커의 수명이 평가되고 있을 때 여기 후 단계 동안 발광성 마커를 재여기시키지 않도록 여기 펄스가 신속하게 종료되는 것이 유익할 수 있다. 제한이 아닌 예로서, 펄스 전력은 250피코초 후에 피크 전력보다 대략 20dB, 대략 40dB, 대략 80dB, 또는 대략 120dB 미만으로 떨어질 수 있다. 일부 구현들에서, 펄스 전력은 100피코초 후에 피크 전력보다 대략 20dB, 대략 40dB, 대략 80dB, 또는 대략 120dB 미만으로 떨어질 수 있다.
- [0290] 발광성 마커를 여기시키기 위해 극초단 여기 펄스들을 사용하는 추가적인 이점은 마커들의 광 표백을 감소시키는 것이다. 마커에 연속적인 여기 에너지를 가하면 시간이 지남에 따라 발광성 마커가 표백 및/또는 손상될 수 있다. 여기 소스의 피크 펄스 전력이 연속 노출에서 마커를 급격하게 손상시키는 레벨보다 상당히 높을 수 있을지라도, 극초단 펄스를 사용하면 여기 에너지에 의해 마커가 손상되기 전의 시간 및 유용한 측정 횟수가 증가될 수 있다.
- [0291] 발광성 마커들의 수명을 식별하기 위해 펄스 여기 소스를 사용할 때, 여기 에너지의 펄스들 사이의 시간은 각각의 여기 펄스 후에 방출 이벤트들을 관찰하고 평가하기 위해 마커들의 가장 긴 수명만큼 길거나 그보다 길 수 있다. 예를 들어, 여기 펄스들 사이의 시간 간격 T(도 8ab 참조)는 검사되는 형광단들의 임의의 방출 수명보다 길 수 있다. 이 경우, 후속 펄스는 이전 펄스로부터의 여기된 형광단이 형광을 발하기 위해 적당한 시간을 갖기 전에 도착하지 않을 수 있다. 일부 실시예들에서, 간격 T는 여기 펄스의 종료 이후 그리고 다음 여기 펄스 이전에 형광단을 여기시키는 여기 펄스와 형광단에 의해 방출된 후속 광자 사이의 시간을 결정할 수 있을 만큼 길 필요가 있다.
- [0292] 여기 펄스들 간의 간격 T는 형광단들의 감쇠 특성을 관찰할 수 있을 만큼 길어야 하지만, T는 짧은 시간 내에 많은 측정들이 이루어질 수 있을 만큼 짧아야 한다. 제한이 아닌 예로서, 일부 응용들에서 사용되는 형광단들의 방출 수명들은 약 100피코초 내지 약 10나노초 범위에 있을 수 있다. 따라서, 그러한 수명들을 검출 및/또는 식별하는 데 이용되는 여기 펄스들은 약 25피코초 내지 약 2나노초 범위의 지속 기간들(FWHM)을 가질 수 있고, 약 20MHz 내지 약 1GHz 범위의 펄스 반복 속도로 제공될 수 있다.
- [0293] 더 상세하게는, 수명 측정들을 위해 펄스 여기 소스를 생성하기 위해 여기 에너지를 변조하기 위한 임의의 적합한 기법들이 사용될 수 있다. 레이저와 같은 여기 소스의 직접 변조는 방출된 전력이 펄스들의 형태가 되도록 여기 소스의 전기적 구동 신호를 변조하는 것을 수반할 수 있다. 광 펌핑 전력을 포함하는 광원에 대한 입력 전력, 및 이득 영역의 일부로부터의 여기 상태 캐리어 주입 및/또는 캐리어 제거를 이득 매질의 이득에 영향을

미치도록 변조하여, 동적 이득 성형을 통해 여기 에너지의 펄스들의 형성을 가능하게 할 수 있다. 또한, 광 공진기의 품질(Q) 인자는 Q-스위칭 기법들을 이용하여 펄스들을 형성하기 위한 다양한 수단에 의해 변조될 수 있다. 이러한 Q-스위칭 기법들은 능동적 및/또는 수동적일 수 있다. 레이저의 공진 공동의 종방향 모드들은 모드 로킹을 통해 방출된 광의 일련의 펄스들을 생성하기 위해 위상 로킹될 수 있다. 이러한 모드 로킹 기법들은 능동적 및/또는 수동적일 수 있다. 레이저 공동은 캐리어 밀도의 변조 및 해당 색선의 흡수 손실의 제어를 가능하게 하는 별도의 흡수 색선을 포함함으로써, 여기 펄스를 성형하기 위한 추가적인 메커니즘들을 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광 변조기는 연속파(CW) 광의 빔을 여기 에너지의 펄스의 형태가 되도록 변조하는데 이용될 수 있다. 다른 실시예들에서, 여기 소스에 결합된 음향 광학 변조기(AOM)에 전송된 신호는 출력된 광의 편향, 강도, 주파수, 위상 및/또는 분극을 변경하여 펄스 여기 에너지를 생성하는 데 이용될 수 있다. AOM들은 또한 연속파 빔 스캐닝, Q-스위칭 및/또는 모드 로킹에 사용될 수 있다. 상기 기법들은 펄스 여기 소스를 생성하기 위해 기술되었지만, 펄스 여기 소스를 생성하기 위한 임의의 적합한 방법이 발광성 마커들의 수명들을 측정하는 데 이용될 수 있다.

[0294] 일부 실시예들에서, 수명 측정들에 적합한 펄스 여기 소스를 형성하기 위한 기법들은 광자 방출을 구동하는 입력 전기 신호의 변조를 포함할 수 있다. 일부 여기 소스들(예를 들어, 다이오드 레이저 및 LED)은 입력 전류와 같은 전기 신호를 광 신호로 변환한다. 광 신호의 특성은 전기 신호의 특성에 의존할 수 있다. 펄스 광 신호를 생성할 때, 전기 신호는 가변 광 신호를 생성하기 위해 시간이 지남에 따라 달라질 수 있다. 특정 파형을 갖도록 전기 신호를 변조하는 것은 특정 파형을 갖는 광 신호를 생성할 수 있다. 전기 신호는 특정 주파수를 갖는 정현파 파형을 가질 수 있고 결과적인 광 펄스들은 그 주파수와 관련된 시간 간격들 내에 발생할 수 있다. 예를 들어, 500MHz 주파수를 갖는 전기 신호는 2나노초마다 펄스들을 갖는 광 신호를 생성할 수 있다. 서로 유사하거나 상이함에 관계없이, 별개의 펄스 여기 소스들에 의해 생성된 결합된 빔들은 1mm 미만의 상대 경로 차이를 가질 수 있다.

[0295] 레이저 다이오드들과 같은 일부 여기 소스들에서, 전기 신호는 캐리어 밀도를 변경하고 전자와 정공 쌍들의 재결합을 통해 광자가 생성된다. 캐리어 밀도가 임계 값을 초과할 때, 상당한 수의 코히런트 광자들이 유도 방출을 통해 생성되도록 캐리어 밀도는 광 신호와 관련된다. 레이저 다이오드에 공급되는 전류는 전자 또는 캐리어를 디바이스에 주입하여, 캐리어 밀도를 증가시킬 수 있다. 캐리어 밀도가 임계 값을 초과할 때, 광자들은 캐리어를 공급하는 전류보다 빠른 속도로 생성될 수 있고, 따라서 캐리어 밀도는 임계 값 아래로 감소할 수 있고 광자 생성이 감소된다. 광자 생성이 감소됨에 따라, 캐리어 밀도는 지속적인 전류 주입 및 광자의 흡수로 인해 다시 증가하기 시작하고, 결국 다시 임계 값을 초과하여 증가한다. 이러한 사이클은 광자 생성을 위한 임계 값 주위의 캐리어 밀도의 진동으로 이어져 진동하는 광 신호를 야기한다. 이완 진동으로 알려진 이러한 역학은 캐리어 밀도의 진동으로 인해 광 신호에 아티팩트를 유발할 수 있다. 전류가 처음에 레이저에 공급될 때, 캐리어 밀도에서의 진동으로 인해 광 신호가 안정된 전력에 도달하기 전에 진동이 있을 수 있다. 펄스 여기 소스를 형성할 때, 캐리어 밀도의 진동은 펄스 광 신호에 대한 아티팩트를 도입할 수 있다. 예를 들어, 도 8b의 플롯은 어떻게 캐리어 밀도가 이완 진동을 가질 수 있는지 및 이득 스위칭에 의한 변조를 통해 진동하는 전력을 갖는 대응하는 광 신호를 도시한다. 그러한 이완 진동으로부터의 아티팩트는 여기 신호가 발광성 마커에 의해 방출된 광자와 중첩될 수 있기 때문에 펄스 광 신호를 확장하고 및/또는 광 신호에서 테일을 생성하여 그러한 펄스 광원에 의해 검출될 수 있는 수명들을 제한할 수 있다.

[0296] 일부 실시예들에서, 여기 펄스의 지속 기간을 단축시키는 기법들은 발광성 마커들을 검출하는 데 필요한 여기 에너지를 감소시켜 발광성 마커들에 대한 표백 및 다른 손상을 감소 또는 지연시키는 데 이용될 수 있다. 여기 펄스의 지속 기간을 단축시키는 기법들은 여기 펄스의 최대 값 또는 피크 이후의 여기 에너지의 전력 및/또는 강도를 감소시켜 더 짧은 수명의 검출을 가능하게 하는 데 이용될 수 있다. 이러한 기법들은 피크 전력 이후에 여기 전력을 감소시키기 위해 여기 소스를 전기적으로 구동할 수 있다. 이는 도 8c에 도시된 바와 같이 펄스의 테일을 억제할 수 있다. 전기 구동 신호는 피크 펄스 이후에 가능한 한 빨리 여기 에너지의 펄스 강도를 0으로 구동하도록 조정(tailor)될 수 있다. 이득 스위칭과 결합된 조정된 전기 구동 신호의 예가 도 8c에 도시되어 있다. 이러한 기법은 피크 전력이 생성된 후 전기 구동 신호의 부호를 반전시키는 것을 수반할 수 있다. 이러한 조정된 전기 구동 신호는 도 8c의 플롯에 도시된 광 출력을 생성할 수 있다. 전기 신호는 광 신호의 제1 이완 진동 또는 제1 진동 이후에 캐리어 밀도를 신속하게 감소시키도록 조정될 수 있다. 제1 진동 후에 캐리어 밀도를 감소시키므로써, 단지 제1 진동의 광 펄스가 생성될 수 있다. 전기 신호는 그러한 전기 신호의 광 출력을 보여주는 도 8d에 도시된 바와 같이, 신호의 피크 이후에 방출된 광자의 수를 감소시키므로써 광 신호를 신속하게 턴 오프하는 짧은 펄스를 생성하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에 따라, 피코초 레이저 다이오드 시스템이 광 펄스들을 방출하도록 설계될 수 있다. 도 8e는 985mW의 피크, 84.3피코초의 폭, 및 피크 이후 대

략 250피코초 후에 대략 24.3dB만큼 감소된 신호를 갖는 예시적인 광 펄스의 플롯을 도시한다. 일부 실시예들에서, 반도체 포화 흡수체(SESAM)들을 포함하는 포화 흡수체들이 광학 테일을 억제하는 데 이용될 수 있다. 그러한 실시예들에서, 포화 흡수체들을 사용하는 것은 광학 테일을 3-5dB만큼 또는 일부 경우에는, 5dB 초과하여 억제할 수 있다. 여기 펄스에서 테일의 효과를 감소시키는 것은 여기 에너지의 추가적인 필터링에 대한 임의의 요건들을 감소 및/또는 제거하고, 측정될 수 있는 수명들의 범위를 증가시키고, 및/또는 더 빠른 펄스 속도를 가능하게 할 수 있다. 여기 펄스 속도를 증가시키는 것은 주어진 시간에 더 많은 실험이 수행되는 것을 가능하게 할 수 있고, 이는 샘플 대상을 표지하는 마커에 대한 수명을 식별하기에 충분한 통계를 수집하는 데 필요한 시간을 줄일 수 있다.

[0297] 또한, 이들 기법들 중 두 가지 이상을 함께 사용하여 펄스 여기 에너지를 생성할 수 있다. 예를 들어, 직접 변조된 소스로부터 방출된 펄스 여기 에너지는 광 변조 기법들을 이용하여 추가로 변조될 수 있다. 여기 펄스를 변조하고 전기 펄스 구동 신호를 조정하기 기법들은 수명 측정들을 수행하기 위한 펄스 여기 에너지를 최적화하기 위해 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 조정된 전기 구동 신호가 직접 변조된 소스로부터의 펄스 여기 에너지에 인가될 수 있다.

[0298] 일부 실시예들에서, 특정 수의 와이어 본드를 갖는 레이저 다이오드가 펄스 여기 소스로서 사용될 수 있다. 더 많은 와이어 본드를 갖는 레이저 다이오드들은 여기 소스의 인덕턴스를 감소시킬 수 있다. 더 낮은 인덕턴스를 갖는 레이저 다이오드들은 레이저로의 전류가 더 높은 주파수에서 동작하는 것을 가능하게 할 수 있다. 도 8f 에 도시된 바와 같이, 50 옴 전송 라인에서 18V 펄스에 의해 구동될 때, 3옴 직렬 저항 및 36개의 와이어 본드를 갖는 레이저 소스는 더 적은 와이어 본드를 갖는 레이저 소스들보다 더 높은 주파수들에서 더 높은 전류를 갖는다. 인덕턴스를 최소화하기 위해 패키징 방법을 선택하는 것은 더 높은 주파수들에서 여기 소스에 공급되는 전력을 개선할 수 있고, 피크 이후의 광 전력의 더 빠른 감소, 및/또는 발광성 마커 검출을 위한 증가된 펄스 반복율을 가능하게 한다.

[0299] 일부 실시예들에서, 여기 소스와 조합된 전송 라인이 광 펄스들을 생성하는 데 이용될 수 있다. 전송 라인은 광 펄스들의 성능 및/또는 품질을 개선하기 위해 레이저 다이오드의 임피던스와 정합할 수 있다. 일부 실시예들에서, 전송 라인 임피던스는 50 옴일 수 있다. 일부 경우에, 종단 저항은 반사를 피하기 위해 라인의 저항과 유사할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 종단 임피던스는 반사를 피하기 위해 라인의 임피던스와 유사할 수 있다. 종단 임피던스는 음의 펄스를 반영하기 위해 라인의 임피던스보다 작을 수 있다. 다른 실시예들에서, 종단 임피던스는 음의 반사 펄스의 형상을 제어하기 위해 용량성 또는 유도성 성분을 가질 수 있다. 다른 실시예들에서, 전송 라인은 더 높은 주파수의 펄스들을 허용할 수 있다. 도 8ga는 전송 라인 펄스의 예시적인 프로토타입을 도시하고, 도 8gb는 이러한 전송 라인으로 획득되는 예시적인 광 펄스들을 도시한다. 전송 라인을 사용하는 것은 40MHz 내지 500MHz 범위 내의 주파수를 갖는 전기 펄스들을 생성할 수 있다. 특정 지속 기간 및 특정 시간 간격을 갖는 광 펄스들을 갖는 펄스 광원을 생성하기 위해 전송 라인은 전술한 조정된 전기 신호와 조합하여 사용될 수 있다.

[0300] 광 펄스들의 생성을 개선하기 위해 전기 신호를 조정하는 기법들은 음의 바이어스 능력을 가진 회로에 여기 소스를 연결하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광 펄스에서 테일의 방출을 감소시키기 위해 광 펄스가 방출한 후에 여기 소스에 음의 바이어스가 제공될 수 있다. 도 8h는 광 펄스에서 테일의 존재를 감소시키기 위해 구현될 수 있는 전류원, 다이오드 레이저, 저항기, 커패시터, 및 스위치를 포함하는 예시적인 회로를 도시한다. 이러한 회로는 스위치가 닫히거나 전도 상태에 있을 때 다이오드 레이저를 바이패스하는 일정한 전류를 생성할 수 있다. 스위치가 열릴 때, 스위치는 높은 저항을 가질 수 있고 다이오드 레이저를 통해 전류가 흐를 수 있다. 다이오드 레이저에 간헐적인 전류를 제공하기 위해 스위치를 열고 닫음으로써 광 펄스들이 생성될 수 있다. 일부 경우에, 스위치가 열리고 다이오드 레이저가 발광할 때 커패시터 양단에 전압이 존재하도록 저항기는 충분히 높을 수 있고 커패시터는 충분히 작을 수 있다. 스위치가 닫힐 때, 커패시터 양단의 전압은 다이오드 레이저를 역방향 바이어스할 것이다. 이러한 역방향 바이어스는 광 펄스에서 테일의 존재를 감소시키거나 제거할 수 있다. 이러한 경우에, 스위치는 피크 광 펄스 직후에 레이저 전력을 감소시키기 위해 광 펄스의 피크 이후에 닫히도록 구성될 수 있다. 회로 내의 저항기의 값은 스위치가 그 후 열리고 및/또는 후속 광 펄스가 레이저 다이오드에 의해 생성되기 전에 커패시터 상의 전하가 방전되도록 선택될 수 있다.

[0301] 광 펄스들을 생성하기 위해 레이저 다이오드의 전기 신호를 조정하기 위해 추가적인 회로 컴포넌트가 제공될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다수의 커패시터, 저항기, 및 전압이 레이저 다이오드에 공급되는 전기 신호의 파형을 제어하기 위해 네트워크 회로로서 연결될 수 있다. 제어된 파형은 N개의 커패시터 서브 회로가 있을 때 대응하는 신호 S1, S2, ..., SN으로 다수의 전압 V1, V2, ..., VN을 스위칭함으로써 제어된 파형이 생성될 수 있

다. 4개의 커패시터 서브 회로의 예시적인 네트워크 회로가 도 8i에 도시되어 있는데 제어된 전기 파형은 신호 S1, S2, S3 및 S4로 전압 V1, V2, V3 및 V4를 각각 스위칭함으로써 생성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 전압 V1, V2, V3 및 V4는 가변적일 수 있다. 도 8i에 도시된 예에서, V4는 레이저에 대해 음이며, 신호 S4에 따라 역방향 바이어스를 생성할 수 있다. 레이저에 의해 방출된 광 펄스들의 주파수의 타이밍, 각각의 광 펄스의 지속 기간, 및 각각의 광 펄스의 특징들이 신호 입력 S1, S2, S3 및 S4로 조정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 추가적인 저항이 피크 전류를 낮추기 위해 추가될 수 있다. 그러한 경우, 저항은 스위치 S1, S2, S3, S4 중 하나 이상의 뒤에 추가될 수 있다. 또한, 도 8i은 4개의 커패시터 및 4개의 전압을 갖는 하나의 구성을 도시하지만, 수명 측정들을 위한 광 펄스들을 생성하기 위해 레이저 다이오드에 조정된 전기 신호를 생성하기 위해 임의의 적합한 구성 및 임의의 적합한 수의 추가적인 회로 컴포넌트가 제공될 수 있다.

[0302] 일부 실시예들에서, 광 펄스들을 생성하기 위한 전기 신호는 무선 주파수(RF) 및/또는 마이크로파 성분들을 포함하는 개별 컴포넌트들을 갖는 회로를 사용할 수 있다. 이러한 회로에 포함될 수 있는 개별 컴포넌트들은 DC 블록, 어댑터, 로직 게이트, 터미네이터, 위상 시프터, 지연, 감쇠기, 결합기 및/또는 RF 증폭기이다. 이러한 컴포넌트들은 특정 진폭을 갖는 양의 전기 신호와 그 후 또 다른 진폭을 갖는 음의 전기 신호를 생성하는 데 이용될 수 있다. 양의 전기 신호와 음의 전기 신호 사이에 지연이 있을 수 있다. 도 8ja는 광 펄스를 방출하기 위해 레이저 다이오드와 같은 여기 소스에 공급될 수 있는, 도 8jb에 도시된 펄스 프로파일과 같은 출력 펄스로서 조정된 전기 신호를 생성하는 데 이용될 수 있는 하나의 RF 증폭기를 갖는 예시적인 회로를 도시한다. 다른 실시예들에서, 회로는 여기 소스를 구동하도록 구성된 전기 펄스 신호를 형성하도록 결합된 다수의 전기 신호를 생성할 수 있다. 이러한 회로는 광 펄스의 전력을 증가시키는 데 이용될 수 있는 차동 출력을 생성할 수 있다. 회로의 개별 컴포넌트들을 조정함으로써, 전기 출력 신호는 수명 측정들에 적합한 광 펄스들을 생성하도록 조정될 수 있다. 도 8ka에 도시된 예에서, 2개의 RF 증폭기가 양의 전기 신호 펄스 및 대응하는 음의 전기 신호 펄스로 이루어진 도 8kb에 도시된 프로파일을 갖는 출력 펄스 신호를 생성하는 데 이용되며 여기서 양 및 음의 전기 신호 펄스들은 중첩되고 유사한 폭을 갖는다.

[0303] 일부 실시예들에서, 여기 소스들은 수명 측정들을 위한 광 펄스들을 생성하기 위해 결합될 수 있다. 동기화된 펄스 소스들이 특정 거리에 걸쳐 회로 또는 부하에 결합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스들은 회로에 병렬로 결합될 수 있다. 여기 소스들은 동일한 소스로부터 유래한 것이거나 다수의 소스로부터 유래한 것일 수 있다. 다수의 소스를 갖는 일부 실시예들에서, 다수의 소스는 여기 소스의 유형이 다를 수 있다. 소스들을 결합할 때, 여기 소스들에 충분한 전력이 공급되게 하기 위해 회로 및 여기 소스들의 임피던스를 고려하는 것이 중요할 수 있다. 소스들의 조합은 펄스 여기 소스를 생성하기 위한 전술한 기법들 중 하나 이상을 사용함으로써 달성될 수 있다. 도 8la는 하나 이상의 임피던스 값을 갖는 4개의 상이한 소스를 결합하기 위한 개략도를 도시한다. 도 8lb는 임피던스의 함수로서 전류, 전력 효율, 및 전압의 플롯을 도시한다. 이 예시적인 실시예는 50 옴의 전송 라인상에서 전력을 전달하는 4개의 소스를 도시하고, 부하의 임피던스가 개별 라인들의 임피던스 대 소스의 수의 비율이 같을 때 최적의 전력 전달이 발생하는 것을 보여준다.

[0304] 여기 소스는 여기 소스에 전력을 제공하도록 구성된 배터리 또는 임의의 다른 전원을 포함할 수 있다. 예를 들어, 여기 소스는 베이스 기기에 위치할 수 있고, 그의 동작 전력은(예를 들어, 도전성 전력 리드를 통해) 그것에 결합되는 통합 생체 분석 디바이스를 통해 수신될 수 있다. 여기 소스는 통합 생체 분석 디바이스의 제어와 관계없이 또는 통합된 생체 분석 디바이스의 제어와 협력하여 제어될 수 있다. 단지 하나의 예로서, 여기 소스에 대한 제어 신호들은 퍼스널 컴퓨터 및/또는 통합 생체 분석 디바이스와 유선 상호 연결(예를 들어, USB 상호 연결)을 통해 또는 무선으로 여기 소스에 제공될 수 있다.

[0305] 일부 구현들에서, 여기 소스는 통합 디바이스의 하나 이상의 센서와 시간-게이팅 및/또는 동기화된 방식으로 작동될 수 있다. 예를 들어, 여기 소스를 턴 온하여 발광성 마커를 여기시킨 다음 턴 오프할 수 있다. 센서는 여기 소스가 턴 온된 동안 턴 오프될 수 있으며, 그 후 여기 소스가 턴 오프된 후에 샘플링 간격 동안 턴 온될 수 있다. 일부 실시예들에서, 센서는 여기 소스가 턴 온된 동안 샘플링 간격 동안 턴 온될 수 있다.

[0306] IV. 여기 소스와 통합 디바이스의 정렬

[0307] 하나 이상의 여기 소스로부터 통합 디바이스 상의 격자 커플러로의 여기 에너지의 배치는 임의의 적절한 기술을 사용하여 발생할 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 에너지는 여기 소스로부터 하나 이상의 광학 컴포넌트를 통해 격자 커플러로 지향될 수 있다. 이러한 실시예에서, 여기 에너지는 통합 디바이스 상에 투사될 수 있다. 이러한 여기 소스의 정렬은 여기 소스 및/또는 광학 컴포넌트를 배치함으로써 능동적으로 발생할 수 있다. 다른 실시예에서, 여기 소스는 격자 커플러에 대해 여기 소스를 배치하는 컴포넌트를 통해 격자 커플러에 정렬될

수 있다. 이러한 여기 에너지 소스의 배치는 폐를 내에서 여기 에너지를 제공하도록 구성된 광섬유의 수동 정렬을 통해 발생할 수 있다. 이러한 실시예에서, 여기 소스는 직접적으로 또는 간접적으로 통합 디바이스에 접속될 수 있다.

[0308] A. 능동 정렬

[0309] 통합 디바이스에 대한 하나 이상의 여기 소스의 정렬은 여기 에너지가 샘플 우물로 전달되기 전에 한 번 그리고/또는 통합 디바이스가 분석을 위해 사용되는 동안 여러 번 발생할 수 있다. 하나 이상의 여기 소스의 정렬 및/또는 안정화를 위한 임의의 적절한 기술이 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 외부 여기 소스는 통합 디바이스에 정렬될 수 있고, 그 후 통합 디바이스가 분석을 위해 사용되는 지속 기간 전반에서 추가 조정 없이 제 위치에 고정될 수 있다. 다른 실시예에서, 피드백 메커니즘이 여기 소스의 통합 디바이스에 대한 정렬을 향상시키기 위해 제공된다. 피드백 메커니즘은 피드백 신호에 기초하여 여기 소스를 정렬하기 위해 수동 정렬 메커니즘을 사용하는 조작자와 조합하여 사용될 수 있다. 다른 예들에서, 자동 정렬 메커니즘은 피드백 신호에 기초하여 여기 소스의 통합 디바이스에 대한 정렬을 자동으로 조정할 수 있다. 자동 정렬은 통합 디바이스의 동작이 일어나기 전에 그리고/또는 측정을 얻기 전에 발생할 수 있다. 측정이 이루어지는 동안 통합 디바이스의 작동 중에 자동 정렬이 발생할 수도 있다. 일부 경우, 자동 정렬이 일어나는 시간은 센서가 능동적으로 측정을 얻지 못하는 시간에 대응할 수 있다. 여기 소스의 통합 디바이스에 대한 정렬을 재조정하면 하나 이상의 샘플 사이에서의 시간 경과에 따른 여기 소스의 안정성 및/또는 센서 측정의 일관성을 향상시킬 수 있다.

[0310] 정렬은 피드백 신호에 기초하여 다수의 차원에서 능동적으로 제어될 수 있다. 다수의 차원은 격자 커플러로의 여기 에너지 빔의 x-y 측방 위치, 격자 커플러의 방향을 따른 빔의 입사각, 빔의 초점의 z 방향 및/또는 격자 커플러의 방향에 수직인 빔의 직교 입사각을 포함할 수 있다. 여기 소스는 프레임 마운트를 통해 통합 디바이스에 접속될 수 있다. 이러한 정렬 메커니즘은 하나 이상의 서보 제어 광학 요소를 사용하여 수행될 수 있다. 능동 정렬 메커니즘은 통합 디바이스 내의 하나 이상의 도파관에 대한 여기 소스의 전체 결합 효율을 증가시킬 수 있다. 이러한 정렬 메커니즘은 다른 정렬 방법에 비해 일회용 통합 디바이스와 관련된 추가 비용을 줄이고/줄이거나 다른 정렬 방법에 의해 요구되는 통합 디바이스 상의 풋 프린트를 감소시킬 수 있다. 또한, 능동 정렬 메커니즘은 조작자가 그러한 통합 디바이스 및/또는 시스템을 조작하는 데 필요한 훈련을 감소시킬 수 있다.

[0311] 정렬을 수행하는 컴포넌트는 여기 소스 및 통합 디바이스의 구성에 의존할 수 있다. 일부 실시예에서, 통합 디바이스 및 여기 소스는 개별 모듈로 구성될 수 있다. 베이스 기기는 통합 디바이스 상의 센서로부터의 전기 신호를 검출하기 위해 통합 디바이스를 전기 회로에 접속하기 위한 소켓 및 뚜껑을 갖는 다크 박스를 포함할 수 있다. 여기 소스 모듈은 하나 이상의 여기 소스, 하나 이상의 여기 소스를 위한 소켓 접속, 및/또는 광을 통합 디바이스로 향하게 하는 광학 컴포넌트를 포함할 수 있다. 레이저가 여기 소스로서 사용될 때, 여기 소스 모듈은 레이저 모듈로 지칭될 수 있다.

[0312] 일부 실시예에서, 광학 컴포넌트는 자유 공간에서 여기 소스를 통합 디바이스에 결합시킨다. 거울 및/또는 추가 광학 컴포넌트는 여기 소스로부터 도파관으로 여기 에너지를 지향시킬 수 있다. 광학 컴포넌트는 여기 소스의 초점 깊이를 증가시킬 수 있다. 도 9a은 통합 디바이스(9-102)를 수용하도록 구성된 베이스 기기(9-112)를 도시한다. 베이스 기기(9-112)는 여기 소스 모듈(9-110)로부터 수신된 여기 에너지(점선으로 도시됨)를 지향시키고, 여기 에너지를 격자 커플러에 인접한 표면과 같은 통합 디바이스(9-102)의 영역을 향해 지향시키도록 배열되는 거울(9-114)을 포함한다. 여기 소스 모듈(9-110)은 여기 소스(9-106) 및 조정 메커니즘(9-108)을 포함한다. 정렬 메커니즘(9-108)은 여기 광원(9-206)의 x, y, z 위치, x 및 y 입사각, 및 z 배치 또는 초점을 변조하여 여기 소스 및/또는 광학 컴포넌트를 정렬하여 여기 에너지의 통합 디바이스에 대한 결합을 개선할 수 있다. 이러한 광학 컴포넌트는 도 9c에 배열된 예시적인 광학 컴포넌트 세트와 같은 거울, 반사기, 렌즈, 프리즘, 격자 및/또는 경사 가능 윈도우를 포함할 수 있다. 여기 소스(9-106)의 정렬은 통합 디바이스(9-102)로부터의 피드백(실선 화살표로 도시됨)을 통해 결정될 수 있고 통합 디바이스(9-102)에 결합되는 소켓(9-116)을 통해 여기 소스 모듈(9-110)에 의해 수신될 수 있다. 소켓(9-116)에 의해 수신되는 전기 신호는 여기 소스(9-106)의 정렬을 나타낼 수 있다. 이러한 전기 신호는 통합 디바이스(9-102)로부터 수신된 전기 신호를 여기 소스 모듈(9-110)에 전송하고, 정렬 메커니즘(9-108) 및/또는 여기 소스(9-106)의 하나 이상의 파라미터의 조정을 나타내는 신호를 정렬 메커니즘(9-108)에 제공함으로써 능동 피드백 프로세스에서 사용될 수 있다. 여기 신호가 여기 소스 모듈(9-110)에 의해 수신되면, 정렬 메커니즘(9-108)은 여기 소스(9-106) 및/또는 광학 컴포넌트의 위치를 조정하는 것으로 구성될 수 있다. 이러한 정렬 프로세스는 자동 및/또는 수동으로 발생할 수 있다.

- [0313] 일부 실시예에서, 거울은 여기 소스 모듈의 일부로서 제공된다. 도 9b는 여기 에너지(점선으로 도시됨)를 통합 디바이스(9-202)에 지향시키도록 구성된 거울(9-214)를 포함하는 여기 소스 모듈(9-210)의 개략도를 도시한다. 베이스 기기(9-212)는 여기 소스(9-206)로부터 통합 디바이스(9-202)로 여기 에너지를 지향시키도록 거울(9-214)이 위치되도록 통합 디바이스(9-202) 및 여기 소스 모듈(9-210)을 수용하도록 구성된다. 정렬 모듈(9-206)은 9-202에 결합하도록 구성된 소켓(9-216)으로부터 여기 소스 모듈(9-210)에 의해 수신된 피드백 신호(실선 화살표로 도시됨)에 기초하여 여기 소스(9-206) 및/또는 거울(9-214)의 하나 이상의 파라미터를 변조할 수 있다. 피드백 신호는 통합 디바이스(9-202)의 영역(예를 들어, 격자 커플러)에 대한 여기 에너지의 정렬의 표시를 제공할 수 있다. 정렬 메커니즘(9-208)은 여기 소스(9-206) 및/또는 광학 컴포넌트의 x, y, z 위치, x 및 y 입사각, z 배치 또는 초점을 변조하여 여기 에너지의 통합 디바이스에 대한 결합을 개선할 수 있다. 이러한 광학 컴포넌트는 도 9c에 배열된 예시적인 광학 컴포넌트 세트와 같은 거울, 반사기, 렌즈, 프리즘, 격자 및/또는 경사 가능 윈도우를 포함할 수 있다.
- [0314] 일부 실시예에서, 여기 소스 모듈로부터의 여기 에너지는 도 9d에 도시된 예에서와 같이 광섬유를 통해 베이스 기기에 결합된다. 광섬유는 여기 소스 모듈에서 출력된 여기 에너지를 베이스 기기의 입력에 접속한다. 일부 실시예에서, 광섬유는 단일 모드 광섬유이다. 베이스 기기 내의 광학 컴포넌트는 여기 에너지를 통합 디바이스로 지향시킨다. 통합 디바이스에 대한 여기 에너지의 정렬은 이러한 광학 컴포넌트를 통해 발생할 수 있다. 통합 디바이스에 의해 수신된 전기 신호로부터의 피드백은 통합 디바이스에 대한 여기 에너지의 정렬을 향상시키기 위해 베이스 기기 내의 하나 이상의 광학 컴포넌트의 조정을 지시할 수 있다.
- [0315] 통합 디바이스의 상부에 놓이는 여기 모듈의 다른 예가 도 9e 내지 9k에 도시되어 있다. 여기 소스 모듈은 9-501에 위치한 통합 디바이스 상의 하나 이상의 격자 커플러에 여기 에너지를 전달하기 위한 광학 및 정렬 컴포넌트 이외에 하나 이상의 여기 소스를 포함한다. 정렬 컴포넌트는 모듈(9-502)에 포함되며 통합 디바이스(9-501) 위에 배치된다. 통합 디바이스의 표면에 강철 볼 베어링을 배치하고, 여기 소스 모듈에 강철 볼 베어링을 자동으로 정합하는 자화 그루브를 형성하여 통합 디바이스에 대한 여기 소스의 대략 정렬이 발생할 수 있다. 도 9f에 도시된 바와 같이, 통합 디바이스 표면(9-501)에 결합된 3개의 강철 볼 베어링(9-503)이 있고, 여기 소스 모듈은 모든 3개의 병진 및 모든 3개의 회전 자유도를 포함하는 통합 디바이스에 대한 여기 소스 모듈의 배치를 안정화하기 위해 3개의 볼 베어링을 자동으로 정합하는 3개의 자화 방사상 v-그루브(9-504)를 갖는다. 여기 소스 모듈(9-502)은 통합 디바이스에 대한 접근을 제공하기 위해 모듈을 통합 디바이스로부터 위쪽 위치로 기울이기 위한 힌지 핀(9-505)을 포함할 수 있다. 도 9f은 여기 소스 모듈을 상승 위치에서 도시한다. 도 9g은 강철 볼 베어링이 자화 그루브에 의해 정합될 때 아래쪽 위치에 있는 동일한 여기 소스 모듈을 도시한다. 여기 소스 모듈의 상부 표면상에는 여기 소스, 이 예에서는 레이저 다이오드를 갖는 회로 보드(9-506)가 있다. 레이저 다이오드를 갖는 회로 보드(9-506), 시준 렌즈(9-508) 및 히트 싱크(9-507)가 도 9h에 더 상세히 도시된다. 인쇄 회로 보드는 레이저 다이오드를 구동하고 지지하기 위한 회로를 가질 수 있다. 레이저 다이오드로부터의 광을 집중시키기 위해 집중 가능한 시준 렌즈가 있을 수 있다. 또한, 열 방출을 위해 레이저 다이오드를 감싸는 히트 싱크가 있다. 여기 소스 모듈은 도 9i에 도시된 바와 같이 시준된 레이저 빔을 위한 입구 포트(9-509)를 갖는다. 입구 포트는 레이저 다이오드 히트 싱크를 수용하기 위한 열 전도 블록(9-510)으로 둘러싸여 있다. 또한, 회전식 액추에이터(9-511a, 9-511b 및 9-511c)가 통합 디바이스에 전달된 빔의 x-y 위치 및 입사각을 제어하기 위해 여기 소스 모듈에 제공된다. 회전식 액추에이터는 스테퍼 모터 및 서보를 포함하여 회전 운동 또는 토크를 생성하는 임의의 적합한 액추에이터일 수 있다. 회전식 액추에이터는 광 경로를 따라 경사 가능한 윈도우로서 작용하는 평면 평행 판을 제어한다. 각 플레이트의 기울기는 해당 회전식 액추에이터에 의해 제어된다. 레이저 다이오드와 같은 점 광원을 사용하는 경우, 광 경로 내에 집광 렌즈 앞에 평면 평행 판을 삽입하여 입사각을 조정하고, 집광 렌즈 뒤에 평면 평행 판을 삽입하여 빔의 x-y 위치를 조정한다. 여기 소스 모듈 내의 광학 컴포넌트는 도 9j에 도시된 단면도에 도시된 바와 같이 레이저 다이오드로부터의 광을 지향시키고 변조한다. 광빔의 경로는 점선으로 표시된다. 광빔은 후방에서 시야 평면 내에 있는 여기 소스 모듈의 상부 표면으로부터 들어가고, 45도 프리즘에 의해 반사되어 도 9j의 평면도의 최상부로 전파된다. 평면 평행 판(9-512)을 갖는 회전식 액추에이터(9-511a)는 광의 경로를 따라 입사각이 조정 가능한 왜상 프리즘(9-513) 앞에 제공된다. 왜상 프리즘은 빔의 단면을 타원형 프로파일로부터 실질적으로 보다 원형인 프로파일이 되도록 조정하기 위해 한 방향으로 빔을 확장 또는 수축한다. 빔 확장 또는 수축의 양은 프리즘의 입사각에 의해 제어된다. 그 다음, 광빔은 다른 프리즘(9-514)에서 반사되어 집광 렌즈(9-515)를 통과하여 빔이 통합 디바이스에 집광된다. 그 후, 광빔은 통합 디바이스 상의 빔의 x-y 위치를 조정하는 2개 이상의 회전식 액추에이터 구동 경사 가능 윈도우(9-516)를 통과하고, 광빔은 도 9j의 관찰자를 향해 시야의 평면으로부터 수직으로 전파된다. 여기 소스 모듈 내의 3개의 회전식 액추에이터의 배치를 도시하는 추가적인 시점이 도 9k에 도시된다.

- [0316] 여기 소스으로부터 통합 디바이스로의 여기 에너지 경로를 따른 정렬은 통합 디바이스가 베이스 기기 내에 위치된 후에 임의의 적절한 시간에 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 여기 소스 모듈 또는 베이스 기기 내의 여기 소스 및/또는 광학 컴포넌트의 정렬이 초기에 얻어지고, 후속 재정렬 프로세스가 없다. 이러한 정렬 절차는 초기 정적 정렬이라고 할 수 있다. 초기 정적 정렬 프로세스는 수동, 자동 또는 수동 및 자동 프로세스의 조합일 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스 및/또는 광학 컴포넌트들의 정렬은 연속적이고 능동적인 정렬 프로세스에서 다수의 재배치를 겪을 수 있다. 연속적인 능동 정렬 프로세스는 통합 디바이스로부터의 피드백 전기 신호를 기반으로 자동으로 이루어질 수 있다. 일부 실시예들에서, 정렬 프로세스는 초기 수동 정렬 다음에 연속 능동 정렬을 포함할 수 있다.
- [0317] 여기 에너지 빔의 다양한 가능한 파라미터가 정렬 프로세스 중에 조정될 수 있다. 이러한 파라미터는 x-y-z 위치, 초점, 도파관에 대한 각도, 도파관에 수직인 각도, 및/또는 빔의 배율, 종횡비 및/또는 비점 수차 크기를 포함할 수 있다. 통합 디바이스에 대한 투사된 여기 에너지 빔 정렬에 대한 변화가 도 91에 요약되어 있다.
- [0318] B. 수동 정렬
- [0319] 하나 이상의 여기 소스의 배치는 여기 에너지를 운반하는 광섬유의 통합 디바이스에 대한 수동 정렬을 통해 발생할 수 있다. 수동 정렬 기술은 여기 에너지를 도파관에 결합시키기 위해 격자 커플러에 대해 광섬유를 견고하게 위치시키는 일련의 컴포넌트를 포함할 수 있다. 컴포넌트는 플라스틱 및 금속을 포함하는 임의의 적절한 재료로 형성된다. 수동 정렬 컴포넌트는 특정 크기의 광섬유를 수용하기에 적합한 임의의 크기이다. 또한, 컴포넌트는 광섬유를 통합 디바이스에 쉽게 접속하고 분리할 수 있도록 설계될 수 있다.
- [0320] 일부 실시예에서, 수동 정렬 컴포넌트 중 일부는 여기 에너지를 운반하고 통합 디바이스에 대해 폐물을 정렬시키는 광섬유에 대한 폐물의 접속 및 배치를 위한 리셉터클을 형성할 수 있다. 리셉터클은 플라스틱 또는 금속과 같은 임의의 적절한 재료로 제조될 수 있다. 리셉터클은 폐물을 프레임하기 위한 크기일 수 있다.
- [0321] 수동 정렬 컴포넌트는 광섬유의 통합 디바이스에 대한 배치를 달성하기 위한 기계적 기준 컴포넌트를 포함할 수 있다. 기계적 기준 컴포넌트는 통합 디바이스 상의 격자 커플러에 대한 광섬유의 배치의 정밀도를 향상시킬 수 있다. 기계적 기준 컴포넌트는 통합 디바이스의 표면에 배치될 수 있다. 일부의 예에서, 기계적 기준 컴포넌트는 통합 디바이스의 표면에 대한 폐물의 정렬 각도를 설정한다. 기계적 기준 컴포넌트는 광섬유 폐물이 통합 디바이스의 표면에 닿지 않도록 통합 디바이스의 표면으로부터 거리를 설정할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 기계적 기준 컴포넌트는 사용자가 정확한 정렬이 달성된 때를 식별하기 위한 지시자를 제공할 수 있다. 예로서, 기계적 기준은 리셉터클 내의 광섬유 폐물의 정확한 정렬의 시각적 지시를 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 수동 정렬 컴포넌트에 대한 광섬유 폐물의 정확한 회전 배치를 달성하기 위해 클립이 광섬유 폐물에 부착될 수 있다.
- [0322] 도 91 내지 9p에는 광섬유 폐물에 대한 리셉터클 및/또는 기계적 기준을 형성할 수 있는 예시적인 수동 정렬 컴포넌트가 도시된다. 광섬유 폐물은 폐물 벽(9-1201)과 단일 모드 광섬유(SMF) 코어(9-1202)를 갖는다. 일부 실시예에서, 광섬유 폐물은 0.5mm의 직경을 가질 수 있다. 도 91에 도시된 바와 같이, 예시적인 리셉터클의 평면 단면도는 리셉터클을 형성하고 광섬유 폐물이 리셉터클 내에 위치될 때 광섬유 폐물과 접촉하는 2개의 정렬 벽을 갖는 컴포넌트(9-1203)를 포함할 수 있다. 정렬 벽은 90도 각도의 코너를 형성할 수 있다. 일부 실시예들에서, 정렬 벽들 중 하나는 선택적으로 통합 디바이스의 표면에 수직으로부터 5도로 경사질 수 있다. 기계적 기준 컴포넌트는 광섬유 폐물을 리셉터클 내에 위치시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 통합 디바이스의 표면 상의 기계적 기준 컴포넌트는 두 개의 정렬 벽에 의해 형성된 리셉터클의 코너와 정렬된 제1 기계적 기준 실린더 및 정렬 벽 컴포넌트의 일 측면과 정렬된 제2 기계적 기준 실린더를 포함할 수 있다. 제1 기계적 기준 실린더(9-1205)는 "코너 패드"로 지칭될 수 있고 제2 기계적 기준 실린더(9-1204)는 "측면 패드"로 지칭될 수 있다. 기계적 기준 실린더는 통합 디바이스의 표면에 금을 전기 도금함으로써 형성될 수 있다. 추가적인 기계적 기준 컴포넌트는 광섬유 폐물의 단부와 통합 디바이스의 표면 사이의 거리를 유지하기 위해 통합 디바이스의 표면 상에 배치된 하나 이상의 z-스톱 패드(9-1206)를 포함할 수 있다. z-스톱 패드는 통합 디바이스의 표면에 금을 전기 도금함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 성형된 플라스틱 클립(9-1207)은 정렬 벽 컴포넌트에 부착하여 두 개의 정렬 벽의 코너 내로 폐물을 위치시키기 위해 정렬 벽 컴포넌트에 대해 회전 정렬을 제공하기 위해 광섬유 폐물에 부착될 수 있다. 성형 플라스틱 통합 디바이스는 또한 통합 디바이스의 표면으로부터 떨어져 폐물을 배치하여, 폐물을 리셉터클 내로 삽입할 때 z-스톱을 제공하도록 구성될 수 있다.
- [0323] 도 9m은 광섬유 폐물이 통합 디바이스 표면(9-1208)에 대해 정렬되는 수동 리셉터클의 일 실시예의 도 91에 도시된 라인 A-A'를 따른 단면을 도시한다. 광섬유 폐물의 단부는 광섬유 코어의 방향에 수직에 대해 8도로 기울

어질 수 있다. 이러한 각도는 광섬유 페룰의 단부를 연마함으로써 형성될 수 있다. 하나 이상의 z 스톱 패드 및/또는 코너 패드가 통합 디바이스의 표면에 제공될 수 있다. 리셉터클 내에 위치되는 동안, 광섬유 코어는 여기 에너지를 도파관에 결합하기 위해 통합 디바이스의 격자 커플러(9-1209)와 오버랩될 수 있다.

[0324] 광섬유 페룰의 정렬의 다른 실시예가 도 9l에 도시된 라인 A-A' 라인을 따른 단면을 나타내는 도 9n에 도시된다. 이 실시예에서, 성형 플라스틱 클립(9-1207)은 광섬유 페룰(9-1201)에 부착되어 정렬 벽 컴포넌트(9-1203)에 대한 광섬유 페룰(9-1201)의 배치를 제공하여, 페룰이 정렬 벽과 접촉하고 2개의 정렬 벽 사이의 90도 코너 안으로 강제되게 한다. 광섬유 페룰에 부착된 성형 플라스틱 클립은 또한 광섬유 페룰의 단부로부터 연장되는 섹션을 구비함으로써 광섬유 페룰에 대한 z 스톱을 제공할 수 있어, 성형 플라스틱 클립이 통합 디바이스와 접촉할 때 광섬유 페룰의 단부가 통합 디바이스의 표면으로부터 일정 거리에 배치되게 한다.

[0325] 다른 실시예에서, 광섬유 페룰을 위치시킬 때 z 스톱을 제공하기 위해 통합 디바이스의 금속 표면 상에 스텝이 형성된다. 도 9o는 도 9l의 라인 A-A'를 따른 그러한 실시예의 단면도를 도시한다. 광섬유 페룰(9-1201)이 위치됨에 따라, 광섬유 페룰의 단부는 스텝(9-1210)과 접촉하여 광섬유 페룰을 통합 디바이스 표면에 대해 위치시킨다.

[0326] 도 9p는 정렬 벽(9-1603) 중 하나가 통합 디바이스 표면에 수직에 대해 5도의 각도를 갖는 실시예를 도시한다. 그러한 리셉터클 내에 위치될 때, 광섬유 페룰은 광섬유 코어가 또한 통합 디바이스 표면에 수직인 각도를 이루도록 경사진 정렬 벽과 접촉한다. 광섬유 페룰의 단부는 광섬유 코어의 방향에 수직일 수 있다. 이러한 실시예에서, 통합 디바이스 표면에 대한 광섬유의 각도가 정렬 벽의 각도에 의해 달성되기 때문에, 광섬유 페룰의 단부는 연마된 각도를 갖지 않을 수 있다.

[0327] 일부 실시예에서, 광섬유 페룰은 통합 디바이스의 표면에 실질적으로 평행한 성형 플라스틱 컴포넌트에 위치될 수 있고, 성형 플라스틱 컴포넌트는 광을 지향시키는 하나 이상의 렌즈를 가질 수 있다. 이러한 광섬유 페룰로부터의 여기 에너지는 광섬유에서 성형 플라스틱 컴포넌트를 통해 전파되어 통합 디바이스 표면의 격자 커플러와 결합할 수 있다. 성형 플라스틱 컴포넌트는 여기 에너지를 격자 커플러 쪽으로 향하게 하는 굴절률을 갖는 재료로 제조될 수 있다. 또한, 성형 플라스틱은 예지 각도를 갖도록 형성되어 여기 에너지를 격자 커플러 쪽으로 향하게 할 수 있다. 성형 플라스틱 컴포넌트 내에 위치될 때, 광섬유 페룰은 성형 플라스틱 컴포넌트 내에 정렬될 수 있어서, 성형 플라스틱 컴포넌트의 굴절률 및 하나 이상의 예지 각도의 조합을 통해 여기 에너지가 통합 디바이스의 격자 커플러 쪽으로 향하게 될 수 있다. 도 9q는 500 마이크로미터의 직경을 갖는 광섬유 페룰에 맞도록 구성된 예시적인 성형 플라스틱 컴포넌트를 도시한다. 광섬유로부터의 여기 에너지는 시준 표면을 통해 각진 표면으로 전파되고, 각진 표면으로부터 반사되어, 특정 굴절률의 성형 플라스틱을 통해 격자 커플러로 전파한다. 통합 디바이스 표면에서의 여기 에너지의 입사각은 각진 표면의 각도와 재료의 굴절률에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시예에서, 각진 표면은 여기 에너지를 통합 디바이스에 정렬시키기 위해 45도에서 굴절률에 대한 입사각의 비율을 뺀 각도로 경사질 수 있다.

[0328] 도 9r은 광섬유 페룰, 정렬 벽 컴포넌트 및 통합 디바이스의 예시적인 배치를 도시한다. 광섬유 페룰은 통합 디바이스의 코너에 있는 정렬 벽 컴포넌트 내에 배치된다. 광섬유 페룰의 직경은 0.5mm이다. 정렬 벽은 0.75mm 두께를 갖는다. 정렬 패드는 리셉터클 내부에 위치하며 직경이 200 마이크로미터이다. 이러한 리셉터클 내에 위치될 때, 광섬유로부터의 여기 에너지는 일정한 길이를 갖는 통합 디바이스의 방향으로 정렬된 초기 도파관과 결합할 수 있다. 일부 실시예에서, 초기 도파관은 약 9mm의 길이를 갖는 통합 디바이스의 방향으로 정렬된다.

[0329] 도 9s는 격자 커플러를 통해 광섬유 코어로부터의 도파관으로의 여기 에너지의 결합을 도시한다. 일부 실시예에서, 여기 에너지 빔은 직경이 15 마이크로미터로 확장될 수 있다. 격자 커플러 특징의 곡률 반경은 격자 커플러가 여기 빔을 재집광하는 대략 81 마이크로미터일 수 있다. 그 다음, 격자 커플러는 호른 및 궁극적으로 도파관 쪽으로 여기 에너지를 재집속할 수 있다.

[0330] 일부 실시예에서, 수동 정렬은 커플러 상에 투사된 빔을 통해 발생할 수 있다. 적당한 정렬을 허용하기 위해 광학 장치의 충분한 안정성이 있을 때 여기 에너지 빔의 투사가 발생할 수 있다. 제조 동안, 빔의 정렬은 통합 디바이스가 정확하게 위치될 때 빔이 통합 디바이스 상의 격자 커플러에 결합되도록 설정될 수 있다. 통합 디바이스는 삽입된 통합 디바이스를 여기 소스를 포함하는 레이저 모듈에 정확하게 정렬해야 하는 기술을 사용하여 삽입될 수 있다. 예를 들어, 삽입된 통합 디바이스의 정렬은 운동학적 볼과 막대의 사용을 통해 수동적으로 달성될 수 있다. 이 경우, 통합 디바이스 상에 배치된 볼은 레이저 모듈이 통합 디바이스와 정합되게 하고, 또한 통합 디바이스가 사용자에게 의해 근접하게 배치된 후에 통합 디바이스를 레이저 모듈에 정렬한다. 일부 실시

예에서, 통합 디바이스의 위치 정확성은 빔 직경 내에 있다. 예를 들어, 통합 디바이스에 볼을 배치하면 20 μm 빔을 5 μm 이내의 정확도로 배치할 수 있다. 일부 예에서, 격자 커플러에 대한 빔의 각도는 수 밀리라디안 이내의 정확도를 가질 수 있다. 또한, 통합 디바이스 상의 볼들의 간격은 광 모듈에 대한 통합 디바이스의 개선된 수동 배치를 허용하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 5mm 이상 분리되는 볼의 간격은 수동 배치시 밀리라디안 정확도를 허용한다. 이러한 수동 정렬 기술은 시스템의 전체 비용을 낮추고 시스템의 작동을 방해할 수 있는 능동 정렬 기술에 대한 필요성을 줄인다.

[0331] C. 여기 에너지 모니터링 센서

[0332] 다양한 모니터링 센서가 통합 기관 내에 형성될 수 있고 통합 디바이스 내의 상이한 위치에서의 여기 에너지의 강도 및/또는 전력을 모니터링하도록 구성될 수 있다. 이러한 모니터링 센서에 의해 생성된 전기 신호는 통합 디바이스의 동작 중에 피드백 프로세스에서 사용될 수 있다. 모니터링 신호로부터의 전기 신호는 또한 통합 디바이스를 통해 전파되는 여기 에너지의 감소된 품질을 나타내어, 조작자에 대한 에러 신호를 생성할 수 있다. 이것은 여기 소스가 실패했거나 실패하고 있음을 나타내는 표시를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 모니터링 센서는 격자 커플러에 여기 에너지를 정렬하는 동안 피드백 신호를 제공할 수 있다. 모니터링 센서는 광 검출기 및 포토다이오드와 같은 광센서를 포함하는 임의의 적합한 센서일 수 있다.

[0333] 도파관을 따라 여기 에너지를 모니터링하기 위해 모니터링 센서가 제공될 수 있다. 센서는 여기 에너지가 처음 도파관에 결합하는 도파관의 시작부에, 도파관이 샘플 우물의 행과 결합된 후 도파관의 단부에서 그리고/또는 도파관의 길이를 따른 임의의 위치에 제공될 수 있다. 격자 커플러는 센서에 의해 검출되기 위해 도파관 외부로부터의 여기 에너지의 결합을 향상시키도록 형성될 수 있다. 모니터링 센서로부터의 정보는 시스템의 부분을 제어하기 위해 그리고/또는 신호 처리를 위한 입력으로서 사용될 수 있다.

[0334] 일부 실시예에서, 모니터링 센서는 격자 결합기를 통과하는 여기 에너지를 수신하기 위해 격자 커플러 아래에 위치된다. 이러한 센서에 의해 검출된 여기 에너지의 강도에 기초한 신호는 여기 에너지 빔을 격자 커플러에 위치시키고 정렬시키는데 사용될 수 있다. 어떤 경우에는 다수의 모니터링 센서가 격자 커플러 아래에 배치된다. 격자 커플러와 다수의 센서 사이에는 다수의 구멍을 갖는 금속과 같은 재료의 불투명 층이 위치할 수 있다. 불투명 층의 각각의 구멍은 구멍을 통과하는 여기 에너지가 센서에 의해 검출되도록 각각의 센서와 오버랩될 수 있다. 다수의 센서에 의해 각각의 구멍을 통과하는 여기 에너지를 검출함으로써, 격자 상의 여기 에너지 빔의 위치가 결정될 수 있다. 도 9t는 4 분원 광 검출기로 간주될 수 있는 4개의 센서(9-2008)에 광을 통과시키도록 금속층의 4개의 구멍(9-2010)이 위치되는 배열의 예를 도시한다. 여기 에너지(9-2004)가 격자 커플러(9-2002) 및 테이퍼 도파관(9-2006)에 결합됨에 따라, 여기 에너지의 일부는 금속층의 구멍(9-2010)을 통해 센서(9-2008) 중 하나 이상으로 통과할 수 있다. 금속층은 구멍(9-2010)이 없는 영역에서 반사층으로서 작용할 수 있고, 격자 커플러(9-2002) 및 테이퍼 도파관(9-2006)에 대한 여기 에너지(9-2004)의 결합을 향상시킬 수 있다. 센서(9-2008)로부터의 신호는 피드백 루프의 각각의 조정에 필요한 크기 및 부호 모두를 추론하기에 충분한 정보를 갖는 정렬 피드백을 위한 벡터를 제공할 수 있다. 몇몇 경우, 정렬 피드백은 각각의 여기 에너지 펄스와 함께 제공될 수 있다. 여기 에너지 빔이 4개의 센서의 중심에 있을 때 정렬이 이루어질 수 있다.

[0335] 일부 실시예에서, 각각의 픽셀과 관련된 하나 이상의 센서가 여기 에너지의 모니터링 및/또는 정렬을 위해 사용될 수 있다. 여기 에너지의 전력 또는 강도는 '저전력' 모드와 같이 낮은 값으로 설정될 수 있고, 여기 소스의 배치는 x-y-z 위치 및/또는 각도 중 하나 이상을 통합 디바이스의 도파관에 대해 조정함으로써 수행될 수 있다. 여기 에너지의 정렬을 개선하는 것은 광 검출기에 의해 검출된 강도 신호가 특정 값으로 증가하도록 여기 에너지의 빔을 위치시킴으로써 발생할 수 있다. 일부 예에서, 여기 소스의 파라미터를 조정하여 작동을 위한 충분한 정렬을 나타내는 특정 값 이상의 강도 신호를 결정할 수 있다.

[0336] 일부 실시예에서, 모니터 센서는 각각의 도파관을 따라 전파되는 광량을 검출하기 위해 각각의 도파관의 단부에 위치될 수 있다. 각각의 모니터 센서와 관련된 격자는 격자 및 모니터 센서가 도파관의 대향 측면 상에 위치하도록 배치될 수 있다. 도파관의 양단에 제공된 센서(9-2101a 및 9-2101b) 및 격자(9-2102a 및 9-2102b)의 예가 도 9u에 도시된다. 몇몇 경우에, 도파관의 양단부의 신호들은 도파관을 따른 여기 에너지 손실을 보상하기 위한 추가 신호 처리에 사용될 수 있다. 도파관이 다수의 샘플 우물에 여기 에너지를 제공하도록 구성될 때, 도파관 길이를 따른 전체 여기 에너지 손실에 대한 보상은 적어도 특정 양의 여기 에너지를 각각의 샘플 우물에 전달하는 데 사용될 수 있다. 또한, 도파관의 단부에 있는 흡수 요소(9-2104)는 도 9v에 도시된 바와 같이 도파관 내에 잔류하는 임의의 광의 산란을 감소시키도록 배치될 수 있다.

[0337] 추가적으로 또는 대안적으로, 모니터 센서는 도파관의 경로를 따라 특정 위치에 배치될 수 있다. 이러한 모니터

터 센서는 멀티 모드 간섭 스플리터 앞에, 멀티 모드 간섭 스플리터 뒤에, 하나 이상의 샘플 우물 앞에 그리고/또는 하나 이상의 샘플 우물 뒤에 배치될 수 있다. 모니터링 센서에 대한 이러한 위치는 여기 에너지 손실이 발생할 수 있는 곳 및/또는 여기 에너지 손실의 모니터링이 통합 디바이스의 전체 동작의 한 요인일 수 있는 곳을 기반으로 선택될 수 있다.

[0338] 일부 실시예들에서, 센서는 하나 이상의 도파관들로부터의 입력 여기 에너지 및 출력 여기 에너지를 모니터링하기 위해 통합 디바이스의 픽셀 어레이의 양측에 위치될 수 있다. 통합 디바이스는 입력 여기 에너지를 하나 이상의 도파관에 결합하기 위한 하나 이상의 격자 커플러를 가질 수 있다. 입력 도파관은 다수의 도파관으로 분할될 수 있으며, 각각의 분할된 도파관은 샘플 우물의 행에 여기 에너지를 전달한다. 일면에서, 센서는 격자 커플러 상의 입력 여기 에너지의 위치를 모니터링할 수 있다. 다른 면에서 센서는 샘플 우물의 행 이후에 하나 이상의 도파관 끝에서 여기 에너지를 측정할 수 있다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스에 대한 여기 소스의 정렬은 빔의 x-y 위치를 나타내는 입력 센서로부터의 신호를 사용하여 초기에 격자 커플러 상에 여기 에너지 빔을 중심에 두는 것과, 각각의 도파관의 단부에 있는 출력 센서로부터의 신호들로부터 초점 및/또는 입사각과 같은 여기 에너지 빔 파라미터를 더 조정하는 것으로 구성될 수 있다. 일부 예에서, 출력 센서로부터의 신호는 분석을 위해 통합 디바이스를 사용하기 전에 각각의 통합 디바이스에 대해 결정될 수 있는 교정 단계로서 사용될 수 있다. 또한, 출력 센서의 신호를 사용하여 통합 디바이스에 대해 얻은 측정들을 정규화할 수 있다.

[0339] 도 9v 및 9w는 픽셀 어레이의 양측에 2개 열의 센서가 있는 모니터링 센서의 예시적인 배열을 도시한다. 각각의 센서는 x 및 y 방향의 픽셀 피치의 두 배의 중심간 간격을 갖는다. 이러한 센서 배열은 상이한 구성의 격자 커플러를 수용할 수 있다. 2개의 열 세트 중 하나는 입력 여기 에너지를 모니터링하며, 여기서 정사각형 배열 내의 4개의 센서의 세트는 도 9t를 참조하여 상기된 바와 같이 사분면 검출기로서 사용된다. 격자 커플러(9-2201)는 격자 커플러와 센서 사이에 여기 에너지에 불투명한 층을 갖는 입력 열의 4개의 센서(9-2202) 위에 배치될 수 있다. 이러한 구성에서, 4개의 센서는 격자 커플러 상의 여기 에너지 빔의 배치를 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 4개의 센서에 의해 측정된 강도는 여기 에너지 빔의 x-y 배치 및 격자 커플러 상의 정렬을 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 출력 측의 두 열은 개별 도파관으로부터의 여기 에너지를 모니터링할 수 있다. 도 9v에 도시된 바와 같이, 출력 열 내의 센서(9-2204)는 개별 도파관(9-2203)에 접속된다. 격자 커플러(9-2205)는 도파관으로부터의 여기 에너지를 출력 센서에 결합시키는데 사용될 수 있다. 출력 센서는 샘플 우물의 행 후에 각 도파관의 단부에서 결합된 전력을 측정함으로써 도파관으로 향하는 여기 에너지를 모니터링할 수 있다. 도 9v는 입력 모니터링 센서 상의 입력 도파관에 대한 격자 커플러, 입력 도파관의 샘플 우물(9-2207)에 여기 에너지를 전달하는 도파관으로서의 컴포넌트(9-2206)에 의한 분할, 및 각각의 출력 센서가 도파관을 모니터링하는 데 사용되는 출력 센서들 상에 배치된 도파관들의 단부들에서의 격자 커플러들의 예시적인 배열을 도시한다. 도 9w는 상술한 바와 같이 여기 에너지의 정렬 관측을 제공하기 위해 픽셀 어레이의 양측에 2 열의 모니터링 센서(9-2307)를 갖는 통합 디바이스의 예시적인 배열을 도시한다.

[0340] D. 다수의 여기 소스

[0341] 다수의 여기 소스는 상이한 에너지들 또는 파장들을 갖는 광을 복수의 샘플 우물에 제공할 수 있다. 다수의 여기 소스 각각은 상이한 특성 파장 또는 에너지를 갖는 광을 제공할 수 있다. 마커가 광자를 방출하도록 여기 소스로부터의 광이 마커를 여기시키는지 여부에 기초하여 하나 이상의 마커가 식별될 수 있다. 이러한 방식으로, 마커들은 상이한 여기 소스들로부터의 광으로 샘플을 조명한 후 샘플의 응답을 측정함으로써 그들의 흡수 스펙트럼에 기초하여 식별될 수 있다. 예를 들어, 마커를 갖는 샘플은 제1 여기 소스로부터의 광에 이어서 제2 여기 소스로부터의 광으로 조명될 수 있다. 마커가 제1 여기 소스로부터의 광에 의해 조명되는 것에 응답하여 발광을 방출하면, 마커는 제1 여기 소스의 특성 파장과 중첩되는 흡수 스펙트럼을 가질 수 있다.

[0342] 일부 실시예들에서, 여기 에너지를 위해 복수의 여기 소스를 사용하는 것이 가능하다. 이러한 복수의 소스는, 예를 들어, 다수의 다이오드 레이저 방사체를 포함하는 다이오드 레이저 바(diode laser bar)로서 구현될 수 있다. 레이저 다이오드의 제조에 있어서, 일반적으로 다수의 방사체를 단일 기판상에 리소그래피 방식으로 제조한 다음, 개별 패키징을 위해 단일 방사체 조각들로 다이싱한다. 그러나 기판을 복수의 방사체를 갖는 조각들로 다이싱하는 것도 가능하다. 일부 실시예들에서, 방사체들은 거의 동일하고, 일반적으로 0.1 마이크로미터 정도의 리소그래피 허용 오차로 서로로부터 균등하게 이격될 수 있다.

[0343] 다수의 방출기의 광을 통합 디바이스에 결합하기 위해, 각각의 방출기를 통합 디바이스의 개별 격자 커플러 상에 이미징할 수 있다. 도 9x는 여기 에너지를 통합 디바이스에 결합하는 두 가지 방법을 나타낸다. 도 9x에 도시된 두 예에서, 방출기들의 어레이는 좌측의 점선을 따르고, 격자 커플러들의 어레이는 우측의 점선을 따른

다. 도면은 4개의 방출기 및 4개의 격자 커플러의 어레이를 나타내지만, 임의의 수의 방출기 및 커플러가 가능하다.

[0344] 도 9xa의 상부 예에서, 2개의 렌즈가 사용되며, 좌측 렌즈는 적어도 방출기 어레이만큼 크고, 우측 렌즈는 적어도 격자 커플러 어레이만큼 크다. 이 예는 단위 배열의 경우를 보여 주지만, 각각의 렌즈가 해당 배열에서 하나의 초점 거리를 갖고 렌즈 사이의 거리가 초점 거리의 합인 한은 임의의 적절한 배열이 사용될 수 있다.

[0345] 도 9xb의 하부 예에서, 렌즈 어레이는 방출기를 격자 커플러로 이미징하는 데 사용된다. 각각의 렌즈 어레이는 구면 또는 비구면 렌즈의 모놀리식 또는 폴리리식 어레이로서, 또는 직교 방향으로 단일 원통형 또는 비원통형 렌즈로 보완된 도면 평면 내의 원통형 또는 비원통형 렌즈의 모놀리식 또는 폴리리식 어레이로서 구현될 수 있다. 이 예는 단위 배열의 경우를 보여 주지만, 적절한 빔 확대 또는 빔 압축 렌즈가 렌즈 어레이 사이에 삽입되는 한은 임의의 적절한 배열이 사용될 수 있다.

[0346] 샘플 우물 및 도파관은 다수의 샘플 우물과의 다수의 여기 소스로부터의 여기 에너지의 결합을 허용하는 임의의 적절한 방식으로 통합 디바이스 내에 배열될 수 있다. 다수의 여기 소스는 복수의 샘플 우물에 상이한 특성 파장의 광을 제공할 수 있다. 다수의 여기 소스로부터 광을 수신하도록 배치된 도파관은 하나 이상의 샘플 우물로 광을 전달할 수 있다. 통합 디바이스는 다수의 여기 소스로부터의 광이 다수의 샘플 우물로 전달되도록 하는 추가 컴포넌트(예를 들어, 전력 스플리터, 파장 결합기)를 포함할 수 있다.

[0347] 일부 실시예는 도파관의 일 단부로부터 수신된 광의 2개 이상의 특성 파장을 전파하도록 구성된 도파관을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 도파관에 인접하게 배치된 샘플 우물은 도파관으로부터의 광의 일부를 결합시킬 수 있다. 도 9ya는 통합 디바이스 내의 2개의 여기 소스로부터의 광을 결합하기 위한 예시적인 개략도를 도시한다. 제1 여기 소스는 제1 특성 파장 λ_1 을 갖는 광을 제공한다. 제2 여기 소스는 제2 특성 파장 λ_2 를 갖는 광을 제공한다. 통합 디바이스는 2개의 격자 커플러: λ_1 을 갖는 제1 여기 소스로부터의 광을 결합하도록 구성된 제1 격자 커플러 및 λ_2 를 갖는 제2 여기 소스로부터의 광을 결합하도록 구성된 제2 격자 커플러를 포함한다. 통합 디바이스는 2개의 전력 스플리터를 포함하고, 각각은 격자 커플러 중 하나에 결합된다. 제1 격자 커플러에 결합된 전력 스플리터는 λ_1 을 갖는 광을 전파하도록 구성된 다수의 출력을 제공하는 크기 및 형상을 갖는다. 제2 격자 커플러에 결합된 전력 스플리터는 λ_2 를 갖는 광을 전파하도록 구성된 다수의 출력을 제공하는 크기 및 형상을 갖는다. 파장 결합기는 입력들로서 두 전력 분배기들로부터의 출력을 수신하고, λ_1 및 λ_2 양자 모두를 도파관에 결합하도록 구성된 출력을 갖도록 크기 및 형상이 정해진다. 이러한 방식으로, 도파관에 근접하게 위치된 샘플 우물은 제1 및 제2 여기 소스로부터 λ_1 및 λ_2 모두를 수신할 수 있다.

[0348] 일부 실시예는 도파관의 대향 단부로부터 수신된 광의 2개 이상의 특성 파장을 전파하도록 구성된 도파관을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 도파관에 인접하게 배치된 샘플 우물은 도파관으로부터의 광의 일부를 결합시킬 수 있다. 도 9yb는 통합 디바이스 내의 2개의 여기 소스로부터의 광을 결합하기 위한 예시적인 개략도이다. 통합 디바이스 내의 도파관은 도파관의 일 단부로부터 제1 특성 파장 λ_1 을 갖는 광 및 도파관의 다른 단부로부터 제2 특성 파장 λ_2 를 갖는 광을 수신하도록 구성된다. 통합 디바이스는 2개의 격자 커플러: λ_1 을 갖는 제1 여기 소스로부터의 광을 결합하도록 구성된 제1 격자 커플러 및 λ_2 를 갖는 제2 여기 소스로부터의 광을 결합하도록 구성된 제2 격자 커플러를 포함한다. 통합 디바이스는 2개의 전력 스플리터를 포함하고, 각각은 격자 커플러 중 하나에 결합된다. 제1 격자 커플러에 결합된 전력 스플리터는 λ_1 을 갖는 광을 전파시키고 도파관의 제1 단부와 결합하도록 구성된 출력을 제공하는 크기 및 형상을 갖는다. 제2 격자 커플러에 결합된 전력 스플리터는 λ_2 를 갖는 광을 전파시키고 도파관의 제2 단부와 결합하도록 구성된 출력을 제공하도록 제공되는 크기 및 형상을 갖는다.

[0349] 일부 실시예는 2개의 도파관 각각에서 전파하는 광이 샘플 우물에 결합되도록 샘플 우물에 대해 위치된 2개의 도파관을 갖는 통합 디바이스에 관한 것이다. 2개의 도파관은 상이한 특성 파장을 갖는 광을 제공하는 상이한 여기 소스에 결합된다. 도 9yc는 통합 디바이스 내의 2개의 여기 소스로부터의 광을 결합하기 위한 예시적인 개략도를 도시한다. 제1 도파관은 제1 특성 파장 λ_1 을 갖는 광을 전파시키도록 구성된다. 제2 도파관은 제2 특성 파장 λ_2 를 갖는 광을 전파시키도록 구성된다. 샘플 우물은 제1 도파관으로부터 λ_1 을 갖는 광 및 제2 도파관으로부터 λ_2 를 갖는 광을 결합하도록 배치된다. 제1 도파관은 격자 커플러 및/또는 λ_1 을 갖는 광을 전파하도록 구성된 전력 스플리터의 조합에 의해 여기 소스로부터 광을 수신할 수 있다. 제2 도파관은 격자 커플러 및/또는 λ_2 를 갖는 광을 전파시키도록 구성된 전력 스플리터의 조합에 의해 여기 소스로부터 광을 수신할 수 있다.

[0350] V. 통합 디바이스 및 여기 소스를 사용한 예시적인 측정

- [0351] 샘플에서 분자들을 검출, 분석 및/또는 프로빙하기 위한 측정들은 이 출원에 기술된 통합 디바이스 또는 통합 디바이스 및 여기 소스의 임의의 조합을 사용하여 획득될 수 있다. 여기 소스는 펄스 여기 소스 또는, 일부 경우에, 연속파 소스일 수 있다. 특정 샘플에 태깅된 발광성 마커는 샘플의 존재를 지시할 수 있다. 발광성 마커는 여기 에너지, 발광 방출 파장, 및/또는 마커에 의해 방출된 방출 에너지의 수명에 의해 구별될 수 있다. 유사한 발광 방출 파장을 갖는 마커들은 각각의 마커의 수명을 결정함으로써 식별될 수 있다. 또한, 유사한 수명을 갖는 마커들은 각각의 마커에 대한 발광 방출 파장에 의해 식별될 수 있다. 방출된 발광의 시간적 및/또는 스펙트럼 특성들의 조합에 의해 마커들이 식별되는, 마커들을 사용함으로써, 마커들 및 관련 샘플들의 정량 분석 및/또는 식별이 수행될 수 있다.
- [0352] 수명 측정들은 마커가 샘플 우물에 있는지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 발광성 마커의 수명은 발광성 마커가 여기 상태로 여기되고 그 후 광자가 방출되는 시간이 측정되는 다수의 실험을 수행함으로써 식별될 수 있다. 여기 소스는 펄스 화되어 여기 에너지의 펄스를 생성하고 마커에 유도된다. 여기 펄스와 발광성 마커로부터의 후속 광자 방출 이벤트 사이의 시간이 측정된다. 복수의 여기 펄스로 이러한 실험들을 반복함으로써, 특정 시간 간격 내에서 광자가 방출하는 경우의 수가 결정될 수 있다. 이러한 결과들은 일련의 이산 시간 간격들 또는 시간 빈들 내에서 발생하는 광자 방출 이벤트의 수를 나타내는 히스토그램을 채울 수 있다. 수명들 및/또는 마커들의 특정 세트를 식별하기 위해 시간 빈의 수 및/또는 각각의 빈의 시간 간격이 조정될 수 있다.
- [0353] 다음은 일부 실시예들에서 발광성 마커들을 식별하기 위해 수행될 수 있는 예시적인 측정들에 대한 설명이다. 구체적으로, 발광 수명 측정만, 공동 스펙트럼 및 발광 수명 측정, 및 발광 수명 측정만을 사용하지만, 2개의 상이한 여기 에너지를 사용하여 발광성 마커들을 구별하는 예들이 설명된다. 실시예들은 이하에 설명되는 실시예들에 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시예들은 스펙트럼 측정만을 사용하여 발광성 마커들을 식별할 수 있다. 예시적인 측정의 추가 상세가 2015년 5월 20일자로 출원된 "METHODS FOR NUCLEIC ACID SEQUENCING"이라는 명칭의 미국 특허 가출원 제62/164,482호에서 발견될 수 있으며, 그 전체가 참고로 포함된다.
- [0354] 임의의 적합한 발광성 마커들이 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상업적으로 구할 수 있는 형광단들이 사용될 수 있다. 제한이 아닌 예로서, 다음의 형광단들이 사용될 수 있다: Atto Rho14("ATRho14"), Dylight 650("D650"), SetaTau 647("ST647"), CF 633("C633"), CF 647("C647"), Alexa fluor 647("AF647"), BODIPY 630/650("B630"), CF 640R("C640R") 및/또는 Atto 647N("AT647N").
- [0355] 추가적으로 및/또는 임의적으로, 발광성 마커들은 샘플 분석 프로세스의 속도 및 정확도를 증가시키기 위해 임의의 적합한 방법으로 수정될 수 있다. 예를 들어, 광 안정제가 발광성 마커들에 접합될 수 있다. 광 안정제들의 예들은 산소 스캐빈저(scavenger) 또는 3-상태 퀸처(quencher)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 발광성 마커에 광 안정제들을 접합하는 것은 방출된 광자들의 속도를 증가시킬 수 있고, 또한 발광성 마커가 광자를 방출하지 않는 "블링킹(blinking)" 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 실시예들에서, 생물학적 이벤트가 밀리초 스케일로 발생할 때, 광자 방출의 증가된 속도는 생물학적 이벤트의 검출의 확률을 증가시킬 수 있다. 광자 이벤트의 증가된 속도는 후속하여 발광 신호의 신호 대 잡음비를 증가시킬 수 있고 수명 측정이 이루어지는 속도를 증가시킬 수 있어, 더 빠르고 더 정확한 샘플 분석에 이르게 된다.
- [0356] 또한, 통합 디바이스의 샘플 우물 내의 환경은 필요에 따라 마커들의 수명을 엔지니어링하기 위해 조정될 수 있다. 이것은 마커의 수명이 환경을 사용하여 조정될 수 있는 마커의 상태 밀도에 의해 영향을 받는다는 것을 인식함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 마커가 샘플 우물의 바닥 금속층에서 멀어질수록 수명이 길어진다. 따라서, 마커의 수명을 증가시키기 위해, 디봇과 같은 샘플 우물의 바닥 표면의 깊이는 금속층으로부터 특정 거리만큼 연장될 수 있다. 또한, 샘플 우물을 형성하는 데 사용되는 재료들은 마커들의 수명에 영향을 줄 수 있다. 상이한 마커들은 일반적으로 그들의 수명이 동일한 방향으로 변동되지만(예를 들어, 더 길거나 더 짧은), 그 영향은 상이한 마커들에 대해 상이하게 스케일링될 수 있다. 따라서, 자유 공간에서 수명 측정들을 통해 구별될 수 없는 2개의 마커는 다양한 마커들의 수명을 조정하기 위해 샘플 우물 환경을 제조함으로써 구별 가능하도록 엔지니어링될 수 있다.
- [0357] A. 단일 분자 검출 및 서열 분석
- [0358] 이 출원의 일 양태에 따르면, 단일 분자는 복수의 개별 광 펄스에 노출될 때 분자로부터 방출되는 일련의 광자의 하나 이상의 특성에 기초하여 식별될 수 있다(예를 들어, 반응 샘플에서 다른 가능한 분자들과 구별될 수 있다). 일부 실시예들에서, 분자는 발광성 마커로 표지된다. 일부 실시예들에서, 발광성 마커는 형광단이다. 일부 실시예들에서, 발광성 마커는 발광성 마커의 특성에 기초하여 식별되거나 구별될 수 있다. 발광성 마커(예를 들어, 형광단)의 특성들은 발광 수명, 흡수 스펙트럼, 방출 스펙트럼, 발광 양자 수율, 및 발광 강도, 및

이들 중 둘 이상의 조합들을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

- [0359] 생물학적 샘플은 검출(예를 들어, 서열 분석)에 대비하여 처리될 수 있다. 이러한 처리는 생물학적 샘플로부터 생체 분자(예를 들어, 핵산 분자)의 단리 및/또는 정제(isolation and/or purification), 및 생체 분자의 더 많은 복제들의 생성을 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 피험체의 체액 또는 조직으로부터 하나 이상의 핵산 분자가 단리 및 정제되고, 폴리머라제 연쇄 반응(polymerase chain reaction), PCR)과 같은 핵산 증폭을 통하여 증폭된다. 그 후, 하나 이상의 핵산 분자 또는 그의 서브유닛들이, 예를 들어 서열 분석을 통하여, 식별될 수 있다. 그러나, 일부 실시예들에서, 핵산 샘플들은 증폭을 요구하는 것 없이 이 출원에서 기술된 바와 같이 평가(예를 들어, 서열 분석)될 수 있다.
- [0360] 서열 분석은 템플릿 생체 분자(예를 들어, 핵산 분자)와 상보적인 또는 유사한 또 다른 생체 분자를 합성하는 것에 그 템플릿 생체 분자의 개개의 서브유닛들을 결정하는 것을 포함할 수 있고, 이는 예를 들어 템플릿 핵산 분자와 상보적인 핵산 분자를 합성하고 시간이 지남에 따라 뉴클레오티드들의 통합을 식별하는 것(즉, 합성에 의한 서열 분석)에 의해 이루어진다. 대안으로서, 서열 분석은 생체 분자의 개개의 서브유닛들의 직접 식별을 포함할 수 있다.
- [0361] 서열 분석 중에, 중합 효소가 표적 핵산 분자의 프라이밍 위치에 결합(예를 들어, 부착)될 수 있다. 프라이밍 위치는 표적 핵산 분자와 상보적인 프라이머일 수 있다. 대안으로서 프라이밍 위치는 표적 핵산 분자의 이중 가닥 세그먼트 내에 제공되는 갭(gap) 또는 Nick(nick)이다. 갭 또는 Nick은 길이가 0 내지 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 또는 40 뉴클레오티드일 수 있다. Nick은 이중 가닥 서열의 하나의 가닥에서의 틈(break)을 제공할 수 있고, 이는 예를 들어, 가닥 변위 폴리머라제 효소(strand displacing polymerase enzyme)와 같은, 중합 효소에 대한 프라이밍 위치를 제공할 수 있다.
- [0362] 일부 경우에, 샘플 우물과 같은 고정 지지체(solid support)에 고정화될 수 있거나 고정화되지 그렇지 않을 수 있는 표적 핵산 분자에 서열 분석 프라이머가 어닐링될 수 있다. 일부 실시예들에서, 서열 분석 프라이머가 고정 지지체에 고정화될 수 있고 표적 핵산 분자의 혼성화(hybridization)도 표적 핵산 분자를 고정 지지체에 고정화한다. 뉴클레오티드를 프라이머에 부가하거나 통합할 수 있는 효소(예를 들어, 폴리머라제)의 작용을 통해, 뉴클레오티드들이 5' 내지 3', 템플릿 결합 방식(template bound fashion)으로 프라이머에 부가될 수 있다. (예를 들어, 폴리머라제의 작용을 통한) 프라이머로의 뉴클레오티드들의 이러한 통합은 일반적으로 프라이머 연장 반응(primer extension reaction)으로 언급될 수 있다. 각각의 뉴클레오티드는 프라이머에, 따라서, 새로이 합성된 핵산 분자의 서열에 통합된 각각의 뉴클레오티드를 결정하기 위해 검출되고 사용될 수 있는 태그의 일부로서의 검출 가능한 마커와 관련될 수 있다. 새로이 합성된 핵산 분자의 서열 상보성을 통해, 표적 핵산 분자의 서열도 결정될 수 있다. 일부 경우에, 서열 분석 프라이머를 표적 핵산 분자에 어닐링하고 뉴클레오티드들을 서열 분석 프라이머에 통합하는 것은 유사한 반응 조건들(예를 들어, 동일한 또는 유사한 반응 온도)에서 또는 상이한 반응 조건들(예를 들어, 상이한 반응 온도들)에서 발생할 수 있다. 또한, 일부 합성에 의한 서열 분석 방법들은 표적 핵산 분자들의 집단(예를 들어, 표적 핵산 분자의 복제들)의 존재 및/또는 표적 핵산들의 집단을 달성하기 위한 표적 핵산의 증폭 단계를 포함할 수 있다.
- [0363] 단일 가닥 표적 핵산 템플릿을 서열 분석 프라이머, dNTP들, 폴리머라제 및 핵산 합성에 필요한 다른 시약들과 접촉시킬 수 있다. 일부 실시예들에서, 모든 적절한 dNTP들을 단일 가닥 표적 핵산 템플릿과 동시에 접촉시켜 (예를 들어, 모든 dNTP들이 동시에 존재한다) dNTP들의 통합이 연속해서 발생할 수 있도록 할 수 있다. 다른 실시예들에서는, dNTP들을 단일 가닥 표적 핵산 템플릿과 순차적으로 접촉시킬 수 있고, 이 경우 단일 가닥 표적 핵산 템플릿은 각각의 적절한 dNTP와 개별적으로 접촉하고, 단일 가닥 표적 핵산 템플릿과 상이한 dNTP들과의 접촉 사이에 세척 공정들이 있다. 단일 가닥 표적 핵산 템플릿을 각각의 dNTP와 개별적으로 접촉시키고 이어서 세척하는 이러한 사이클을 식별될 단일 가닥 표적 핵산 템플릿의 각각의 연속적인 염기 위치에 대해 반복할 수 있다.
- [0364] 서열 분석 프라이머는 단일 가닥 표적 핵산 템플릿에 어닐링되고 폴리머라제는 연속적으로 dNTP들(또는 다른 테옥시리보핵산 폴리포스테이트)을 단일 가닥 표적 핵산 템플릿을 통해 프라이머에 통합한다. 각각의 통합된 dNTP와 관련된 고유의 발광성 마커를 프라이머로의 dNTP의 통합 중에 또는 통합 후에 적절한 여기 광으로 여기시킬 수 있고 그 후 그것의 방출을 본 명세서의 다른 곳에 설명된 검출을 위한 디바이스들 및 방법들을 포함하는, 임의의 적합한 디바이스(들) 및/또는 방법(들)을 이용하여 검출할 수 있다. 광의 특정 방출의 검출은 포함된 특정 dNTP에 기인하는 것으로 볼 수 있다. 그 후 검출된 발광성 마커들의 수집으로부터 획득된 서열은 서열 상보성을 통해 단일 가닥 표적 핵산 템플릿의 서열을 결정하는 데 이용될 수 있다.

- [0365] 본 개시 내용은 dNTP들에 대해 언급하지만, 본 명세서에 제공된 디바이스들, 시스템들 및 방법들은 리보뉴클레오티드들 및 데옥시리보뉴클레오티드들(예를 들어, 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 포스페이트 기를 가진 디옥시리보뉴클레오티드 포스페이트들)과 같은, 다양한 유형의 뉴클레오티드들과 함께 이용될 수 있다. 이러한 리보뉴클레오티드들 및 데옥시리보뉴클레오티드들은 리보뉴클레오티드 및 데옥시리보뉴클레오티드에 마커를 부착하기 위한 링커를 사용하여 다양한 유형의 태그를 형성할 수 있다.
- [0366] 뉴클레오티드들의 통합시에 방출된 신호들은 메모리에 저장되고 표적 핵산 템플릿의 서열을 결정하기 위해 나중 시점에 처리될 수 있다. 이것은 통합된 뉴클레오티드들의 아이덴티티들을 시간의 함수로서 결정하기 위해 신호들을 참조 신호들과 비교하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 뉴클레오티드의 통합시에 방출된 신호가 수집되고 실시간으로 표적 핵산 템플릿의 서열을 결정하기 위해 실시간으로(즉, 뉴클레오티드 통합시에) 처리될 수 있다.
- [0367] 본 명세서의 다른 곳에 설명된 디바이스들에서 흔히 있는 일이지만, 다수의 샘플 우물이 이용 가능한 경우 복수의 단일 가닥 표적 핵산 템플릿의 핵산 서열 분석이 완료될 수 있다. 각각의 샘플 우물에 단일 가닥 표적 핵산 템플릿이 제공될 수 있고 각각의 샘플 우물에서 서열 분석 반응이 완료될 수 있다. 샘플 우물들 각각을 프라이머 연장 반응 중에 핵산 합성에 필요한 적절한 시약들(예를 들어, dNTP, 서열 분석 프라이머, 폴리머라제, 보조인자, 적절한 완충제, 등등)과 접촉시킬 수 있고 각각의 샘플 우물에서 서열 분석 반응이 처리될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다수의 샘플 우물들을 모든 적절한 dNTP들과 동시에 접촉시킨다. 다른 실시예들에서는, 다수의 샘플 우물들을 각각의 적절한 dNTP와 개별적으로 접촉시키고 상이한 dNTP들과의 접촉 사이에 각각을 세척한다. 통합된 dNTP들이 각각의 샘플 우물에서 검출될 수 있고 위에 설명된 바와 같이 각각의 샘플 우물에서 단일 가닥 표적 핵산 템플릿에 대한 서열이 결정될 수 있다.
- [0368] 단일 분자 RNA 서열 분석에 관한 실시예들은 RNA 템플릿으로부터 상보적인 DNA(cDNA)를 합성할 수 있는 임의의 역전사효소(reverse transcriptase)를 이용할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 역전사효소는 RNA 템플릿에 어닐링된 역전사 프라이머로의 dNTP들의 통합을 통해 RNA 템플릿으로부터 cDNA가 합성될 수 있다는 점에서 폴리머라제와 유사한 방식으로 기능할 수 있다. 그 후 cDNA는 서열 분석 반응에 참여할 수 있고 그의 서열이 위에 설명된 바와 같이 결정될 수 있다. cDNA의 결정된 서열은 그 후, 서열 상보성을 통해, 원래 RNA 템플릿의 서열을 결정하는 데 이용될 수 있다. 역전사효소들의 예들은 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스(Moloney Murine Leukemia Virus)(M-MLV) 역전사효소, 조류 골수모구증 바이러스(avian myeloblastosis virus)(AMV) 역전사효소, 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus) 역전사효소(HIV-1) 및 텔로머라제(telomerase) 역전사효소를 포함한다.
- [0369] 서열 판독들은 피험체의 게놈의 더 긴 영역을 재구성하기 위해 이용될 수 있다(예를 들어, 정렬에 의해). 판독들은 염색체 영역들, 전체 염색체들, 또는 전체 게놈을 재구성하기 위해 이용될 수 있다. 서열 판독들 또는 이러한 판독들로부터 생성된 더 큰 서열은 피험체의 게놈을 분석하기 위해, 예를 들어 변이체들 또는 다형성(polymorphism)들을 식별하기 위해 이용될 수 있다. 변이체들의 예들은 탠덤(tandem) 단일 뉴클레오티드 다형성(single nucleotide polymorphism)(SNP)들을 포함하는 SNP들, 인델(indels) 또는 결실 삽입 다형성(deletion insertion polymorphisms) 또는 DIP들로도 언급되는, 소규모 다중-염기 결실들 또는 삽입들, 다중-뉴클레오티드 다형성(Multi-Nucleotide Polymorphism)(MNP)들, STR(Short Tandem Repeat)들, 마이크로결실(microdeletions)을 포함하는, 결실들, 마이크로삽입(microinsertions)을 포함하는, 삽입들, 중복(duplications), 역위(inversions), 전위(translocations), 증식(multiplications), 복합 멀티사이트 변이체(complex multi-site variants), 복제수 변이(copy number variations)(CNV)를 포함하는 구조적 변이들을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 게놈 서열들은 변이체들의 조합들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 게놈 서열들은 하나 이상의 SNP 및 하나 이상의 CNV의 조합을 포괄할 수 있다.
- [0370] 일부 실시예에서, 분자는 발광 수명에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 발광 강도에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 방출된 광자를 관측하는 데 필요한 전달된 여기 에너지의 파장에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 방출된 광자의 파장에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 발광 수명 및 방출된 광자를 관측하는 데 필요한 전달된 여기 에너지의 파장 둘 다에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 발광 강도 및 방출 광자를 관측하는 데 필요한 전달된 여기 에너지의 파장 둘 다에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 발광 수명 및 방출된 광자의 파장 둘 다에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시예에서, 분자는 발광 강도 및 방출된 광자의 파장 둘 다에 기초하여 식별되거나 구별된다. 일부 실시

예에서, 분자는 발광 수명, 발광 강도, 및 방출된 광자의 파장에 기초하여 식별되거나 구별된다.

- [0371] 특정 실시예에서, 반응 혼합물 또는 실험에서 상이한 유형의 분자는 상이한 발광성 마커로 표시된다. 일부 실시예에서, 상이한 마커는 구별될 수 있는 상이한 발광 특성을 갖는다. 일부 실시예에서, 상이한 마커는 상이한 발광 수명, 상이한 발광 강도, 방출된 광자의 상이한 파장, 또는 이들의 조합을 가짐으로써 구별된다. 상이한 발광성 마커를 갖는 복수의 유형의 분자의 존재는 복잡한 반응의 상이한 단계가 모니터링되거나 복잡한 반응 생성물의 상이한 성분이 식별되는 것을 가능하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 상이한 유형의 분자가 반응하거나 상호 작용하는 순서를 결정할 수 있다.
- [0372] 특정 실시예에서, 상이한 발광성 마커를 갖는 복수의 유형의 분자의 발광 특성은 핵산 또는 단백질과 같은 생체 분자의 서열을 식별하는 데 사용된다. 일부 실시예에서, 상이한 발광성 마커를 갖는 복수의 유형의 분자의 발광 특성은 생체 분자의 합성 중에 포함되는 단일 분자를 식별하기 위해 사용된다. 일부 실시예에서, 상이한 발광성 마커를 갖는 복수의 유형의 뉴클레오티드의 발광 특성은 서열 분석 반응 동안 포함되는 단일 뉴클레오티드를 식별하는 데 사용된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 방법, 조성물 및 디바이스를 사용하여, 폴리머라제 효소에 의해 합성된 템플릿 의존 핵산 서열 분석 반응물에 포함된 일련의 뉴클레오티드를 식별할 수 있다.
- [0373] 특정 실시예에서, 템플릿 의존 핵산 서열 분석 제품은 자연 발생 핵산 폴리머라제에 의해 달성된다. 일부 실시예에서, 폴리머라제는 자연 발생 폴리머라제의 돌연변이 또는 변형된 변체이다. 일부 실시예에서, 템플릿 의존 핵산 서열 분석 제품은 템플릿 핵산 가닥을 보완하는 하나 이상의 뉴클레오티드 세그먼트를 포함할 것이다. 일 양태에서, 본 출원은 템플릿(또는 표적) 핵산 가닥의 보완 핵산 가닥의 서열을 결정함으로써 그의 서열을 결정하는 방법을 제공한다.
- [0374] 다른 양태에서, 본 출원은 복수의 핵산 프래그먼트를 서열 분석함으로써 표적 핵산을 서열 분석하는 방법을 제공하며, 표적 핵산은 프래그먼트를 포함한다. 특정 실시예에서, 방법은 부모 표적 핵산에 대한 서열 또는 부분 서열을 제공하기 위해 복수의 프래그먼트 서열을 조합하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 조합 단계는 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어에 의해 수행된다. 본원에 기술된 방법은 전체 염색체 또는 게놈과 같은 관련된 표적 핵산의 세트를 서열화할 수 있게 한다.
- [0375] "게놈"이란 용어는 일반적으로 유기체의 유전 정보 전체를 지칭한다. 게놈은 DNA 또는 RNA 내에 인코딩될 수 있다. 게놈은 단백질을 코딩하는 코딩 영역은 물론, 비코딩 영역도 포함할 수 있다. 게놈은 유기체 내에 모든 염색체의 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인간 게놈은 총 46개의 염색체를 갖는다. 이들 모두의 서열은 함께 인간 게놈을 구성한다. 일부 실시예에서, 전체 게놈의 서열이 결정된다. 그러나, 일부 실시예에서, 게놈의 서브세트(예를 들어, 하나 또는 소수의 염색체 또는 그의 영역) 또는 하나 또는 소수의 유전자(또는 그의 프래그먼트)에 대한 서열 정보는 진단, 예후 및/또는 치료에 응용에 충분하다.
- [0376] 일부 실시예에서, 단일 분자 서열 분석에 사용되는 표적 핵산 분자는 샘플 우물의 바닥과 같은 단단한 지지체에 고정되거나 부착되는 서열 분석 반응의 적어도 하나의 부가적인 성분(예로서, DNA 폴리머라제와 같은 폴리머라제, 서열 분석 프라이머)을 함유하는 샘플 우물에 추가 또는 고정되는 단일 가닥 표적 핵산(예로서, DNA(deoxyribonucleic acid), DNA 유도체, RNA(ribonucleic acid), RNA 유도체) 템플릿이다. 일부 경우에, 서열 분석 프라이머는 샘플 우물(예를 들어, 나노 개구)과 같은 단단한 지지체에 고정되거나 고정되지 않을 수 있는 표적 핵산 분자로 어닐링될 수 있다. 일부 실시예에서, 서열 분석 프라이머는 단단한 지지체에 고정될 수 있고, 표적 핵산 분자의 혼성화는 또한 표적 핵산 분자를 단단한 지지체에 고정한다. 일부 실시예에서, 폴리머라제는 단단한 지지체에 고정되고, 가용성 프라이머 및 표적 핵산은 폴리머라제에 접촉된다. 그러나, 일부 실시예에서, 폴리머라제, 표적 핵산 및 프라이머를 포함하는 복합체가 용액 중에 형성되고, 복합체는 (예를 들어, 폴리머라제, 프라이머 및/또는 표적 핵산의 고정을 통해) 단단한 지지체에 고정된다.
- [0377] 적절한 조건 하에서, 어닐링된 프라이머/표적 핵산에 접촉되는 폴리머라제 효소는 프라이머 상에 하나 이상의 뉴클레오티드를 첨가하거나 포함할 수 있고, 뉴클레오티드는 5' 내지 3' 템플릿 결합 방식으로 프라이머에 첨가될 수 있다. (예를 들어, 폴리머라제의 작용을 통한) 프라이머 상으로의 뉴클레오티드의 포함은 일반적으로 프라이머 연장 반응으로 지칭될 수 있다. 각각의 뉴클레오티드는 (예를 들어, 그의 발광 수명, 방출 스펙트럼, 흡수 스펙트럼 및/또는 다른 특성에 기초하여) 검출 및 식별될 수 있고 프라이머에 포함된 각각의 뉴클레오티드, 따라서 새로 합성된 핵산 분자의 서열을 결정하는데 사용될 수 있는 검출 가능한 마커와 관련될 수 있다. 새로 합성된 핵산 분자의 서열 상보성을 통해 표적 핵산 분자의 서열을 결정할 수도 있다. 일부 실시예에서, 합성 방법에 의한 서열 분석은 표적 핵산 분자의 모집단(예를 들어, 표적 핵산의 복제)의 존재 및/또는 표적 핵산의 모집단을 달성하기 위한 표적 핵산의 증폭 단계를 포함할 수 있다. 그러나, 일부 실시예에서,

합성에 의한 서열화는 평가되는 각각의 반응에서 단일 분자의 서열을 결정하는데 사용된다(그리고 핵산 증폭은 서열 분석을 위한 표적 템플릿을 준비하는 데 필요하지 않다). 일부 실시예에서, 복수의 단일 분자 서열 분석 반응이 본 출원의 양태에 따라 (예를 들어, 단일 통합 디바이스 또는 칩 상에서) 병렬로 수행된다.

[0378] 실시예들은 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99%, 99.999% 또는 99.9999%의 정확도와 같은 높은 정확도 및 긴 관독 길이 및 약 10 염기쌍(bp), 50 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 1000 bp, 10,000 bp, 20,000 bp, 30,000 bp, 40,000 bp, 50,000 bp 또는 100,000 bp 이상의 관독 길이를 갖는 단일 핵산 분자를 서열 분석할 수 있다.

[0379] 표적 핵산 분자 또는 폴리머라제는 샘플 벽, 예로서 샘플 우물의 바닥에 직접 또는 링커를 통해 부착될 수 있다. 샘플 우물(예로서, 나노 개구)은 또한, 예를 들어 적당한 버퍼, 보조 인자, 효소(예를 들어, 폴리머라제)와 같은, 프라이머 연장 반응을 통한 핵산 합성에 필요한 임의의 다른 시약들 및 형광단들과 같은 발광성 마커들을 포함하는, 예를 들어, 데옥시아데노신 트리포스페이트(dATP), 데옥시사이티딘 트리포스페이트(dCTP), 데옥시구아노신 트리포스페이트(dGTP), 데옥시우리딘 트리포스페이트(dUTP) 및 데옥시티미딘 트리포스페이트(dTTP) dNTP들을 포함하는, 데옥시리보뉴클레오시드 트리포스페이트와 같은, 데옥시리보뉴클레오시드 폴리포스페이트를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 각각의 부류의 dNTP들(예를 들어, 아데닌-함유 dNTP들(예를 들어, dATP), 시토신-함유 dNTP들(예를 들어, dCTP), 구아닌-함유 dNTP들(예를 들어, dGTP), 우라실-함유 dNTP들(예를 들어, dUTP) 및 티민-함유 dNTP들(예를 들어, dTTP))을 별개의 발광성 마커에 접합(conjugate)하여 마커로부터 방출된 광의 검출이 새로 합성된 핵산에 포함된 dNTP의 식별을 나타내도록 한다. 발광성 마커로부터 방출된 광을 본 명세서의 다른 곳에 설명된 검출을 위한 디바이스들 및 방법들을 포함하는, 임의의 적합한 디바이스 및/또는 방법을 통해 검출하여 그것의 적절한 발광성 마커(따라서, 관련된 dNTP)의 결과로 볼 수 있다. 발광성 마커는 발광성 마커의 존재가 새로 합성된 핵산 가닥으로의 dNTP의 통합 또는 폴리머라제의 활성을 억제하지 않는 임의의 위치에서 dNTP에 접합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 발광성 마커는 dNTP의 말단 포스페이트(감마 포스페이트)에 접합된다.

[0380] 일부 실시예에서, 서열 분석 프라이머는 단일 가닥 표적 핵산 템플릿에 어닐링되고, 폴리머라제는 연속적으로 dNTP들(또는 다른 데옥시리보핵산 폴리포스테이트)을 단일 가닥 표적 핵산 템플릿을 통해 프라이머에 통합한다. 각각의 통합된 dNTP와 관련된 고유 발광성 마커를 프라이머로의 dNTP의 통합 중에 또는 통합 후에 적절한 여기 광으로 여기시킬 수 있고, 이어서 그것의 방출을 본 명세서의 다른 곳에 설명된 검출을 위한 디바이스들 및 방법들을 포함하는, 임의의 적합한 디바이스(들) 및/또는 방법(들)을 이용하여 검출할 수 있다. (예로서, 특정 방출 수명, 강도 및/또는 이들의 조합을 갖는) 광의 특정 방출의 검출은 포함된 특정 dNTP에 기인할 수 있다. 이어서, 검출된 발광성 마커들의 수집으로부터 획득된 서열은 서열 상보성을 통해 단일 가닥 표적 핵산 템플릿의 서열을 결정하는 데 이용될 수 있다.

[0381] 일례로서, 도 10a은 단일 분자 핵산 서열 분석 방법의 설정을 개략적으로 도시한다. 이 예는 어떤 식으로도 본 발명을 제한하려는 것이 아니다. 610은 핵산 폴리머라제(601), 서열 분석될 표적 핵산(602), 및 프라이머(604)를 포함하는 단일 복합체를 함유하도록 구성된 샘플 우물(예로서, 나노 개구)이다. 이 예에서, 샘플 우물(610)의 하부 영역이 표적 체적(620)으로서 도시된다. 도 10a에서, 폴리머라제(601)를 포함하는 복합체는 표적 체적(620) 내에 한정된다. 복합체는 선택적으로 샘플 우물 표면에의 부착에 의해 고정될 수 있다. 이 예에서, 복합체는 폴리머라제(601)에 링커를 부착시키기에 적합한 하나 이상의 생체 분자(예로서, 비오틴)를 포함하는 링커(603)에 의해 고정된다.

[0382] 샘플 우물의 체적은 또한 폴리머라제 복합체가 핵산 가닥을 합성하는 데 필요한 적절한 용매, 버퍼 및 다른 첨가제를 갖는 반응 혼합물을 함유한다. 반응 혼합물은 또한 발광 표지된 뉴클레오티드의 복수의 유형을 함유한다. 각각의 유형의 뉴클레오티드는 심벌 *-A, @-T, \$-G, #-C에 의해 표시되고, 여기서 A, T, G 및 C는 뉴클레오티드 염기를 나타내고, 심벌 *, @, \$ 및 #은 링커 -를 통해 각각의 뉴클레오티드에 부착된 고유 발광성 마커를 나타낸다. 도 10a에서, #-C 뉴클레오티드는 현재 보완 가닥(602)에 통합되어 있다. 통합된 뉴클레오티드는 표적 체적(620) 내에 위치한다.

[0383] 도 10a은 또한 표적 체적의 부근으로 전달되는 여기 에너지 및 검출기를 향해 방출되는 발광의 개념을 화살표로 나타낸다. 화살표는 개략적이며, 여기 에너지 전달 또는 발광의 특정 배향을 나타내는 것을 의미하지 않는다. 일부 발광은 (예를 들어, 샘플 우물의 측면을 향해) 검출기로 향하지 않는 벡터 상에서 방출될 수 있고, 검출되지 않을 수 있다.

[0384] 도 10b는 시간 경과에 따른 단일 샘플 우물에서의 서열 분석 프로세스를 개략적으로 도시한다. 스테이지 A 내

지 D는 도 10a에서와 같은 폴리머라제 복합체를 갖는 샘플 우물을 묘사한다. 스테이지 A는 임의의 뉴클레오티드가 프라이머에 첨가되기 전의 초기 상태를 나타낸다. 스테이지 B는 발광 표지된 뉴클레오티드(#-C)의 통합 이벤트를 나타낸다. 스테이지 C는 통합 이벤트 간의 기간을 나타낸다. 이 예에서, 뉴클레오티드 C가 프라이머에 첨가되고, 발광 표지된 뉴클레오티드(#-C)에 이전에 부착된 표지 및 링커가 절단되었다. 스테이지 D는 발광 표지된 뉴클레오티드(*-A)의 제2 통합 이벤트를 나타낸다. 스테이지 D 이후의 보완 가닥은 프라이머, C 뉴클레오티드 및 A 뉴클레오티드로 구성된다.

[0385] 스테이지 A 및 스테이지 C 양자는 통합 이벤트 전 또는 그 사이의 기간을 나타내며, 이 예에서 약 10 밀리초 동안 지속되는 것으로 지시된다. 스테이지 A 및 스테이지 C에서, 뉴클레오티드가 통합되지 않기 때문에, 발광 표지된 뉴클레오티드가 표적 체적(도 10b에 도시되지 않음)에 존재하지 않지만, 통합되지 않은 발광 표지된 뉴클레오티드로부터 배경 발광 또는 가짜 발광이 검출될 수 있다. 스테이지 B 및 D는 상이한 뉴클레오티드(#-C 및 *-A)의 통합 이벤트를 나타낸다. 이 예에서 이러한 이벤트는 약 10 밀리초 동안 지속되는 것으로 지시된다.

[0386] "원시 빈 데이터"로 표지된 행은 각각의 스테이지 동안 생성된 데이터를 나타낸다. 예시적인 실험을 통해, 복수의 광 펄스가 표적 체적의 부근으로 전달된다. 각각의 펄스에 대해, 검출기는 검출기에 의해 수신된 임의의 발광된 광자를 기록하고, 검출된 광자를 여기 에너지의 최종 펄스 이후의 지속기간에 기초하여 시간 빈에 할당하도록 구성된다. 이 예에서는 3개의 빈이 있으며, "원시 빈 데이터"는 최단, 중간 및 최장 빈에 각각 대응하는 1(가장 짧은 바), 2(중간 바) 또는 3(가장 긴 바)의 값을 기록한다. 각각의 바는 방출된 광자의 검출을 나타낸다.

[0387] 스테이지 A 또는 C에서 표적 체적에 발광 표지된 뉴클레오티드가 없으므로, 검출된 광자는 없다. 스테이지 B 및 D 각각에 대해, 복수의 발광이 통합 이벤트 중에 검출된다. 발광성 마커 #는 발광성 마커 *보다 발광 수명이 짧다. 따라서, 스테이지 B 데이터는 빈 값이 더 높은 스테이지 D보다 낮은 평균 빈 값을 기록한 것으로 도시된다.

[0388] "처리된 데이터"로 표지된 행은 각각의 펄스에 대한 시간에 방출된 광자의 수(카운트)를 나타내기 위해 처리된 원시 데이터를 나타낸다. 이 예에서 데이터는 발광 수명을 결정하기 위해서만 처리되지만, 데이터는 또한 발광 강도 또는 흡수 또는 방출된 광자의 파장과 같은 다른 발광 특성에 대해 평가될 수 있다. 예시적인 처리된 데이터는 표적 체적 내의 발광성 마커의 발광 수명에 대한 지수 함수적 감쇠 곡선 특성을 근사화한다. 발광성 마커 #는 발광성 마커 *보다 짧은 발광 수명을 갖기 때문에, 스테이지 B에 대한 처리된 데이터는 더 긴 지속기간에서 더 적은 카운트를 갖는 반면, 스테이지 D에 대한 처리된 데이터는 더 긴 지속 기간에서 상대적으로 더 많은 카운트를 갖는다.

[0389] 도 10b의 예시적인 실험은 보완 가닥에 첨가된 처음 두 개의 뉴클레오티드를 CA로 식별할 것이다. DNA에 있어서, 프라이머로 어닐링된 영역 직후의 표적 가닥의 서열은 따라서 GT로 식별될 것이다. 이 예에서, 뉴클레오티드 C 및 A는 발광 수명에만 기초하여 복수의 C, G, T 및 A와 구별될 수 있다. 일부 실시예에서, 흡수된 또는 방출된 광자의 발광 강도 또는 파장과 같은 다른 특성이 하나 이상의 특정 뉴클레오티드를 구별하는 데 필요할 수 있다.

[0390] B. 발광 특성

[0391] 본원에 기술된 바와 같이, 발광 분자는 하나 이상의 광자를 흡수하고, 이어서 하나 이상의 지속 기간 후에 하나 이상의 광자를 방출할 수 있는 분자이다. 분자의 발광은 발광 수명, 흡수 및/또는 방출 스펙트럼, 발광 양자 수율 및 발광 강도를 포함하나 이에 한정되지 않는 여러 파라미터에 의해 기술된다.

[0392] 발광 방출 이벤트에서 방출된 광자는 가능한 파장의 스펙트럼 범위 내의 파장에서 방출된다. 통상적으로, 방출된 광자는 여기 광자의 파장에 비해 더 긴 파장을 갖는다(예를 들어, 보다 적은 에너지를 갖거나 적색으로 시프트된다). 특정 실시예에서, 방출된 광자의 파장을 측정함으로써 분자가 식별된다. 특정 실시예에서, 분자는 복수의 방출된 광자의 파장을 측정함으로써 식별된다. 특정 실시예에서, 분자는 방출 스펙트럼을 측정함으로써 식별된다.

[0393] 발광 수명은 여기 이벤트 및 방출 이벤트와 관련된 지속 기간(예를 들어, 방출 감쇠 시간)을 지칭한다. 일부 실시예에서, 발광 수명은 지수 감쇠 방정식의 상수로서 표현된다. 일부 실시예에서, 여기 에너지를 전달하는 하나 이상의 펄스 이벤트가 존재하는 경우, 지속 기간은 펄스와 후속 방출 이벤트 사이의 시간이다.

[0394] 발광 양자 수율은 주어진 파장에서 또는 방출 이벤트를 유도하는 주어진 스펙트럼 범위 내에서의 여기 이벤트의 분율을 지칭하며 통상적으로 1 미만이다. 일부 실시예에서, 본원에 기재된 분자의 발광 양자 수율은 0과 약

0.001 사이, 약 0.001과 약 0.01 사이, 약 0.01과 약 0.1 사이, 약 0.1과 약 0.5 사이, 약 0.5와 0.9 사이, 또는 약 0.9와 1 사이이다. 일부 실시예에서, 발광 양자 수율을 결정 또는 추정함으로써 분자가 식별된다.

- [0395] 본 명세서에서 단일 분자에 대한 사용되는 바와 같이, 발광 강도는 펄스 여기 에너지의 전달에 의해 여기되는 분자에 의해 방출되는 단위 시간당 방출 광자의 수를 지칭한다. 일부 실시예에서, 발광 강도는 펄스 여기 에너지의 전달에 의해 여기되는 분자에 의해 방출되고 특정 센서 또는 센서 세트에 의해 검출되는 단위 시간당 방출된 광자의 검출된 수를 나타낸다.
- [0396] 일 양태에서, 본 출원은 단일 발광 분자의 발광 수명을 결정하는 방법을 제공하며, 방법은 발광 분자를 표적 체적 내에 제공하는 단계; 표적 체적의 부근에 여기 에너지의 복수의 펄스를 전달하는 단계; 및 발광 분자로부터 복수의 발광을 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 방법은 각각의 펄스 쌍과 발광 사이의 복수의 지속 기간을 기록하는 단계 및 각각의 펄스 쌍과 발광 사이의 복수의 지속 기간의 분포를 평가하는 단계를 더 포함한다.
- [0397] C. 발광 표지된 뉴클레오티드
- [0398] 일 양태에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 하나 이상의 발광 표지된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 디옥시리보스 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시예에서, 모든 뉴클레오티드는 디옥시리보스 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 리보스 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시예에서, 모든 뉴클레오티드는 리보스 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 변형된 리보스 당 또는 리보스 유사체(예를 들어, 고정된 핵산)를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 자연 발생 염기(예로서, 시토신, 구아닌, 아데닌, 티민, 우라실)를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 시토신, 구아닌, 아데닌, 티민 또는 우라실의 유도체 또는 유사체를 포함한다.
- [0399] 특정 실시예에서, 방법은 폴리머라제 복합체를 복수의 발광 표지된 뉴클레오티드에 노출시키는 단계를 포함한다. 특정 실시예에서, 조성물 또는 디바이스는 복수의 발광 표지된 뉴클레오티드를 포함하는 반응 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 복수의 뉴클레오티드는 4가지 유형의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 4가지 유형의 뉴클레오티드는 각각 시토신, 구아닌, 아데닌 및 티민 중 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 4가지 유형의 뉴클레오티드는 각각 시토신, 구아닌, 아데닌 및 우라실 중 하나를 포함한다.
- [0400] 본원에서 사용된 용어 "핵산"은 일반적으로 하나 이상의 핵산 서브유닛을 포함하는 분자를 지칭한다. 핵산은 아데노신(A), 시토신(C), 구아닌(G), 티민(T) 및 우라실(U) 또는 이들의 변체로부터 선택된 하나 이상의 서브유닛을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 핵산은 디옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 또는 이들의 유도체이다. 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥을 가질 수 있다. 핵산은 원형일 수 있다.
- [0401] 본원에서 사용된 용어 "뉴클레오티드"는 일반적으로 A, C, G, T 또는 U, 또는 그들의 변체 또는 유사체를 포함할 수 있는 핵산 서브유닛을 지칭한다. 뉴클레오티드는 성장하는 핵산 가닥에 포함될 수 있는 임의의 서브유닛을 포함할 수 있다. 이러한 서브유닛은 A, C, G, T 또는 U, 또는 하나 이상의 보완 A, C, G, T 또는 U에 고유하거나 퓨린(즉, A 또는 G, 또는 그 변체 또는 유사체) 또는 피리미딘(즉, C, T 또는 U 또는 이들의 변체 또는 유사체)에 상보적인 임의의 다른 서브유닛일 수 있다. 서브유닛은 개별 핵산 염기 또는 염기 기(예를 들어, AA, TA, AT, GC, CG, CT, TC, GT, TG, AC, CA 또는 그의 우라실 대응물)를 분해할 수 있게 한다.
- [0402] 뉴클레오티드는 일반적으로 뉴클레오시드 및 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 포스페이트(P₀₃) 기를 포함한다. 뉴클레오티드는 핵 염기, 5탄당(리보스 또는 디옥시리보스) 및 하나 이상의 포스페이트 그룹을 포함할 수 있다. 리보뉴클레오티드는 당이 리보스인 뉴클레오티드이다. 디옥시리보뉴클레오티드는 당이 디옥시리보스인 뉴클레오티드이다. 뉴클레오티드는 뉴클레오시드 모노포스페이트 또는 뉴클레오시드 폴리포스페이트일 수 있다. 뉴클레오티드는 검출 가능한 마커(예로서, 형광단)를 포함하는, 예를 들어, 데옥시아데노신 트리포스페이트(dATP), 데옥시사이티딘 트리포스페이트(dCTP), 데옥시구아노신 트리포스페이트(dGTP), 데옥시우리딘 트리포스페이트(dUTP) 및 데옥시티미딘 트리포스페이트(dTTP) dNTP들로부터 선택될 수 있는, 데옥시리보뉴클레오시드 트리포스페이트와 같은, 데옥시리보뉴클레오시드 폴리포스페이트일 수 있다.
- [0403] 뉴클레오시드 포스페이트는 'n'개의 포스페이트 기를 가질 수 있고, 여기서 'n'은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 이상인 수이다. 뉴클레오시드 포스페이트들의 예들은 뉴클레오시드 디포스페이트 또는 뉴클레오시드 트리포스페이트를 포함한다. 뉴클레오티드는 뉴클레오시드 트리포스페이트로 표지된 말단 포스페이트와 같은, 뉴클레오시드로 표지된 말단 포스페이트일 수 있다. 이러한 마커는 발광성(예를 들어, 형광성 또는 화학 발광성)

마커, 형광원성(fluorogenic) 마커, 착색 마커, 발색원성(chromogenic) 마커, 질량 태그(mass tag), 정전기 마커, 또는 전기 화학 마커일 수 있다. 마커는 링커를 통하여 말단 포스페이트에 결합될 수 있다. 링커는, 예를 들어, 포스페이트 에스테르, 티오에스테르, 포스포르아미데이트 또는 알킬 포스포네이트 연결을 천연 또는 변형된 뉴클레오티드의 말단 포스페이트에 형성하기에 적합할 수 있는, 예를 들어, 적어도 하나의 또는 복수의 히드록실 기, 술포히드릴 기, 아미노 기 또는 할로알킬 기를 포함할 수 있다. 링커는, 예를 들어 폴리머라제의 도움을 받아, 말단 포스페이트에서 마커를 분리시키도록 절단 가능할 수 있다. 뉴클레오티드 및 링커들의 예들은, 본 명세서에 참고로 완전히 포함되는, 미국 특허 제7,041,812호에서 제공된다.

[0404] D. 마커

[0405] 특정 실시예에서, 통합된 분자는 예를 들어, 별개의 발광성 마커의 부착이 없는 발광 분자이다. 일반적인 뉴클레오티드와 아미노산은 발광하지 않거나 여기 및 방출 에너지의 적절한 범위 내에서 발광하지 않는다. 특정 실시예에서, 통합된 분자는 발광성 마커를 포함한다. 특정 실시예에서, 통합된 분자는 발광 표지된 뉴클레오티드이다. 특정 실시예에서, 통합된 분자는 발광 표지된 아미노산 또는 발광 표지된 tRNA이다. 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드는 뉴클레오티드 및 발광성 마커를 포함한다. 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드는 뉴클레오티드, 발광성 마커 및 링커를 포함한다. 일부 실시예에서, 발광성 마커는 형광단이다.

[0406] 뉴클레오티드 서열 분석을 위해, 발광 표지된 뉴클레오티드의 특정 조합이 바람직할 수 있다. 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드 중 하나 이상은 시아닌 염료 또는 그의 유사체를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 발광 표지된 뉴클레오티드는 로다민 염료 또는 그의 유사체를 포함한다. 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 시아닌 염료 또는 그의 유사체를 포함하고, 적어도 하나의 발광 표지된 뉴클레오티드는 로다민 염료 또는 그의 유사체를 포함한다.

[0407] 특정 실시예에서, 발광성 마커는 표 FL-1로부터 선택된 염료이다. 표 FL-1에 열거된 염료는 비제한적이며, 본 출원의 발광성 마커는 표 FL-1에 열거되지 않은 염료를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 발광 표지된 뉴클레오티드의 발광성 마커는 표 FL-1로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 4개 이상의 발광 표지된 뉴클레오티드의 발광성 마커는 표 FL-1로부터 선택된다.

[0408] 표 FL-1. 예시적인 형광단

형광단들			
5/6-Carboxyrhodamine 6G	CF532	DyLight 747-B3	Dyomics-781
5-Carboxyrhodamine 6G	CF543	DyLight 747-B4	Dyomics-782
6-Carboxyrhodamine 6G	CF546	DyLight 755	Dyomics-800
6-TAMRA	CF555	DyLight 766Q	Dyomics-831
Abberior Star 440SXP	CF568	DyLight 775-B2	eFluor 450
Abberior Star 470SXP	CF594	DyLight 775-B3	Eosin
Abberior Star 488	CF620R	DyLight 775-B4	FITC
Abberior Star 512	CF633	DyLight 780-B1	Fluorescein
Abberior Star 520SXP	CF633-V1	DyLight 780-B2	HiLyte Fluor 405
Abberior Star 580	CF640R	DyLight 780-B3	HiLyte Fluor 488
Abberior Star 600	CF640R-V1	DyLight 800	HiLyte Fluor 532
Abberior Star 635	CF640R-V2	DyLight 830-B2	HiLyte Fluor 555
Abberior Star 635P	CF660C	Dyomics-350	HiLyte Fluor 594
Abberior Star RED	CF660R	Dyomics-350XL	HiLyte Fluor 647
Alexa Fluor 350	CF680	Dyomics-360XL	HiLyte Fluor 680
Alexa Fluor 405	CF680R	Dyomics-370XL	HiLyte Fluor 750
Alexa Fluor 430	CF680R-V1	Dyomics-375XL	IRDye 680LT
Alexa Fluor 480	CF750	Dyomics-380XL	IRDye 750
Alexa Fluor 488	CF770	Dyomics-390XL	IRDye 800CW
Alexa Fluor 514	CF790	Dyomics-405	JOE

[0409]

형광단들			
Alexa Fluor 532	Chromo 642	Dyomics-415	LightCycler 640R
Alexa Fluor 546	Chromis 425N	Dyomics-430	LightCycler Red 610
Alexa Fluor 555	Chromis 500N	Dyomics-431	LightCycler Red 640
Alexa Fluor 568	Chromis 515N	Dyomics-478	LightCycler Red 670
Alexa Fluor 594	Chromis 530N	Dyomics-480XL	LightCycler Red 705
Alexa Fluor 610-X	Chromis 550A	Dyomics-481XL	Lissamine Rhodamine B
Alexa Fluor 633	Chromis 550C	Dyomics-485XL	Napthofluorescein
Alexa Fluor 647	Chromis 550Z	Dyomics-490	Oregon Green 488
Alexa Fluor 660	Chromis 560N	Dyomics-495	Oregon Green 514
Alexa Fluor 680	Chromis 570N	Dyomics-505	Pacific Blue
Alexa Fluor 700	Chromis 577N	Dyomics-510XL	Pacific Green
Alexa Fluor 750	Chromis 600N	Dyomics-511XL	Pacific Orange
Alexa Fluor 790	Chromis 630N	Dyomics-520XL	PET
AMCA	Chromis 645A	Dyomics-521XL	PF350
ATTO 390	Chromis 645C	Dyomics-530	PF405
ATTO 425	Chromis 645Z	Dyomics-547	PF415
ATTO 465	Chromis 678A	Dyomics-547P1	PF488
ATTO 488	Chromis 678C	Dyomics-548	PF505
ATTO 495	Chromis 678Z	Dyomics-549	PF532
ATTO 514	Chromis 770A	Dyomics-549P1	PF546
ATTO 520	Chromis 770C	Dyomics-550	PF555P
ATTO 532	Chromis 800A	Dyomics-554	PF568
ATTO 542	Chromis 800C	Dyomics-555	PF594
ATTO 550	Chromis 830A	Dyomics-556	PF610
ATTO 565	Chromis 830C	Dyomics-560	PF633P
ATTO 590	Cy3	Dyomics-590	PF647P
ATTO 610	Cy3.5	Dyomics-591	Quasar 570
ATTO 620	Cy3B	Dyomics-594	Quasar 670
ATTO 633	Cy5	Dyomics-601XL	Quasar 705
ATTO 647	DyLight 350	Dyomics-605	Rhodamine 123
ATTO 647N	DyLight 405	Dyomics-610	Rhodamine 6G
ATTO 655	DyLight 415-Co1	Dyomics-615	Rhodamine B
ATTO 665	DyLight 425Q	Dyomics-630	Rhodamine Green
ATTO 680	DyLight 485-LS	Dyomics-631	Rhodamine Green-X
ATTO 700	DyLight 488	Dyomics-632	Rhodamine Red
ATTO 725	DyLight 504Q	Dyomics-633	ROX
ATTO 740	DyLight 510-LS	Dyomics-634	Seta 375
ATTO Oxa12	DyLight 515-LS	Dyomics-635	Seta 470
ATTO Rho101	DyLight 521-LS	Dyomics-636	Seta 555
ATTO Rho11	DyLight 530-R2	Dyomics-647	Seta 632
ATTO Rho12	DyLight 543Q	Dyomics-647P1	Seta 633
ATTO Rho13	DyLight 550	Dyomics-648	Seta 650
ATTO Rho14	DyLight 554-R0	Dyomics-648P1	Seta 660

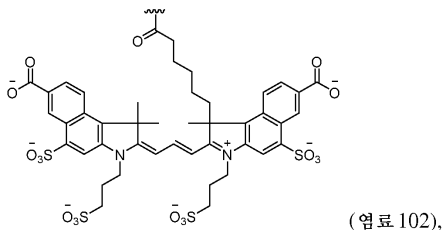
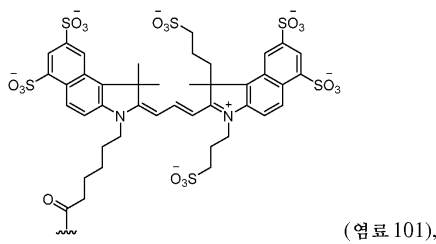
[0410]

형광단들			
ATTO Rho3B	DyLight 554-R1	Dyomics-649	Seta 670
ATTO Rho6G	DyLight 590-R2	Dyomics-649P1	Seta 680
ATTO Thio12	DyLight 594	Dyomics-650	Seta 700
BD Horizon V450	DyLight 610-B1	Dyomics-651	Seta 750
BODIPY 493/501	DyLight 615-B2	Dyomics-652	Seta 780
BODIPY 530/550	DyLight 633	Dyomics-654	Seta APC-780
BODIPY 558/568	DyLight 633-B1	Dyomics-675	Seta PerCP-680
BODIPY 564/570	DyLight 633-B2	Dyomics-676	Seta R-PE-670
BODIPY 576/589	DyLight 650	Dyomics-677	Seta646
BODIPY 581/591	DyLight 655-B1	Dyomics-678	SeTau 380
BODIPY 630/650	DyLight 655-B2	Dyomics-679P1	SeTau 405
BODIPY 650/665	DyLight 655-B3	Dyomics-680	SeTau 425
BODIPY FL	DyLight 655-B4	Dyomics-681	SeTau 647
BODIPY FL-X	DyLight 662Q	Dyomics-682	Square 635
BODIPY R6G	DyLight 675-B1	Dyomics-700	Square 650
BODIPY TMR	DyLight 675-B2	Dyomics-701	Square 660
BODIPY TR	DyLight 675-B3	Dyomics-703	Square 672
C5.5	DyLight 675-B4	Dyomics-704	Square 680
C7	DyLight 679-C5	Dyomics-730	Sulforhodamine 101
CAL Fluor Gold 540	DyLight 680	Dyomics-731	TAMRA
CAL Fluor Green 510	DyLight 683Q	Dyomics-732	TET
CAL Fluor Orange 560	DyLight 690-B1	Dyomics-734	Texas Red
CAL Fluor Red 590	DyLight 690-B2	Dyomics-749	TMR
CAL Fluor Red 610	DyLight 696Q	Dyomics-749P1	TRITC
CAL Fluor Red 615	DyLight 700-B1	Dyomics-750	Yakima Yellow
CAL Fluor Red 635	DyLight 730-B1	Dyomics-751	Zenon
Cascade Blue	DyLight 730-B2	Dyomics-752	Zy3
CF350	DyLight 730-B3	Dyomics-754	Zy5
CF405M	DyLight 730-B4	Dyomics-776	Zy5.5
CF405S	DyLight 747	Dyomics-777	Zy7
CF488A	DyLight 747-B1	Dyomics-778	
CF514	DyLight 747-B2	Dyomics-780	

[0411]

[0412]

특정 실시예에서, 발광성 마커는 하기 화학식 : (염료 101), (염료 102)의 (염료 101) 또는 (염료 102), 또는 그의 유사체일 수 있다.



[0413]

[0414]

일부 실시예에서, 각각의 설포네이트 또는 카르복실레이트에는 독립적으로 선택적으로 양성자가 추가된다. 일부 실시예에서, 염료는 지시된 부착 지점에서 아마이드 결합의 형성에 의해 링커 또는 뉴클레오티드에 부착된다.

[0415]

특정 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드의 유형 중 적어도 하나의 유형, 적어도 두 가지 유형, 적어도 세 가지 유형 또는 적어도 네 가지 유형은 본 명세서에서 설명되는 바와 같이 6-TAMRA, 5/6-Carboxyrhodamine 6G, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 610, Alexa Fluor 647, Aberrior Star 635, ATTO 647N, ATTO Rho14, Chromis 630, Chromis 654A, Chromeo 642, CF514, CF532, CF543, CF546, CF546, CF555, CF568, CF633, CF640R, CF660C, CF660R, CF680R, Cy3, Cy3B, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Dyomics-530,

Dyomics-547P1, Dyomics-549P1, Dyomics-550, Dyomics-554, Dyomics-555, Dyomics-556, Dyomics-560, Dyomics-650, Dyomics-680, DyLight 554-R1, DyLight 530-R2, DyLight 594, DyLight 635-B2, DyLight 650, DyLight 655-B4, DyLight 675-B2, DyLight 675-B4, DyLight 680, HiLyte Fluor 532, HiLyte Fluor 555, HiLyte Fluor 594, LightCycler 640R, Seta 555, Seta 670, Seta700, SeTau 647 및 SeTau 665로 구성되는 그룹으로부터 선택된 발광성 마커를 포함하거나, 식 (염료 101) 또는 (염료 102)를 갖는다.

[0416] 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드의 유형 중 적어도 하나의 유형, 적어도 두 가지 유형, 적어도 세 가지 유형 또는 적어도 네 가지 유형은 Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 610, CF532, CF543, CF555, CF594, Cy3, DyLight 530-R2, DyLight 554-R1, DyLight 590-R2, DyLight 594, and DyLight 610-B1로 구성되는 그룹으로부터 선택된 발광성 마커를 포함하거나, 식 (염료 101) 또는 (염료 102)를 갖는다.

[0417] 일부 실시예에서, 발광 표지된 뉴클레오티드의 제1 및 제2 유형은 Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, CF532, CF543, CF555, Cy3, DyLight 530-R2 및 DyLight 554-R1로 이루어진 그룹으로부터 선택된 발광성 마커를 포함하고, 발광 표지된 뉴클레오티드의 제3 및 제4 유형은 Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 610, CF594, DyLight 590-R2, DyLight 594 및 DyLight 610-B1으로 구성된 그룹으로부터 선택된 발광성 마커를 포함하거나 식 (염료 101) 또는 (염료 102)를 갖는다.

[0418] E. 링커

[0419] 발광성 마커는 직접적으로, 예를 들어 결합에 의해 분자에 부착될 수 있거나 링커를 통해 부착될 수 있다. 특정 실시예에서, 링커는 하나 이상의 포스페이트를 포함한다. 일부 실시예에서, 뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하는 링커에 의해 발광성 마커에 연결된다. 일부 실시예에서, 뉴클레오티드는 3개 이상의 포스페이트를 포함하는 링커에 의해 발광성 마커에 연결된다. 일부 실시예에서, 뉴클레오티드는 4개 이상의 포스페이트를 포함하는 링커에 의해 발광성 마커에 연결된다.

[0420] 특정 실시예에서, 링커는 지방족 사슬을 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 20의 정수이다. 일부 실시예에서, n은 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시예에서, 링커는 이중 지방족 사슬을 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 폴리프로필렌 글리콜 모이어티를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 20의 정수이다. 일부 실시예에서, 링커는 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다. 특정 실시예에서, 링커는 $-(CH_2CH_2O)_4-$ 를 포함한다. 특정 실시예에서, 링커는 하나 이상의 아릴렌을 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 하나 이상의 페닐렌(예로서, 파라 치환 페닐렌)을 포함한다. 특정 실시예에서, 링커는 키랄 중심을 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 프롤린 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 프롤린 헥사머 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 쿠마린 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 나프탈렌 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 안트라센 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 폴리페닐아미드 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 크로마논 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 4-아미노프로파르길 -L-페닐알라닌 또는 이의 유도체를 포함한다. 특정 실시예에서, 링커는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0421] 일부 실시예에서, 링커는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 2개의 어닐링된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드들은 디옥시리보스 뉴클레오티드, 리보스 뉴클레오티드 또는 고정된 리보스 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시예에서, 링커는 광안정제를 포함한다.

[0422] F. 샘플 우물 표면 준비

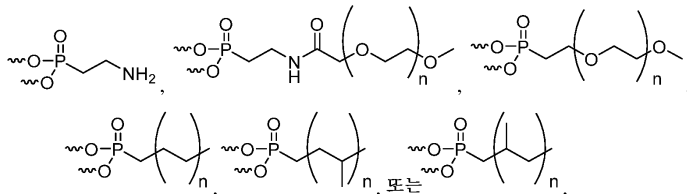
[0423] 특정 실시예에서, 하나의 또는 발광 표지된 분자를 검출하는 방법은 표적 체적 내에 한정된 분자에 대해 수행된다. 일부 실시예에서, 표적 체적은 샘플 우물(예를 들어, 나노 개구) 내의 영역이다. 특정 실시예에서, 샘플 우물은 제1 재료를 포함하는 하면 및 복수의 금속 또는 금속 산화물 층에 의해 형성된 측벽을 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 재료는 투명 재료 또는 유리이다. 일부 실시예에서, 하면은 편평하다. 일부 실시예에서, 하면은 만곡된 우물(well). 일부 실시예에서, 하면은 복수의 금속 또는 금속 산화물 층에 의해 형성된 측벽 아래의 측벽의 일부를 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 재료는 용융 실리카 또는 실리컨 이산화물이다. 일부 실시예에서, 복수의 층은 각각 금속(예를 들어, Al, Ti) 또는 금속 산화물(예를 들어, Al_2O_3 , TiO_2 , TiN)을

포함한다.

[0424] G. 부동태화

[0425] 일부 실시예에서, 하나 이상의 분자 또는 복합체가 표면 상에 고정되는 경우, 바람직하지 않은 위치에서의 고정을 방지하기 위해 디바이스의 다른 표면을 부동태화하는 것이 바람직하다. 일부 실시예에서, 분자 또는 복합체는 샘플 우물의 하면 상에 고정되고 샘플 우물의 측벽은 부동태화된다. 일부 실시예에서, 측벽은 금속 또는 금속 산화물 장벽 층을 측벽 표면 상에 퇴적하는 단계; 및 장벽 층에 코팅을 도포하는 단계에 의해 부동태화된다. 일부 실시예에서, 금속 산화물 장벽 층은 알루미늄 산화물을 포함한다. 일부 실시예에서, 퇴적 단계는 측벽 표면 및 하면 상에 금속 또는 금속 산화물 장벽 층을 퇴적하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 퇴적 단계는 하면으로부터 금속 또는 금속 산화물 장벽 층을 에칭하는 단계를 더 포함한다.

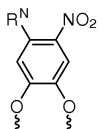
[0426] 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 포스포네이트 기를 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 알킬 사슬을 갖는 포스포네이트 기를 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 중합체 포스포네이트를 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 폴리비닐포스폰산(PVPA)을 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 치환 알킬 사슬을 갖는 포스포네이트 기를 포함한다. 일부 실시예에서, 알킬 사슬은 하나 이상의 아미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 알킬 사슬은 하나 이상의 폴리(에틸렌 글리콜) 사슬을 포함한다. 일부 실시예에서, 코팅은 하기 식의 포스포네이트 기를 포함한다.



[0427]

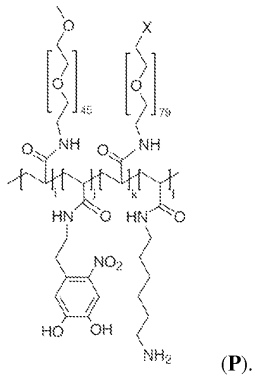
[0428] 여기서, n은 0 내지 100의 정수이고, 는 수소 또는 표면에의 부착 점이다. 일부 실시예에서, n은 3 내지 20의 정수이다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 상이한 유형의 포스포네이트 기의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층 코팅은 상이한 PEG 중량의 폴리(에틸렌 글리콜) 사슬을 포함하는 포스포네이트 기의 혼합물을 포함한다.

[0429] 특정 실시예에서, 장벽 층은 니트로도파 기를 포함한다. 특정 실시예에서, 장벽 층 코팅은 하기 식의 기를 포함한다.



[0430]

[0431] 여기서, R^N은 선택적 치환된 알킬 사슬이고, 는 수소 또는 표면에의 부착 점이다. 일부 실시예에서, R^N은 중합체를 포함한다. 일부 실시예에서, R^N은 폴리(라이신) 또는 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함한다. 일부 실시예에서, 장벽 층은 라이신 단량체를 포함하는 폴리(라이신)의 공중합체를 포함하며, 여기서 라이신 단량체는 PEG, 니트로도파 기, 포스포네이트 기 또는 1차 아민을 독립적으로 포함한다. 특정 실시예에서, 장벽 층은 하기 식의 중합체(P)를 포함한다.



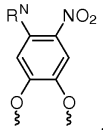
[0432]

[0433] 일부 실시예에서, X는 -OMe, 비오틴 기, 포스포네이트 또는 실란이다. 일부 실시예에서, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 내지 100의 정수이다.


[0434] H. 폴리머라제 고정

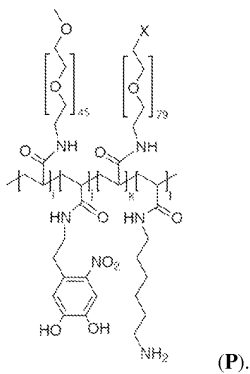
[0435] 일부 실시예에서, 하나 이상의 분자 또는 복합체가 표면 상에 고정될 때, 표면은 하나 이상의 분자 또는 복합체의 부착을 허용하도록 관능화된다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 샘플 우물의 하면이다. 특정 실시예에서, 관능화된 표면은 투명 유리를 포함한다. 특정 실시예에서, 관능화된 표면은 용융 실리카 또는 실리콘 이산화물을 포함한다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 실란으로 관능화된다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 이온 대전된 중합체로 관능화된다. 일부 실시예에서, 이온 대전된 중합체는 폴리(라이신)을 포함한다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 폴리(라이신)-그래프트-폴리(에틸렌 글리콜)로 관능화된다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 비오틴으로 처리된 소 혈청 알부민(BSA)으로 관능화된다.

[0436] 특정 실시예에서, 관능화된 표면은 니트로도파 기를 포함하는 코팅으로 관능화된다. 특정 실시예에서, 코팅은 하기 식의 기를 포함한다.



[0437]

[0438] R^N은 선택적 치환된 알킬 사슬이고, 는 수소 또는 표면의 부착 점이다. 일부 실시예에서, R^N은 중합체를 포함한다. 일부 실시예에서, R^N은 폴리(라이신) 또는 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함한다. 일부 실시예에서, R^N은 비오틴닐화된 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함한다. 일부 실시예에서, 코팅은 라이신 단량체를 포함하는 폴리(라이신)의 공중합체를 포함하고, 라이신 단량체는 PEG, 비오틴닐화된 PEG, 니트로도파 기, 포스포네이트 기 또는 실란을 독립적으로 포함한다. 특정 실시예에서, 코팅은 하기 식의 중합체(P)를 포함한다.



[0439]

[0440] 일부 실시예에서, X는 -OMe, 비오틴 기, 포스포네이트 또는 실란이다. 일부 실시예에서, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 내지 100의 정수이다.

[0441] 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 알킬 사슬을 포함하는 실란으로 관능화된다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 선택적 치환된 알킬 사슬을 포함하는 실란으로 관능화된다. 일부 실시예에서, 표면은 폴리(에틸렌 글리콜) 사슬을 포함하는 실란으로 관능화된다. 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 결합 기를 포함하는 실란으로 관능화된다. 예를 들어, 결합 기는 아민 기, 카르복실 기, 히드록실 기, 설프하이드릴 기, 금속, 킬레이터 등과 같은 화학적 모이어티를 포함할 수 있다. 대안으로, 그들은 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 뉴트라비딘, 렉틴, SNAP-tags™ 또는 그를 위한 기질, 연관 또는 결합 펩티드 또는 단백질, 항체 또는 항체 프래그먼트, 핵산 또는 핵산 유사체 등과 같은 특정 결합 요소를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 결합 기는 경우에 따라 화학 작용 기 및 특정 결합 요소 모두를 포함할 수 있는 관심있는 분자와 결합 또는 결합하는 데 사용되는 추가 기를 결합하는 데 사용될 수 있다. 예로서, 결합 기, 예를 들어, 비오틴은 기관 표면 상에 퇴적될 수 있고 주어진 영역에서 선택적으로 활성화될 수 있다. 이어서, 중간 결합제, 예를 들어 스트렙타비딘이 제1 결합 기에 결합될 수 있다. 이 특정 예에서 비오틴이 될 관심 분자는 이어서 스트렙타비딘에 결합된다.

[0442] 일부 실시예에서, 관능화된 표면은 비오틴 또는 그의 유사체를 포함하는 실란으로 관능화된다. 일부 실시예에서, 표면은 폴리(에틸렌 글리콜) 사슬을 포함하는 실란으로 관능화되고, 여기서 폴리(에틸렌 글리콜) 사슬은 비오틴을 포함한다. 특정 실시예에서, 관능화된 표면은 실란의 혼합물로 관능화되고, 적어도 하나의 유형의 실란은 비오틴을 포함하고 적어도 하나의 유형의 실란은 비오틴을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 혼합물은 비오틴을 포함하지 않는 실란보다 약 10배 적은, 약 25배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 250배 적은, 약 500배 적은 또는 약 1000배 적은 비오틴이 될 실란을 포함한다.

[0443] 도 10c은 제조된 칩(예를 들어, 통합 디바이스)으로부터 서열 분석 반응의 개시까지 샘플 우물 표면을 준비하는 비한정적인 예시적인 프로세스를 도시한다. 샘플 우물은 하면(음영이 없는 직사각형)과 측벽(음영 처리된 직사각형)으로 묘사된다. 측벽은 다중 층(예를 들어, Al, Al₂O₃, Ti, TiO₂, TiN)으로 구성될 수 있다. 단계 (a)에서, 측벽은 Al₂O₃의 장벽 층으로 퇴적된다. Al₂O₃ 장벽 층은 이어서 단계 (b)에서 PEG 포스포네이트 기로, 예를 들어 하나 이상의 PEG-포스포산으로 표면을 처리함으로써 코팅된다. 단계 (c)에서, 하면은 예를 들어 PEG-실란 및 비오틴이 될 PEG-실란의 혼합물로 관능화된다. 타원형은 단일 분자 또는 폴리머라제 복합체와 같은 복합체의 부착을 위한 부위를 제공할 수 있는 개별 비오틴 그룹을 나타낸다. 단계 (d)에서, 폴리머라제 복합체는 하면 상의 비오틴 기에 부착된다. 폴리머라제는 스트렙타비딘과 같은 결합제 및 폴리머라제 복합체 상의 비오틴 태그를 통해 부착될 수 있다. 폴리머라제 복합체는 템플릿 핵산 및 프라이머(도시되지 않음)를 추가로 포함할 수 있다. 단계 (e)는 발광 표지된 뉴클레오티드에 대해 고정된 폴리머라제 복합체를 노출시킴으로써 서열 분석 반응의 개시를 나타낸다.

[0444] I. 폴리머라제

[0445] 본원에 사용된 용어 "폴리머라제"는 일반적으로 중합 반응을 촉진할 수 있는 임의의 효소(또는 중합 효소)를 지칭한다. 폴리머라제의 예는 핵산 폴리머라제, 전사 효소 또는 리가아제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 폴리머라제는 중합 효소일 수 있다.

[0446] 단일 분자 핵산 확장(예를 들어, 핵산 서열 분석)에 대한 실시예는 표적 핵산 분자에 상보적인 핵산을 합성할 수 있는 임의의 폴리머라제를 사용할 수 있다. 일부 실시예에서, 폴리머라제는 DNA 폴리머라제, RNA 폴리머라제, 역전사 효소, 및/또는 이들 중 하나 이상의 돌연변이 또는 변경된 형태일 수 있다.

[0447] 단일 분자 핵산 서열 분석에 관한 실시예는 표적 핵산에 상보적인 핵산을 합성할 수 있는 임의의 폴리머라제를 사용할 수 있다. 폴리머라제의 예는 DNA 폴리머라제, RNA 폴리머라제, 열 안정성 폴리머라제, 야생형 폴리머라제, 변형된 폴리머라제, 이. 콜라이(E. coli) DNA 폴리머라제 I, T7 DNA 폴리머라제, 박테리오파지(bacteriophage) T4 DNA 폴리머라제 ϕ29 (프사이29) DNA 폴리머라제, Taq 폴리머라제, Tth 폴리머라제, Tli 폴리머라제, Pfu 폴리머라제, Pwo 폴리머라제, VENT 폴리머라제, DEEPVENT 폴리머라제, EX-Taq 폴리머라제, LA-Taq 폴리머라제, Sso 폴리머라제, Poc 폴리머라제, Pab 폴리머라제, Mth 폴리머라제, ES4 폴리머라제, Tru 폴리머라제, Tac 폴리머라제, Tne 폴리머라제, Tma 폴리머라제, Tca 폴리머라제, Tih 폴리머라제, Tfi 폴리머라제, 백금 Taq 폴리머라제, Tbr 폴리머라제, Tf1 폴리머라제, Tth 폴리머라제, Pfutubo 폴리머라제, Pyrobest 폴리머라제, Pwo 폴리머라제, KOD 폴리머라제, Bst 폴리머라제, Sac 폴리머라제, Klenow 프래그먼트, 3' 내지 5' 엑소 뉴클레아제(exonuclease) 활성을 가진 폴리머라제, 및 그의 변체들, 변형물들 및 유도체들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 폴리머라제는 단일 서브유닛 폴리머라제이다. DNA 폴리머라제의 비제한적인 예 및 그의 특성은 많은 곳 중에서 DNA Replication 2nd edition, Kornberg and Baker, W. H. Freeman, New York, N.Y. (1991)에

상세히 기재되어 있다.

- [0448] 표적 핵산의 핵 염기와 상보적인 dNTP 사이의 염기쌍을 만들 때, 폴리머라제는 새로 합성된 핵산 가닥의 3' 히드록실 말단과 dNTP의 알파 포스페이트 사이에 포스포디에스테르 결합을 형성함으로써 dNTP를 새로 합성된 핵산 가닥에 통합시킨다. dNTP에 접합된 발광성 마커가 형광단인 예에서, 그의 존재는 여기에 의해 시그널링되고 방출의 펄스는 통합 단계 동안 또는 후에 검출된다. dNTP의 말단(감마) 포스페이트에 접합된 검출 마커의 경우, 새로 합성된 가닥 내에 dNTP의 통합은 베타 및 감마 포스페이트와 샘플 우물에서 자유롭게 확산되는 검출 마커가 릴리스되게 하여 결과적으로 형광단에서 검출된 방출이 감소하게 한다.
- [0449] 일부 실시예에서, 폴리머라제는 높은 진행성을 갖는 폴리머라제이다. 그러나, 일부 실시예에서, 폴리머라제는 감소된 진행성을 갖는 폴리머라제이다. 폴리머라제 진행성은 일반적으로 핵산 템플릿을 방출하지 않고 dNTP를 핵산 템플릿에 연속적으로 통합할 수 있는 폴리머라제의 능력을 지칭한다.
- [0450] 일부 실시예에서, 폴리머라제는 낮은 5'-3' 엑소뉴클레아제 활성 및/또는 3'-5' 엑소뉴클레아제를 갖는 폴리머라제이다. 일부 실시예에서, 폴리머라제는 대응하는 야생형 폴리머라제에 비해 5'-3' 엑소뉴클레아제 활성 및/또는 3'-5' 활성이 감소되도록 (예로서, 아미노산 치환에 의해) 변형된다. DNA 폴리머라제의 다른 비제한적인 예는 9° Nm™ DNA 폴리머라제(New England Biolabs) 및 클레노우 엑소- 폴리머라제의 P680G 변체를 포함한다 (Tuske et al.(2000) JBC 275(31):23759-23768). 일부 실시예에서, 감소된 진행성을 갖는 폴리머라제는 뉴클레오티드 반복(예를 들어, 동일한 유형의 둘 이상의 연속적인 염기)의 하나 이상의 스트레치를 함유하는 서열 분석 템플릿에 대한 증가된 정확도를 제공한다.
- [0451] 단일 분자 RNA 확장(예를 들어, RNA 서열 분석)에 관한 실시예는 RNA 템플릿으로부터 상보적인 DNA(cDNA)를 합성할 수 있는 임의의 역전사 효소를 이용할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 역전사 효소는 RNA 템플릿에 어닐링된 역전사 프라이머로의 dNTP들의 통합을 통해 RNA 템플릿으로부터 cDNA가 합성될 수 있다는 점에서 폴리머라제와 유사한 방식으로 기능할 수 있다. 그 후, cDNA는 서열 분석 반응에 참여할 수 있고 그의 서열이 위에서 그리고 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 결정될 수 있다. cDNA의 결정된 서열은 그 후, 서열 상보성을 통해, 원래 RNA 템플릿의 서열을 결정하는 데 이용될 수 있다. 역전사 효소들의 예들은 몰로니 무린 백혈병 바이러스 역전사 효소(Moloney Murine Leukemia Virus)(M-MLV), 조류 골수모구증 바이러스(avian myeloblastosis virus)(AMV) 역전사 효소, 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus) 역전사 효소(HIV-1) 및 텔로머라제(telomerase) 역전사 효소를 포함한다.
- [0452] 상이한 유형의 핵산에 대한 진행성, 엑소뉴클레아제 활성, 상대적 친화도, 또는 핵산 폴리머라제의 다른 성질은 대응하는 야생형 폴리머라제에 대한 돌연변이 또는 다른 변형에 의해 이 분야의 기술자에 의해 증가 또는 감소될 수 있다.
- [0453] J. 수명 측정
- [0454] 샘플 우물 내의 마커를 여기하기 위해 하나의 여기 에너지 과정을 사용하여 수명 측정을 수행할 수 있다. 상이한 수명을 갖는 마커의 조합이 수명 측정에 기초하여 개별 마커를 구별하도록 선택된다. 또한, 마커의 조합은 사용된 여기 소스에 의해 조명될 때 여기 상태에 도달할 수 있다. 하나의 여기를 사용하여 수명 측정을 행하도록 구성된 통합 디바이스는 각각의 샘플 우물이 동일한 도파관과 결합하도록 구성된 행을 따라 위치한 다수의 픽셀을 포함할 수 있다. 픽셀은 샘플 우물 및 센서를 포함한다. 하나 이상의 마이크로 공동 또는 볼스아이 격자(bullseye grating)가 도파관을 각각의 픽셀에 대한 샘플 우물에 결합하는 데 사용될 수 있다.
- [0455] 펄스 여기 소스는 위에 기술된 기법을 사용하는 펄스 여기 소스 중 하나일 수 있다. 일부 예에서, 펄스 여기 소스는 레이저 다이오드의 직접 변조된 전기 펌핑을 통해 펄스를 방출하도록 구성된 반도체 레이저 다이오드일 수 있다. 펄스의 전력은 피크 이후 약 250 피코초에서 펄스 피크 전력의 20dB 미만이다. 각각의 여기 펄스의 시간 간격은 20-200 피코초 범위이다. 각각의 여기 펄스 사이의 지속 기간은 1-50 나노초 범위이다. 예시적인 측정이 수행될 수 있는 방법의 개략도가 도 10d에 도시된다. 하나의 여기 에너지가 사용되기 때문에, 센서로의 여기 에너지의 전달을 감소시키는 데 적합한 여기 필터가 전술한 과정 여기 필터와 같은 통합 디바이스 내에 형성될 수 있다.
- [0456] 각 픽셀에 대한 센서는 픽셀당 적어도 하나의 감광 영역을 갖는다. 감광 영역은 5 마이크로미터 x 5 마이크로미터의 치수를 가질 수 있다. 광자는 센서에 도달하는 시간 간격 내에 검출된다. 시간 빈의 수를 늘리면 일련의 시간 빈을 통해 수집된 광자의 기록된 히스토그램의 해상도가 향상되고 서로 다른 발광성 마커 간의 차별화가 향상될 수 있다. 일부 실시예에서, 포커싱 요소가 관련 샘플 우물 내에 마커에 의해 방출된 광자의 수집을

향상시키기 위해 센서와 통합될 수 있다. 이러한 포커싱 요소는 도 10e에 도시된 바와 같은 프레넬 렌즈를 포함할 수 있다. 센서가 특정 파장을 검출하도록 구성될 때, 4개의 발광성 마커는 특정 파장과 유사한 발광을 방출할 수 있다. 대안적으로, 4개의 발광성 마커는 상이한 파장에서 발광을 방출할 수 있다.

[0457] 수명 측정에 기초하여 구별 가능한 4개의 발광성 마커의 예시적인 세트는 도 10f의 플롯에 의해 도시된 바와 같이 ATRho14, Cy5, AT647N 및 CF633이다. 이러한 4개의 마커는 수명이 다양하며 적어도 4개의 시간 빈이 사용될 때 구별되는 히스토그램을 생성한다. 도 10g은 16개의 시간 빈에 걸친 이들 마커 각각에 대한 신호 프로파일을 개략적으로 설명한다. 신호 프로파일은 각각의 마커에 대해 정규화된다. 시간 빈은 각각의 마커에 대해 고유 신호 프로파일을 제공하기 위해 시간 간격이 다양하다. 도 10h 및 10j는 수명 측정에 기초하여 구별 가능한 마커의 다른 예시적인 세트인 ATTO Rho14, D650, ST647 및 CF633의 각각의 연속 및 이산 신호 프로파일을 도시한다. 다른 마커 세트는 ATTO Rho14, C647, ST647, CF633; Alexa Fluor647, B630, C640R, CF633; 및 ATTO Rho14, ATTO 647N, AlexaFluor647, CF633을 포함한다.

[0458] K. 스펙트럼 - 수명 측정

[0459] 수명 측정은 하나 이상의 발광성 마커의 스펙트럼 측정과 결합될 수 있다. 스펙트럼 측정은 개별 마커에 대한 발광 파장에 따라 달라질 수 있으며 픽셀당 적어도 2개의 센서 영역을 사용하여 캡처된다. 통합 디바이스의 예시적인 구조는 각각의 영역이 상이한 파장을 검출하도록 구성된 2개의 구별되는 영역을 갖는 센서를 각각 갖는 픽셀을 포함한다. 도 7g에 도시되고 기술된 것과 같은 다중 파장 필터가 각각의 센서 영역에 상이한 파장의 광을 선택적으로 전달하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 센서 영역 및 필터 조합은 적색광을 검출하도록 구성될 수 있고, 다른 센서 영역 및 필터 조합은 녹색광을 검출하도록 구성될 수 있다.

[0460] 샘플 우물 내의 마커를 여기하기 위해 하나의 여기 에너지 파장을 사용하여 수명 측정과 스펙트럼 측정을 결합할 수 있다. 적어도 2개의 별개의 발광 파장을 갖는 마커의 조합이 선택되며, 수명 및 스펙트럼 측정에 기초하여 개별 마커를 구별하기 위해 상이한 수명을 갖는, 파장에서 방출하는 마커가 선택된다. 또한, 마커의 조합은 사용된 여기 소스에 의해 조명될 때 여기 상태에 도달할 수 있도록 선택된다.

[0461] 여기 소스는 펄스 여기 소스이고, 상이한 기술을 사용하는 여기 소스 중 하나일 수 있다. 일부 예에서, 펄스 여기 소스는 레이저 다이오드의 직접 변조된 전기 펌핑을 통해 펄스를 방출하도록 구성된 반도체 레이저 다이오드일 수 있다. 펄스의 전력은 피크 이후 250 피코초 후에 피크 전력이 20 dB 미만이다. 각각의 여기 펄스의 지속 기간은 20-200 피코초 범위이다. 각각의 여기 펄스 사이의 시간 간격은 1-50 나노초 범위이다. 예시적인 측정이 수행될 수 있는 방법의 개략도는 도 10j에 도시된다. 하나의 여기 에너지가 사용되기 때문에, 도 7e를 참조하여 전술한 파장 여기 필터와 같이 센서로의 여기 에너지의 전달을 감소시키기에 적합한 여기 필터가 사용될 수 있다.

[0462] 각 픽셀의 센서는 픽셀당 적어도 두 개의 감광 영역을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 픽셀당 2개의 감광 영역이 있다. 다른 실시예에서, 픽셀당 4개의 감광 영역이 있다. 각각의 감광 영역은 상이한 파장 또는 파장 범위를 검출하도록 구성된다. 광자는 센서에 도달하는 시간 간격 내에 검출된다. 시간 빈의 수를 늘리면 일련의 시간 빈을 통해 수집된 광자의 기록된 히스토그램의 해상도가 향상되고 개별 수명에 따라 다양한 발광성 마커 간의 차별화가 향상될 수 있다. 일부 실시예에서, 센서의 영역당 2개의 시간 빈이 있다. 다른 실시예에서, 센서의 영역당 네 개의 시간 빈이 있다.

[0463] 수명 측정에 기초하여 구별될 수 있는 4개의 발광성 마커의 예시적인 세트는 ATTO Rho14, AS635, Alexa Fluor647 및 ATTO 647N이다. 이 4개의 마커는 하나의 유사한 파장 및 다른 유사한 파장에서 방출하는 두 개의 마커를 가지고 있다. 유사한 파장에서 방출하는 마커의 각각의 쌍 내에서 마커 쌍은 서로 다른 수명을 가지며 적어도 네 개의 시간 빈이 사용될 때 구별되는 히스토그램을 생성한다. 이 예에서 ATTO Rho14 및 AS635는 유사한 발광 파장을 방출하고 수명이 다르다. Alexa Fluor 647 및 ATTO 647N은 ATTO Rho 14 및 AS635에서 방출되는 파장과 다른 유사한 발광 파장을 방출하며 수명이 다르다. 도 10k은 이러한 마커 세트에 대한 방출 파장의 함수로서의 플롯 수명을 도시하여, 이들 마커 각각이 수명 및 방출 파장의 조합에 기초하여 어떻게 구별 가능할지를 설명한다. 도 10l는 ATT Rho14, Alexa Fluor 647 및 ATT) 647N에 대한 파장의 함수로서의 전력 플롯을 도시한다. 도 10m은 135 nm의 직경을 갖는 샘플 우물에 존재할 때 이들 마커 각각에 대한 시간 경과에 따른 형광 신호의 플롯을 도시한다. 도 10n은 4개의 감광 영역을 가로지르는 이들 마커에 대한 신호 프로파일을 도시하고, 각각의 영역은 4개의 시간 빈을 캡처한다. 신호 프로파일은 정규화되며 4개의 시간 빈 각각에 대해 감광 영역에 의해 캡처된 상대적인 광자 수에 따라 다른 마커를 구별하는 데 사용된다. 그러한 스펙트럼-수명 측정을 위한 4개의 형광단의 다른 세트는 ATRho14, D650, ST647, CF633; ATTO Rho14, C647, ST647, CF633; Alexa

Fluor 647, B630, C640R, CF633; 및 ATTO Rho 14, ATTO 647N, Alexa Fluor 647, CF633이다. 도 10o는 ATRho14, D650, ST647, 및 C633에 대한 시간 경과에 따른 강도의 신호 프로파일의 플롯을 도시한다. 도 10p는 ATRho14에 대한 신호 프로파일을 도시한다.

[0464] L. 수명 - 여기 에너지 측정

[0465] 적어도 2개의 여기 에너지 파장의 사용과 결합된 수명 측정을 사용하여 다수의 마커를 구별할 수 있다. 하나의 여기 파장이 사용되고 다른 파장이 사용되지 않는 경우 일부 마커가 여기될 수 있다. 상이한 수명을 갖는 마커의 조합이 수명 측정에 기초하여 개별 마커를 구별하기 위해 각각의 여기 파장에 대해 선택된다. 이 실시예에서, 통합 디바이스는 하나의 영역을 갖는 센서를 갖는 각각의 픽셀을 갖도록 구성될 수 있고, 외부 여기 소스는 시간 인터리빙을 갖는 전기적으로 변조된 펄스 다이오드 레이저로 2개의 여기 에너지 파장을 제공하도록 구성될 수 있다.

[0466] 여기 소스는 적어도 두 개의 여기 에너지의 조합이다. 여기 소스는 펄스 여기 소스이고, 상이한 기술을 사용하는 여기 소스 중 하나 이상일 수 있다. 일부 예에서, 펄스 여기 소스는 레이저 다이오드의 직접 변조된 전기 펌핑을 통해 펄스를 방출하도록 구성된 2개의 반도체 레이저 다이오드일 수 있다. 펄스의 전력은 피크 이후 250 피코초에서 펄스 피크 전력보다 20 dB 작다. 각각의 여기 펄스의 시간 간격은 20-200 피코초 범위이다. 각각의 여기 펄스 사이의 시간 간격은 1-50 나노초 범위이다. 펄스당 하나의 여기 파장이 방출되며, 여기 파장을 알면 상이한 수명을 갖는 마커의 서브세트가 고유하게 식별된다. 일부 실시예에서, 여기 펄스는 상이한 파장 사이에서 교대한다. 예를 들어, 2개의 여기 파장이 사용될 때 후속 펄스는 하나의 파장과 다른 파장 사이에서 교대한다. 예시적인 측정이 수행될 수 있는 방법의 개략도는 도 10q에 도시된다. 다수의 여기 소스를 결합하고, 상이한 파장을 갖는 펄스를 인터리빙하기 위한 임의의 적절한 기술이 사용될 수 있다. 하나 이상의 여기 파장의 펄스를 샘플 우물의 행에 전달하기 위한 일부 기술의 예가 여기에 도시 및 설명된다. 일부 실시예에서, 샘플 우물의 행당 단일 도파관이 있고, 여기 에너지의 펄스가 2개의 여기 파장 사이에서 교대하도록 결합된 2개의 여기 소스가 있다. 일부 실시예에서, 샘플 우물의 행당 2개의 도파관이 있으며, 각각의 도파관은 2개의 여기 파장 중 하나를 전달하도록 구성된다. 다른 실시예에서, 픽셀의 행당 하나의 도파관이 있고, 하나의 파장은 도파관의 일단에 결합되고, 다른 파장은 타단에 결합된다.

[0467] 각 픽셀에 대한 센서는 픽셀당 적어도 하나의 감광 영역을 갖는다. 감광 영역은 5 마이크로미터 x 5 마이크로미터의 치수를 가질 수 있다. 광자는 센서에 도달하는 시간 간격 내에 검출된다. 시간 빈의 수를 늘리면 일련의 시간 빈에서 수집된 광자의 기록된 히스토그램의 해상도가 향상되고 서로 다른 발광성 마커 간의 차별화가 향상될 수 있다. 센서는 적어도 두 개의 시간 빈을 갖는다.

[0468] 수명 측정에 기초하여 구별할 수 있는 4개의 발광성 마커의 예시적인 세트는 Alexa Fluor 546, Cy3B, Alexa Fluor 647 및 ATTO 647N이다. 도 10r에 도시된 바와 같이, Alexa Fluor 546 및 Cy3B는 532 nm와 같은 하나의 파장에서 여기되고, 상이한 수명을 갖는다. Alexa Fluor 647 및 ATTO 647N은 다른 파장 640nm에서 여기되며, 도 10s에 도시된 바와 같이 상이한 수명을 갖는다. 640 nm에서 모두 여기되는 ATTO647N 및 CF633에 대한 16개의 시간 빈에 걸쳐 구별 가능한 정규화된 신호 프로파일이 도 10t에 도시되어 있다. 알려진 여기 파장 이후에 광자를 검출함으로써, 이들 두 쌍의 마커 중 하나는 이전의 여기 파장에 기초하여 결정될 수 있고, 쌍에 대한 각각의 마커는 수명 측정에 기초하여 식별된다.

[0469] VI. 제조 단계

[0470] 상기 통합 디바이스는 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 후속하는 것은 적합한 통합 디바이스를 생성하기 위해 본 기술 분야에 공지된 기법들로 임의의 방식으로 결합될 수 있는, 통합 디바이스의 다양한 컴포넌트들의 제조에 대한 설명이다.

[0471] A. 샘플 우물 제조 프로세스

[0472] 샘플 우물(예를 들어, 나노 개구)은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 우물은 표준 포토리소그래피 프로세스들 및 에칭 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 샘플 우물은 금속(예를 들어, Al, TiN) 또는 포토리소그래피 처리와 호환될 수 있는 임의의 적합한 재료를 갖는 층에 형성될 수 있다. 도 11a는 통합 디바이스의 샘플 우물을 제조하기 위한 예시적인 방법을 도시한다. 층(11-112)은 샘플 우물을 형성하고 Al 또는 TiN과 같은 금속을 포함할 수 있다. 층(11-110)은 유전체층으로서의 역할을 할 수 있고, SiO₂ 또는 실리콘 질화물과 같은 임의의 적합한 유전체 기판으로부터 형성될 수 있다. 이 방법의 하나의 단계는 기판(11-110)상에 직접 층(11-112)을 퇴적하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에서, 추가적인 층들이 층(11-112)과

층(11-110) 사이에 퇴적될 수 있다. 층(11-112)은 임의의 적합한 두께로 퇴적될 수 있고, 일부 실시예들에서, 두께는 결과적인 샘플 우물의 높이를 결정할 수 있다. 층(11-112)의 두께는 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm 일 수 있다. 그 후 반사 방지 코팅(ARC)(11-122)이 층(11-112)의 상부에 퇴적된다. 에칭 마스크(11-120)(예를 들어, 포토레지스트 에칭 마스크)가 ARC(11-122) 상에 퇴적된다. 종래의 포토리소그래피 기법들이 에칭 마스크(11-120) 및 ARC 층(11-122)에 구멍을 패터닝하는 데 이용된다. 에칭 마스크(11-120)에 의해 패터닝된 구멍은 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm의 직경을 가질 수 있다. 그 후 구멍 패터닝은 에칭, 예를 들어 반응성이온 에칭 기법들을 이용하여 하부의 층(11-112)으로 전사되어 샘플 우물을 형성한다. 에칭은 층(11-110)의 표면에서 정지할 수 있거나, 에칭은 층(11-112)의 구멍 아래의 층(11-110)에 디봇을 생성할 수 있다. 종래의 기법들이 층(11-112)으로부터 에칭 마스크(11-120) 및 ARC(11-122)를 박리하는 데 이용된다. 샘플 우물은 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm의 직경을 가질 수 있다.

[0473] 대안적으로, 샘플 우물은 표준 포토리소그래피 프로세스들 및 리프트오프 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 도 11b는 리프트오프 기법들을 이용하여 샘플 우물을 형성하는 예시적인 방법을 도시한다. 샘플 우물은 금속(예를 들어, Al, Au, Cr)을 포함할 수 있는 층(11-212)에 형성된다. 층(11-212)은 유전체(예를 들어, SiO₂)와 같은 임의의 적합한 재료를 포함할 수 있는 기판 층(11-210) 위에 형성된다. 층(11-212)의 퇴적은 포토리소그래피 프로세스와 별도로 그리고 포토리소그래피 프로세스 이후에 발생할 수 있다. 도 11b에 도시된 리프트오프 제조 프로세스의 제1 단계는 기판(11-210)상에 반사 방지 코팅(ARC)(11-222)을 퇴적하고 이어서 기판(11-210)의 상부에 직접 포토레지스트 에칭 마스크(11-220)를 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 레지스트의 기둥(11-230)이 뒤에 남도록 종래의 포토리소그래피 기법들을 이용하여 포토레지스트를 패터닝한다. 기둥은 결과적인 샘플 우물에 대응할 수 있는 임의의 적합한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 상기 기둥은 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm의 직경을 가질 수 있다. 이러한 기둥들은 기둥 주위의 레지스트 및 ARC 층을 기판으로부터 용해시키는 것을 포함할 수 있다. 다음 단계는 레지스트의 기둥과 기판의 상부에 직접 층(11-212)을 퇴적하여, 캡핑된 기둥(capped pillar)을 생성하는 것을 수반할 수 있다. 다른 실시예들에서, 추가적인 층들이 층(11-212)의 퇴적 전 또는 후에 퇴적될 수 있다. 비제한적인 예로서, TiN이 Al로 형성된 층(11-212)상에 퇴적될 수 있고, 임의적으로 그 후 Al₂O₃의 퇴적이 수행된다. 층(11-212)은 임의의 적합한 두께로 퇴적될 수 있고, 일부 실시예들에서 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm의 두께를 가질 수 있다. 샘플 우물을 형성하기 위해, 캡핑된 기둥은 포토레지스트가 사용되는 경우에는 용매에 의해 또는 이산화 실리콘 또는 실리콘 질화물 하드 에칭 마스크들이 사용되는 경우에는 선택적 에칭에 의해 박리될 수 있다. 샘플 우물은 약 50nm, 약 100nm, 또는 약 150nm의 직경을 가질 수 있다.

[0474] 대안적으로, 샘플 우물은 표준 포토리소그래피 프로세스들 및 대안적인 리프트오프 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 도 11c는 통합 디바이스의 샘플 우물을 형성하는 예시적인 실시예를 도시한다. 하드 에칭 마스크 층(11-314)이 기판(11-310)상에 퇴적된다. 하드 에칭 마스크 층(11-314)은 Ti 또는 임의의 다른 적합한 재료를 포함할 수 있다. 기판(11-310)은 유전체(예를 들어, SiO₂) 또는 임의의 다른 적합한 재료를 포함할 수 있다. 그 후, ARC(11-322)의 층이 하드 에칭 마스크 층(11-314)상에 퇴적되고 이어서 포토레지스트 층(11-320)이 퇴적된다. 종래의 포토리소그래피 기법들이 레지스트의 기둥(11-320)이 형성되도록 포토레지스트를 패터닝하는 데 이용된다. 이 포토레지스트 기둥 패터닝은 ARC 층(11-322) 및 하드 에칭 마스크 층(11-314)을 에칭하기 위한 에칭 마스크로서 사용된다. 그 후, 포토레지스트 층(11-320) 및 ARC(11-322)가 박리되고, 하드 에칭 마스크의 기둥(11-330)이 남게 된다. 종래의 기법들이 나머지 포토레지스트 및 ARC 층을 기둥으로부터 용해시키기 위해 이용될 수 있다. 다음 단계는 기둥(11-330)의 상부에 직접 층(11-312)을 퇴적하여 캡핑된 기둥을 생성하는 것을 수반할 수 있다. 샘플 우물을 형성하기 위해, 캡핑된 기둥은 과산화수소 에칭 또는 다른 적합한 에칭에 의해 박리되며, 이는 층(11-314)을 부식시키고, 캡을 "리프트오프"하여 결과적으로 층(11-312)에 샘플 우물을 생성한다.

[0475] 일부 실시예들에서, 샘플 우물은 임의의 적합한 방식으로 샘플 우물을 통한 플라즈몬 투과를 감소시키도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 샘플 우물은 다층 스택으로 제조될 수 있다. 다층 스택은 기판상에 퇴적된 금속층, 흡수층 및/또는 표면층을 포함할 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 표면층은 부동태화 층일 수 있다. 다층 스택은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 종래의 패터닝 및 에칭 기법들이 이용될 수 있다. 금속층이 기판상에 퇴적될 수 있다. 대안으로, 흡수층이 금속층상에 퇴적될 수 있다. 대안적으로, 표면 부동태화 층이 흡수층/금속층 스택상에 퇴적될 수 있다. 포토레지스트 및 반사 방지층이 다층 스택의 상부층상에 퇴적될 수 있다. 포토레지스트 층은 샘플 우물의 치수들로 패터닝될 수 있다. 다층 스택을 직접 에칭하여 샘플 우물을 형성할 수 있다.

- [0476] 흡수층은 임의의 적합한 흡수 재료들을 포함할 수 있다. 비제한적인 예는 실리콘 질화물, TiN, aSi, TaN, Ge 및/또는 Cr을 포함한다. Si₃N₄와 같은, 지명된 재료들의 변형도 가능하다. 금속층 및 표면층은 임의의 적합한 재료들로 제조될 수 있다. 예를 들어, Al, AlSi 또는 AlCu가 금속층에 사용될 수 있다. 표면층은 예를 들어, Al 또는 Al₂O₃로 이루어질 수 있다. 다층 스택 내의 샘플 우물은 전술한 프로세스들을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0477] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 포토리소그래피 동안 광 빔의 초점을 제어하기 위해 다층 스택을 퇴적하기 전에 반사층이 기판의 상부에 직접 퇴적될 수 있다. 반사층은 기판의 상부에 직접 퇴적되고 샘플 우물의 치수들로 패터닝될 수 있다. 임의적으로, 반사 방지 코팅의 층과 이어서 포토레지스트의 층이 패터닝된 반사 코팅층의 상부에 퇴적되고 기판상의 소정 위치에 ARC 및 포토레지스트의 기둥을 남기도록 패터닝될 수 있다. 다층 스택은 기둥, 반사층 및 기판의 상부에 퇴적될 수 있다. 캡핑된 기둥은 전술한 바와 같이 리프트오프 프로세스를 이용하여 제거되어, 기둥이 있던 기판의 위치에 샘플 우물을 형성할 수 있다.
- [0478] 유사하게, Ti 기둥을 이용하여 샘플 우물을 생성할 수 있다. 제1 단계는 기판상에 Ti 층을 퇴적하고, 이어서 반사 방지 코팅의 층과 포토레지스트의 층을 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. Ti 층을 패터닝하고 에칭하여 Ti 기둥을 형성할 수 있다. 다층 스택은 Ti 기둥 및 기판의 상부에 퇴적될 수 있다. 마지막으로, Ti 기둥을 제거하여 Ti 기둥이 있던 기판의 위치에 샘플 우물을 형성할 수 있다.
- [0479] 임의의 적합한 퇴적 방법들이 이용될 수 있다. 예를 들어, PVD, CVD, 스퍼터링, ALD, 전자빔 퇴적 및/또는 열 증발이 하나 이상의 층을 퇴적하는 데 이용될 수 있다. 퇴적 환경은 퇴적들 사이에 층들의 산화를 방지하도록 제어될 수 있다. 예를 들어, 환경은 하나 이상의 층의 퇴적들 동안 및 퇴적들 사이에 고진공 및/또는 저산소 상태로 유지될 수 있다.
- [0480] B. 딥을 갖는 샘플 우물 층
- [0481] 샘플 우물 층은 딥을 포함할 수 있으며, 따라서 샘플 우물(예를 들어, 나노 개구)은 도파관에 대해 일정한 거리에 위치된다. 샘플 우물 층에 딥을 형성하기 위한 임의의 적절한 기술이 사용될 수 있다. 하나의 기술은 토포그래피를 갖는 레지스트를 형성한 후에 에칭에 의해 토포그래피를 산화물 층에 전사하는 데 사용되는 그레이스케일 리소그래피를 포함한다. 산화물 층이 딥 토포그래피를 가진 후에, 샘플 우물 및/또는 다른 구조가 형성될 수 있다. 도 11e는 딥을 갖는 샘플 우물 층을 형성하는 예시적인 실시예를 도시한다. 주변 재료 층(11-810) 내에 도파관(11-820)이 형성되고, 주변 재료 층(11-810)의 표면 상에 레지스트(11-830)가 패터닝된다. 레지스트(11-830)의 패터닝은 임의의 적합한 크기 또는 형상을 가질 수 있다. 층(11-810)의 표면은 레지스트(11-830)의 패터닝에 기초하여 원하는 딥 형상을 형성하도록 에칭된다. 샘플 우물 층(11-812)은 도파관(11-820)과 샘플 우물(11-832) 사이의 적절한 결합을 제공하기 위해 도파관(11-820)으로부터 거리를 두고 배치되는 샘플 우물(11-832)을 갖는 일부를 갖는 샘플 우물 층(11-810)을 형성하기 위해 여기에 기술된 기술들의 임의의 조합에 의해 층(11-810)의 에칭된 표면 상에 퇴적된다.
- [0482] 딥을 갖는 샘플 우물 층을 형성하기 위한 다른 기술은 그레이스케일 리소그래피를 사용하여 도파관을 노출시키기 위해 산화물 층 내로 토포그래피를 형성하는 것을 포함할 수 있으며, 이어서 산화물이 제어된 두께로 퇴적된 후, 샘플 우물 및/또는 다른 구조가 형성된다. 도 11f는 딥을 갖는 샘플 우물 층을 형성하는 예시적인 실시예를 도시한다. 주변 재료 층(11-910) 내에 도파관(11-920)이 형성된다. 그레이스케일 리소그래피를 사용하여 도파관(11-920)을 노출시키기 위해 층(11-910)의 표면이 에칭된다. 층(11-910)은 제어된 두께로 재형성된다. 표면 플라즈몬 구조(도시되지 않음)와 같은 컴포넌트가 형성될 수 있다. 샘플 우물(11-932)을 형성하는 샘플 우물 층(11-912)이 층(11-910) 위에 형성된다.
- [0483] 일부 실시예에서, 샘플 우물의 전체 어레이는 기판의 딥 영역에 형성된다. 예를 들어, 샘플 우물의 하부 금속층과 도파관 사이의 거리는 샘플 우물이 형성되는 영역 외부에서 약 600nm일 수 있지만, 샘플 우물 어레이가 위치하는 곳에서는 약 350nm로 감소될 수 있다. 이러한 방식으로, 복수의 통합 디바이스가 웨이퍼 상에 형성되는 경우, 웨이퍼 상의 각각의 통합 디바이스의 위치는 형성되는 각각의 개별 통합 디바이스와 관련된 웨이퍼의 상면의 딥에 의해 시각적으로 식별될 수 있다.
- [0484] C. 동심 격자(볼스아이) 제조 프로세스
- [0485] 동심 격자 또는 볼스아이가 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시예들에서, 동심 격자는 표준 포토리소그래피 프로세스들 및 에칭 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 동심 격자를 형성하기 위해 SiO₂ 또는 실

리콘 질화물과 같은 임의의 적합한 유전체 재료가 사용될 수 있다. 도 11g에 도시된 실시예에서, SiO₂ 층(11-1010)이 동심 격자를 만드는 데 이용된다. 제조 프로세스의 제1 단계는 SiO₂(11-1010) 층의 상부에 직접 하드 에칭 마스크(11-1014)를 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 제조 프로세스의 다음 단계(11-1001)는 실리콘을 포함할 수 있는 하드 에칭 마스크 상에 반사 방지 코팅(ARC) 층(11-1022)의 상부에 직접 포토레지스트 층(11-1020)을 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 종래의 포토리소그래피 기법들을 이용하여, 예로서 단계 11-1003에 의해 포토레지스트 내에 동심 격자를 패터닝하고, 단계 11-1005에 의해 ARC 층 및 하드 에칭 마스크 내에 레지스트 패턴을 에칭함으로써, 하드 에칭 마스크에 불스아이 패턴을 생성한다. 그 후, 단계 11-1007에 의해, 불스아이 패턴을 에칭, 예를 들어 반응성 이온 에칭 기법들을 이용하여 하부의 SiO₂ 층으로 전사하여 동심 격자를 형성한다. 동심 격자의 두께는 임의의 적합한 두께일 수 있다. 도 11g에 도시된 실시예에서, 에칭 깊이는 약 80nm이다. 단계 11-1009에 의해, 종래의 기법들을 이용하여 레지스트 및 에칭 마스크 잔여물들을 박리하고 동심 격자의 표면을 클리닝한다. 단계 11-1011에 의해, 층(11-1012)의 샘플 우물은 리프트오프 또는 에칭 프로세스들을 이용하여 동심 격자의 상부에 직접 제조될 수 있다. 다른 실시예들에서, 동심 격자와 샘플 우물 사이에 다른 층들이 퇴적될 수 있다.

[0486] 대안적으로, 일부 실시예들에서, 샘플 우물은 동심 격자의 중앙에 배치될 수 있다. 샘플 우물의 이러한 정확한 정렬은 임의의 적합한 방식으로 달성될 수 있다. 도 11h에 도시된 실시예에서, 샘플 우물의 배치는 자기 정렬된 제조 프로세스를 이용하여 달성된다. 제1 단계는 진술한 기법들에 따라 동심 격자를 형성하는 것을 수반할 수 있다. 그러나, 도 11h에서, 단계 11-1101에 의해, Ti 하드 에칭 마스크(11-1114)가 SiO₂ 기판(11-1110)의 상부에 퇴적된다. 단계 11-1103에 의해, 불스아이 패턴은 에칭, 예를 들어 반응성 이온 에칭을 사용하여 Ti 층으로 전사된다. 단계 11-1105에 의해, 레지스트 층(11-1120) 및 반사 방지 코팅 층(ARC)(11-1122)을 Ti 층의 2개의 중심 갭 위에 퇴적하여 그 갭들 및 중심 Ti 기둥을 커버한다. 그 후, 단계 11-1107에 의해, 불스아이 패턴을 종래의 에칭 기법들을 이용하여 SiO₂ 기판으로 전사하여 동심 격자를 형성한다. 단계 11-1109에 의해, Ti 층은 예를 들어 과산화물을 사용하여 등방성 습식 에칭을 이용하여 제거되지만, 중심 Ti 기둥(11-1116)은 제거리에 남겨둔다. 그 후, 종래의 기법들을 이용하여 레지스트 층을 박리한다. 그 후, 동심 격자 및 Ti 기둥의 상부에 금속 샘플 우물 층을 퇴적한다. 마지막으로, 단계 11-1111에 의해, 리프트오프 프로세스를 이용하여 금속 캡핑된 Ti 기둥을 제거하여 동심 격자에 대해 정확하게 중심에 놓인 샘플 우물을 남긴다.

[0487] 샘플 우물의 정확한 정렬은 다양한 다른 방법들로 달성될 수 있다. 도 11i에 도시된 실시예에서, 샘플 우물의 배치는 대안적인 자기 정렬 제조 프로세스를 이용하여 달성된다. 제1 단계는 단계 11-1201에 의해 SiO₂ 동심 격자 기판(11-1210)의 상부에 직접 샘플 우물 층(예로서, Al, Ti)(11-1212)을 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 그 후, 하드 에칭 마스크(11-1214)가 층(11-1212)의 상부에 퇴적될 수 있다. 불스아이 패턴은 단계 11-1203에 의해 종래의 에칭 기법들을 이용하여 층(11-1212)으로 전사된다. 단계 11-1205에 의해, 레지스트 층(11-1220) 및 반사 방지 코팅 층(11-1222)이 샘플 우물이 형성될 위치를 커버하도록 층(11-1212)의 중심 갭 위에 퇴적된다. 그 후, 단계 11-1207에 의해, 동심 격자를 형성하기 위해 종래의 에칭 기법들을 이용하여 불스아이 패턴을 SiO₂ 기판으로 전사한다. 단계 11-1209에 의해, 추가적인 금속층을 층(11-1212)의 상부에 퇴적하여 금속이 SiO₂ 기판(11-1120)의 공동들을 채우고 레지스트 층(11-1214)을 커버하도록 한다. 도 11i에 도시된 실시예에서는, Al이 추가적인 금속층으로서 사용되지만, 포토리소그래피 프로세스와 호환되는 다른 적합한 금속들이 사용될 수 있다. 마지막으로, 단계 11-1211에 의해, 리프트오프 프로세스를 이용하여 금속 캡핑된 레지스트 기둥(11-1230)을 제거하여, 동심 격자에 대해 정확하게 중심에 놓인 나노 개구를 남긴다.

[0488] D. 마이크로 공동 제조 프로세스

[0489] 마이크로 공동은 임의의 적절한 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 공동은 표준 포토리소그래피 프로세스 및 에칭 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 마이크로 공동은 실리콘 질화물을 포함할 수 있다. 제조 프로세스의 제1 단계는 산화막 상에 실리콘 질화물을 퇴적하는 단계를 수반할 수 있다. 실리콘 질화물 층은 패터닝되고 에칭되어 마이크로 공동 구조를 형성할 수 있다. 실리콘 질화물이 에칭된 후, 산화물이 실리콘 질화물 피처 위에 퇴적되고, 예로서 CMP를 통해 편평하게 연마된다. 샘플 우물을 갖는 샘플 우물 층은 마이크로 공동 상부 또는 근처에 제조될 수 있다. 마이크로 공동은 샘플 우물로부터 오프셋될 수 있다. 도 11j은 오프셋 마이크로 공동 구조에 대한 2개의 가능한 제조 설계를 도시한다.

[0490] E. 도파관 격자 커플러 아래의 반사기 층

- [0491] 격자 커플러 아래의 반사기 층은 임의의 적합한 방식으로 형성될 수 있다. 반사기 층은 도파관 내로의 여기 에너지 결합을 향상시키기 위해 도파관 격자 커플러로부터 제어된 거리에 있는 금속층일 수 있다. 예시적인 제조 프로세스는 리소그래피 및/또는 에칭을 사용하여 격자 커플러 위치에서 산화물 층에 리세스를 형성하는 단계를 포함한다. 반사기 재료가 퇴적되어 트렌치를 채운다. 레지스트 층이 반사기 위에 형성되고, 리소그래피 및 에칭을 이용하여 여분의 반사기 재료를 제거한다. 산화물이 도파관 제조를 위한 평면을 형성하기 위해 예로서 PECVD를 통해 반사기 위에 형성된다.
- [0492] F. 여기 필터
- [0493] 여기 필터는 고 굴절률 재료와 저 굴절률 재료의 층을 교대로 형성함으로써 형성될 수 있다. 임의의 적합한 저 굴절률 재료가 사용될 수 있다. 예시적인 저 굴절률 재료는 PVD, PECVD, LPCVD, ALD 및/또는 증발 기술을 사용하여 형성된 실리콘 이산화물을 포함한다. 임의의 적합한 고 굴절률 재료가 사용될 수 있다. 고 굴절률 재료의 예로는 실리콘, 실리콘 질화물, 티타늄 이산화물 및 탄탈 오산화물을 포함한다.
- [0494] G. 배플
- [0495] 도파관으로부터의 여기 광과 같은 표유 광이 센서에 의해 검출되는 것을 차단하고/하거나 흡수하기 위해 센서와 샘플 우물 사이의 픽셀에 배플이 형성될 수 있다. 하나의 기술은 산화물 층의 상승된 섹션 위에 흡수층을 퇴적하고 - 상승된 섹션은 센서를 오버레이함 -, 이어서 CMP를 통해 연마하는 것이다. 다른 기술은 산화물 층 위에 흡수성 박막을 퇴적한 다음, 리소그래피 및 에칭 기술을 사용하여 센서 위의 흡수층에 구멍을 형성하는 것이다.
- [0496] H. 렌즈 제조 프로세스: 굴절 렌즈들
- [0497] 굴절 렌즈 어레이는 샘플 우물로의 여기의 집중 및 샘플 우물로부터의 방출 광의 수집의 여기 및 효율을 개선하기 위해 임의의 적합한 방식으로 생성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 굴절 렌즈 어레이는 렌즈 어레이상의 "데드 존(dead zone)"을 최소화하기 위해 "갭이 없는(gapless)" 어레이일 수 있다. 도 11k에 도시된 실시예에서, 굴절 마이크로렌즈 어레이는 개별 렌즈들 사이에 갭이 없는 것으로 도시되어 있다. 일부 실시예들에서, "갭이 없는" 어레이를 제조하는 것은 두 번의 에칭 단계를 수반할 수 있다. 단계 11-1801에 의해, 제1 에칭은 마이크로렌즈 토포그래피의 깊이를 설정할 수 있다. 단계 11-1803에 의해, 제2 에칭은 제1 에칭에 후속하여 수행되어 하나의 렌즈가 또 다른 렌즈가 시작되는 에지에서 멈추도록 개별 마이크로렌즈들 사이의 평면 갭을 제거할 수 있다. 제1 및 제2 에칭의 합은 초점 거리를 정의한다. 도 11l에 도시된 실시예에서, 제1 HF 에칭 후(1), 제2 HF 에칭 후(2), 마이크로렌즈 어레이가 고굴절률 재료 실리콘 질화물로 코팅된 후(3), 및 고굴절률 재료가 연마되고 평탄화된 후(4)의 마이크로렌즈 어레이의 평면도가 도시되어 있다.
- [0498] 굴절 렌즈 어레이 내의 각각의 굴절 렌즈는 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 예시적인 굴절 렌즈 어레이가 도 11m에 도시되어 있는데, 기관(11-2005)의 상부에 있는 유전체 렌즈 층(11-2003)의 상부에 있는 투명 스페이서 층(11-2001)의 상부에 나노 개구 층(11-2007)이 제조된다. 일부 실시예들에서, 굴절 렌즈는 표준 포토 리소그래피 프로세스들 및 에칭 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 굴절 렌즈를 형성하기 위해 SiO₂ 또는 실리콘 질화물과 같은 임의의 적합한 유전체 재료가 사용될 수 있다. 도 11n에 도시된 실시예에서, 실리콘 질화물이 SiO₂ 기관 토포그래피를 채우기 위해 사용된다. 제조 프로세스의 제1 단계(11-2101)은 SiO₂ 기관(11-2110)의 상부에 직접 하드 에칭 마스크(11-2114)를 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 임의의 적합한 금속이 SiO₂ 층에 대해 사용된 동일한 에칭 프로세스 동안 용해되지 않는 하드 에칭 마스크(11-2114)에 사용될 수 있다. 예를 들어, Cr이 사용되지만, 다른 금속들도 가능하다. 다음 단계는 하드 에칭 마스크(11-2114)의 상부에 포토레지스트 층(11-2120)을 도포하는 것을 수반할 수 있다. 단계 11-2103에 의해, 종래의 포토리소그래피 기법들을 이용하여 하드 에칭 마스크에 원형 패턴을 생성한다. 그 후 원형 패턴은 예를 들어, 반응성 이온 에칭 기법과 같은 종래의 에칭 기법들을 이용하여 하부의 Cr 층으로 전사된다. SiO₂ 층은 하드 에칭 마스크가 아니라 SiO₂를 에칭할 수 있는 임의의 적합한 선택적인 에칭 기법을 이용하여 에칭된다. 예를 들어, HF를 사용하는 등방성 습식 에칭을 이용하여 SiO₂ 층에 오목한 표면을 생성한다. 그 후, 단계 11-2105에 의해, 종래의 에칭 기법들을 이용하여 하드 에칭 마스크(11-2114)를 제거한다. 임의적으로, HF를 사용하는 제2 습식 에칭을 수행하여 렌즈들 사이의 갭들을 제거한다. 단계 11-2107에 의해, 굴절 렌즈를 생성하기 위해, SiO₂ 층의 공동을 실리콘 질화물과 같은 고굴절률 재료층(11-2118)으로 채운다. 마지막으로, 단계 11-2109에 의해, 예를 들어 화학 기계 연마와 같은 종래의 기법들로 렌즈의 상부 표면을 평탄화한다. 단계 11-2111에 의해, 스페이서 층(11-2124)을 층(11-2118)의 상부에 퇴적할 수 있다. 예를 들어, ORMOCER™으로 제조된 스페이서 층을 실리콘 질화물층의 상부

에 스핀 코팅할 수 있다. 대안적으로, SiO₂ 층을 퇴적할 수 있다. 샘플 우물을 굴절 렌즈의 상부에 직접 제조할 수 있다. 다른 실시예들에서, 굴절 렌즈와 샘플 우물 사이에 다른 층들이 퇴적될 수 있다.

[0499] 또한, 각각의 굴절 렌즈는 광학 효율을 더 개선하기 위해 반사 방지층을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 반사 방지층은 렌즈의 하부, 상부, 또는 모든 측면을 코팅할 수 있다. 도 11o에 도시된 실시예에서, 단계 11-1801에 의해 SiO₂ 공동(11-1810)이 에칭되고, 단계 11-1803에 의해 반사 방지 층(11-1822)이 에칭된 공동 상에 퇴적되고, 단계 11-1805에 의해 실리콘 질화물 층(11-1818)이 공동을 채우도록 퇴적된다. 단계 11-1807에 의해 실리콘 질화물 층은 CMP를 통해 연마되고, 단계 11-1809에 의해 연마된 실리콘 질화물 층의 상부에 제2 반사 방지층(11-1826)이 퇴적된다. 도 11r에서 층(11-1824)으로 도시되고 위에 기술된 스페이서 층과 같은, 추가적인 층들이 반사 방지층의 상부에 퇴적될 수 있다. 반사 방지층들은 다음의 파라미터를 가질 수 있다: 굴절률, $n_C = \sqrt{\text{noxide, nnitride}} = \sqrt{1.46 \cdot 1.91} = 1.67$; 1.67 내지 1.75의 굴절률 범위; 및 두께 $t = \lambda / (4 \cdot n_C) = 675 \text{ nm} / (1.670 \cdot 4) = 101.1 \text{ nm}$. 반사 방지층은 임의의 적합한 방식으로 퇴적될 수 있다. 예를 들어, PECVD가 이용될 수 있다. 대안적으로, LPCVD가 이용될 수 있다.

[0500] I. 렌즈 제조 프로세스: 프레넬 렌즈

[0501] 회절 광학 요소(DOE)는 임의의 적합한 형상을 가질 수 있고, CMOS 센서들에 대한 발광의 집중 및 발광 광자들의 소팅을 개선하기 위해 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시예들에서, DOE는 프레넬 렌즈의 섹션을 포함할 수 있다. 도 11p 내지 도 11t에 도시된 바와 같이, DOE는 프레넬 렌즈 중심으로부터 오프셋된 정사각형 섹션으로 특징지어진다. 도 11q에 도시된 바와 같이, DOE는 제1 층(11-2301)이 "작은" 피치들을 포함하고 제2 층(11-2303)이 "큰" 피치들을 포함하는 2개의 단위 셀 층을 포함할 수 있다. 단위 셀 층들은 임의의 적합한 피치를 가질 수 있고, 프레넬 렌즈의 광학 설계에 따라 가변 피치를 더 가질 수 있다. 도 11q의 예에 도시된 바와 같이, 작은 DOE 층은 220nm의 피치를 가지며 큰 DOE 층은 440nm의 피치를 갖는다. 큰 DOE 층은 다중 레벨 회절 광학을 생성하기 위해 작은 DOE 층상에 오버레이될 수 있다(또는 그 반대). 도 11q은 오프셋 프레넬 렌즈(11-2405)의 예를 도시하는데, 큰 기준 마커들이 오프셋 프레넬 렌즈를 둘러싸고 있다. 또한, 오프셋 프레넬 어레이는 센서의 상부에 배치되어 센서로의 발광의 집중 및 스펙트럼 분리를 제공할 수 있다.

[0502] 대안적으로, 나노 개구로의 여기 에너지의 집중 및 나노 개구로부터의 발광의 수집을 개선하기 위해 회절 광학 요소(DOE)가 나노 개구 아래에 내장될 수 있다. 일부 실시예들에서, 나노 개구 아래에 배치된 임베드된 프레넬 렌즈 및 센서 위에 배치된 오프셋 프레넬 렌즈는 가변 주기 및 가변 스텝 크기를 갖는 단층식(tiered) 구조를 가질 수 있다. 다른 실시예들에서, 센서 위에 배치된 오프셋 프레넬 렌즈만이 가변 주기 및 가변 스텝 크기를 가질 수 있다. 이들 회절 렌즈는 표준 포토리소그래피 프로세스들 및 에칭 기법들을 이용하여 제조될 수 있다. 도 11r에 도시된 바와 같이, 회절 렌즈 패턴(11-2501)은 큰 스텝들(큰 패턴) 및 각각의 더 큰 스텝상의 작은 스텝들(작은 패턴)을 갖는 것으로 특징지어지고, 그 스텝들은 둘 다 왼쪽에서 오른쪽으로 볼 때 감소하는 주기를 갖는다. 가변 주기 스텝 형 회절 렌즈에 대한 제조 프로세스는 도 11s에 도시된 바와 같이 먼저 큰 스텝들을 에칭한 후, 작은 스텝들을 에칭하는 것을 수반할 수 있는데, 이는 제2 에칭 동안 큰 스텝들의 모서리를 보호할 수 있다. 대안적인 접근법은 도 11w에 도시된 바와 같이, 평평한 기관상에 먼저 작은 스텝들을 에칭하고, 이어서 큰 스텝들을 에칭하는 것이다. SiO₂ 또는 실리콘 질화물, TiO₂ 또는 Ta2O5와 같은 임의의 적합한 유전체 재료가 회절 렌즈를 위한 필-인 층(fill-in layer) 및 단층식 층을 형성하는 데 사용될 수 있다. 도 11-26에 도시된 실시예에서는, 실리콘 질화물이 필-인 층을 형성하는 데 사용되고 SiO₂가 단층식 층을 형성하는 데 사용된다.

[0503] 단층식 SiO₂ 층의 제조 프로세스의 제1 단계는 SiO₂ 층(11-2210)의 상부에 직접 하드 에칭 마스크(11-2214)를 퇴적하고 이어서 단계 11-2201에 의해 반사 방지층(11-2222)을 퇴적하고 이어서 포토레지스트 층(11-2220)을 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. 임의의 적합한 재료가 하드 에칭 마스크에 사용될 수 있다. 예를 들어, a-Si가 도 11-26에 도시된 하드 에칭 마스크에 사용될 수 있지만, 다른 재료들도 가능하다. 다음 단계는 a-Si 하드 에칭 마스크의 상부에 ARC 및/또는 포토레지스트 층을 도포하는 것을 수반할 수 있다. 종래의 포토리소그래피 기법들을 이용하여 가변 주기 큰 바이너리 패턴을 생성할 수 있다. 패턴들은 예를 들어 반응성 이온 에칭 기법들과 같은 종래의 에칭 기법들을 이용하여 하부의 SiO₂ 층으로 전사된다. 도 11s에 도시된 바와 같이, SiO₂ 층(11-2210)이 단계 11-2203에 의해 에칭된다. SiO₂ 층(11-2210)이 단계 11-2205에 의해 종래의 기술을 이용하여 박리 및 클리닝된다.

- [0504] 큰 회절 렌즈 스텝의 에칭 깊이는 원하는 초점 거리를 달성하는 임의의 적합한 깊이일 수 있다. 도 11s에 도시된 실시예에서, SiO₂ 층 내로의 이 에칭 깊이는 큰 스텝에 대해 약 684nm이다. 그 후 종래의 기법들을 이용하여 레지스트 및 에칭 마스크 잔여물들을 박리하고 SiO₂ 층의 표면을 클리닝한다. 다음 단계는 각각의 큰 스텝상에 작은 스텝들을 에칭하는 것을 수반할 수 있다. 도 11s에 도시된 실시예에서, 각각의 큰 스텝은 4개의 작은 스텝을 포함한다.
- [0505] 그 후, 단계 11-2207에 의해, 제2 Si 하드 에칭 마스크(11-2244)가 패터닝된 SiO₂ 층(11-2310) 상에 퇴적된다. 그 후 ARC 층(11-2342)이 Si 층(11-2610)의 상부에 퇴적되고 이어서 포토레지스트 에칭 마스크 층(11-2640)이 퇴적된다. 단계 11-2209에 의해 제2 가변 주기 작은 바이너리 패턴은 포토레지스트 및/또는 ARC 층으로 전사되고, 프레넬 렌즈를 형성하기 위해 SiO₂ 층(11-2210)이 에칭된다.
- [0506] 대안 실시예에서, 제조 단계들은 도 11s에서 설명된 것과 유사하지만, 큰 스텝 당 2개의 작은 스텝이 에칭되어 총 4개의 스텝이 남는다. 다른 실시예들에서, 임의의 수의 스텝이 사용될 수 있다. 그 후 작은 스텝들이 SiO₂ 층(11-2210)으로 에칭된다. 작은 회절 렌즈 스텝의 두께는 임의의 적합한 두께일 수 있다.
- [0507] 단계 11-2801에 의한 단층식 SiO₂ 층(11-2810)의 생성에 이어서 제조 프로세스의 추가적인 단계들은 도 11t에 도시된 바와 같이, "임베드된 프레넬 렌즈"를 생성하기 위해, 예를 들어, 단계 11-2803에 의해 실리콘 질화물과 같은 임의의 적합한 고굴절률 렌즈 재료(11-2818)로 공동들을 채우고 투명 층(11-2828)을 퇴적하는 것을 수반할 수 있다. "임베드된 프레넬 렌즈"에 사용된 단층식 구조는 오프셋 프레넬 렌즈에 사용된 단층식 구조와 대략 동일하고/하거나 더 작은 크기 피쳐들을 가질 수 있다. 예를 들어, PECVD와 같은 실리콘 질화물을 퇴적하는 임의의 방법이 이용될 수 있다. 임의적으로, 단계 11-2805에 의해, 실리콘 질화물층은 SiO₂ 재료의 상부 스텝이 노출될 때까지 균일하게 연마될 수 있다. 대안적으로, 실리콘 질화물 층(11-2818)은 균일하게 연마되지만 SiO₂ 재료는 노출되지 않는다. 도 11u에 도시된 실시예에서, 단계 11-2901에 의해 단층식 구조(11-2910)가 형성되고, 단계 11-2903에 의해 고 굴절률 재료로(11-2918)로 채워지고, 단계 11-2905에 의해 연마된다. 그 후, 단계 11-2907에 의해, SiO₂의 제2 층(11-2928)이 연마된 실리콘 질화물층(11-2918)의 상부에 PECVD를 통해 퇴적되고 CMP를 통해 연마된다. 일부 실시예들에서, 스페이서 층(11-2928)은 해당 스페이서 층 재료에서 초점 거리와 동일한 두께를 가질 수 있다. 또한, 단계 11-2909에 의해, 다른 적합한 투명 스페이서 층들이 실리콘 질화물층의 상부에 퇴적될 수 있다. 그 후 샘플 우물 층이 투명 스페이서 층 및/또는 추가적인 층들의 상부에 제조될 수 있다.
- [0508] 대안적으로, 도 11v에 도시된 실시예에서, 회절 렌즈를 위한 단층식 층(11-3018)은 실리콘 질화물로 이루어진다. 실리콘 질화물층(11-3018)은 기관(11-3010)의 상부에 임의의 적합한 두께로 퇴적될 수 있으며, 이어서 에칭 마스크(11-3014), ARC 층(11-3022) 및 포토레지스트 층(11-3020)이 퇴적될 수 있다. 도 11v에 도시된 실시예에서, 단계 11-3001에 의해, 실리콘 질화물층은 약 1μm 두께이다. 제조 프로세스들은 SiO₂에서 단층식 가변 주기 회절 렌즈 층을 생성하는 것과 관련하여 전술한 것과 유사할 수 있다. 임의적으로, 단계 11-3003에 의해 상이한 하드 마스크가 실리콘 질화물 단층식 층을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 실리콘 질화물층 단층식 층은 SiO₂ 단층식 층과 대략 동일한 및/또는 유사한 크기 피쳐들을 가질 수 있다. 실리콘 질화물층이 만들어진 후에, 실리콘 질화물층은 임의의 적합한 유전체 재료(11-3028)로 코팅될 수 있다. 도 11-30에 도시된 실시예에서, 단계 11-3005에 의해, 실리콘 질화물층은 투명(예로서, SiO₂) 층(11-3028)으로 코팅된다. SiO₂ 층은 예를 들어, PECVD와 같은 종래의 퇴적 프로세스들을 이용하여 퇴적될 수 있다. 그 후 SiO₂ 층을 연마하여 평탄한 평면 표면을 생성할 수 있다. 그 후 샘플 우물 층이 SiO₂ 층 및/또는 추가적인 층의 상부에 제조될 수 있다.
- [0509] 회절 광학의 특정 피쳐들은 원하는 광학 특성을 갖는 구조를 산출하기 위해 제조 프로세스 동안에 특정 정도의 균일성 및/또는 정확성을 요구할 수 있다. 예를 들어, 크고 작은 스텝들의 에칭 깊이는 특정 정도의 정확성을 요구할 수 있다. 일부 실시예들에서, 초점 스팟 샘플 우물로의 원하는 전력 효율을 달성하기 위해 표적의 50% 또는 10% 내의 에칭 깊이가 요구될 수 있다. 또한, 렌즈 피쳐들의 에칭은 특정 정도의 균일성을 요구할 수 있다. 예를 들어, 원하는 초점 거리를 달성하기 위해서는 5%(또는 50nm) 이내의 에칭 균일성이 요구된다.
- [0510] 전술한 렌즈들 중 임의의 렌즈는 개선된 광학 특성을 생성하기 위해 임의의 적합한 퇴적 및 에칭 프로세스들을

이용하여 제조될 수 있다. 제한이 아닌 예로서, PECVD가 이용될 수 있다. 퇴적 파라미터들은 자기 발광 (autoluminescence)을 감소시키고, 발광의 렌즈 흡수를 감소시키고, 및/또는 높은 굴절률을 생성하기 위해 임의의 적합한 방식으로 조정될 수 있다. 예를 들어, 감소된 자기 발광 및 렌즈 흡수는 실리콘 질화물의 퇴적 동안 실리콘 나노 결정들을 형성할 수 있는 Si-Si 결합의 밀도를 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 입력 가스들 및 그 비율들은 Si-Si 결합 및 실리콘 나노 결정의 밀도를 감소시키도록 수정될 수 있다. 예를 들어, SiH₄ 및 N₂가 사용될 수 있고 그 비율들은 Si 나노 결정의 밀도를 감소시키기 위해 임의의 적합한 방식으로 조정될 수 있다. 다른 실시예들에서, SiH₄ 및 NH₃가 사용될 수 있고 그 비율들은 Si-Si 결합 및 실리콘 나노 결정의 밀도를 감소시키기 위해 임의의 적합한 방식으로 조정될 수 있다. 예를 들어, NH₃ 대 SiH₄의 비율은 적어도 10:1일 수 있다. 또한, PECVD 동안 플라즈마를 제어하는 주파수들을 조정하는 것이 광학 특성을 개선하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 저주파수(예를 들어, 0.5MHz 미만) 대 고주파수(예를 들어, 10MHz 초과) 비율은 적어도 1:1일 수 있다.

[0511] 또한, 전술한 퇴적 파라미터들은 광학 특성을 개선하기 위해 렌즈 굴절률을 조정할 수 있다. 일부 실시예들에서, 실리콘 질화물 렌즈에 대한 굴절률은 $n=1.92$ 보다 작을 수 있으며 적합한 낮은 자기 발광 효과 및/또는 적합한 낮은 흡수 손실을 위해 633nm의 파장과 관련될 수 있다. 전술한 조정된 품질들은 서로 관련이 있거나, 비례하거나, 상관되거나, 연관되거나 및/또는 의존적일 수 있다. 예를 들어, $n=1.92$ 의 굴절률은 낮은 발광 및 낮은 흡수 손실을 나타내며, 이는 실리콘 질화물로 만들어진 렌즈에 대한 Si-Si 결합 및 실리콘 나노 결정의 저밀도와 관련된다.

[0512] 본 출원의 다양한 양태들이 단독으로, 조합하여, 또는 이상에 기술한 실시예에서 구체적으로 논의되지 않은 각종의 구성으로 사용될 수 있으며, 따라서 그의 응용이 이상의 설명에 기술되고 첨부 도면들에 제시된 구성요소의 상세 및 구성으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 일 실시예에 설명된 양태들은 다른 실시예들에 설명된 양태들과 임의의 방식으로 결합될 수 있다.

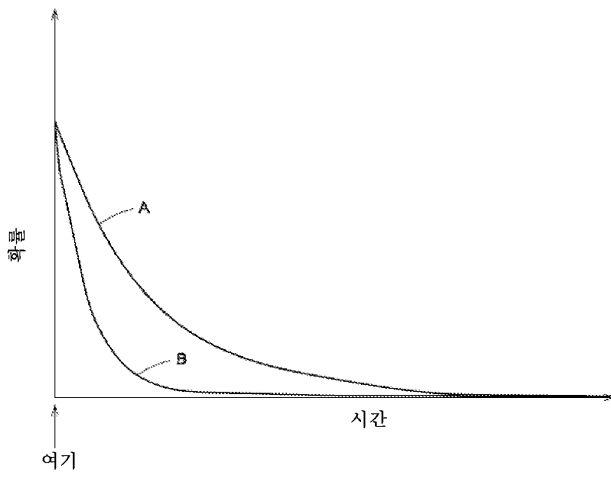
[0513] 또한, 본 발명은 방법으로서 구체화될 수 있고, 그에 대한 적어도 하나의 예가 제공되었다. 이 방법의 일부로서 수행되는 단계들은 임의의 적합한 방식으로 순서화될 수 있다. 그에 따라, 단계들이 예시된 것과 상이한 순서로 수행되는 실시예가 구성될 수 있으며, 이는, 비록 예시적인 실시예들에서는 순차적인 단계들로서 나타내어져 있을지라도, 일부 단계들을 동시에 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0514] 청구항 요소를 수식하기 위해 청구항들에서 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어들을 이용하는 것은 그 자체로 하나의 청구항 요소의 다른 청구항 요소에 대한 임의의 우선순위, 우선권 또는 순서, 또는 방법의 단계들이 수행되는 시간 순서를 내포하지는 않으며, 청구항 요소들을 구별하기 위해 특정 명칭을 갖는 하나의 청구항 요소를 (서수 용어의 사용이 없다면) 동일한 명칭을 갖는 다른 요소와 구별하는 표지들로서 단지 이용된다.

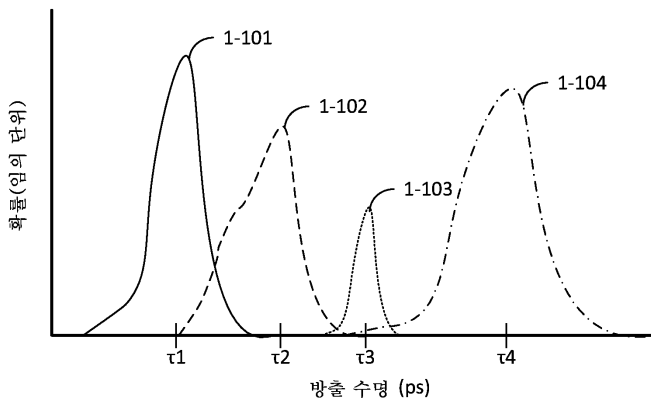
[0515] 또한, 본 명세서에서 사용되는 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며, 제한적으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서에서 "포함하는", "구비하는", 또는 "갖는", "내포하는", "수반하는" 및 이들의 변형을 사용하는 것은 그 앞에 열거되는 항목 및 그의 등가물뿐만 아니라 추가적인 항목을 포괄하기 위한 것이다.

도면

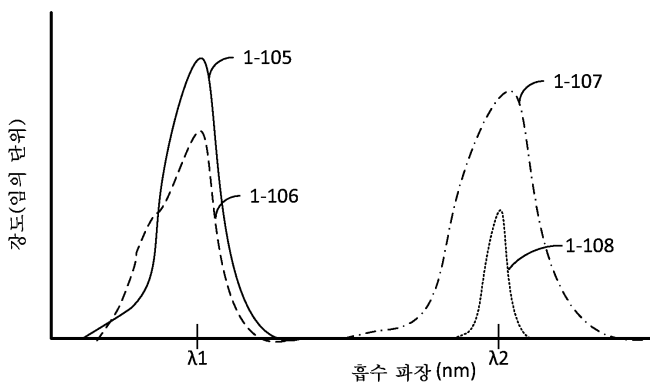
도면1a



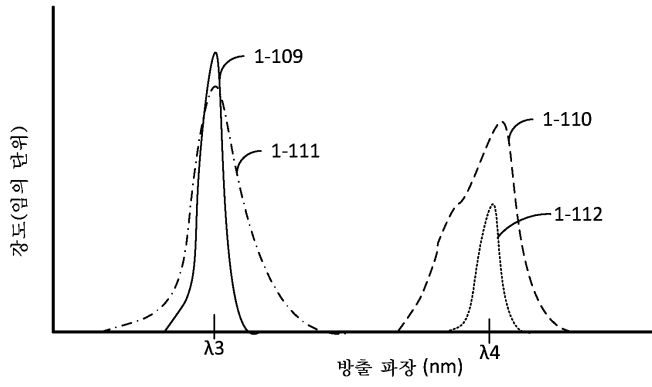
도면1ba



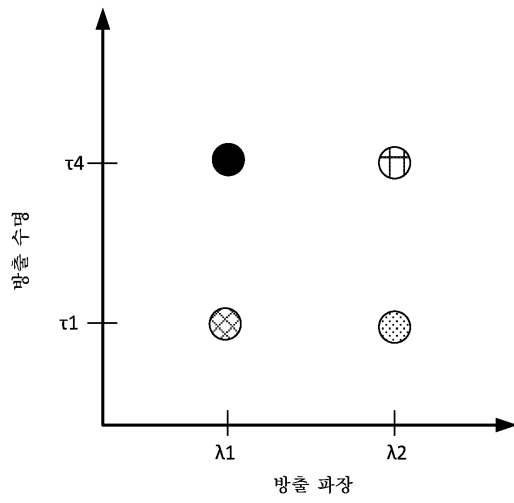
도면1bb



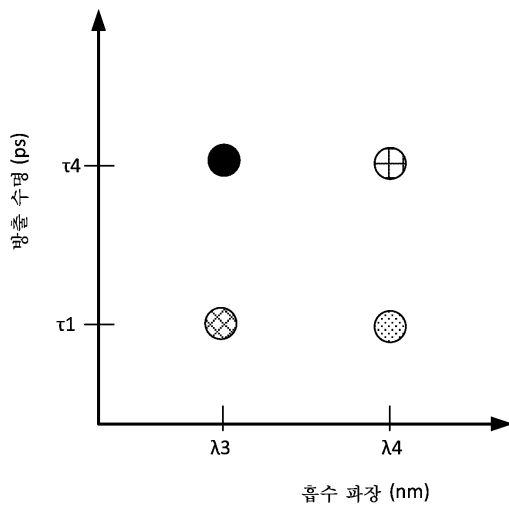
도면1bc



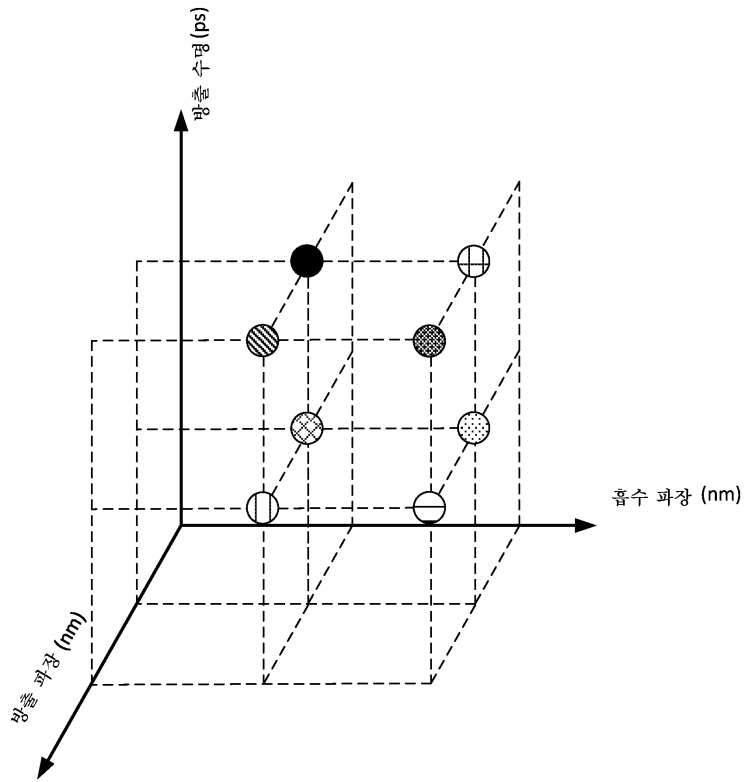
도면1ca



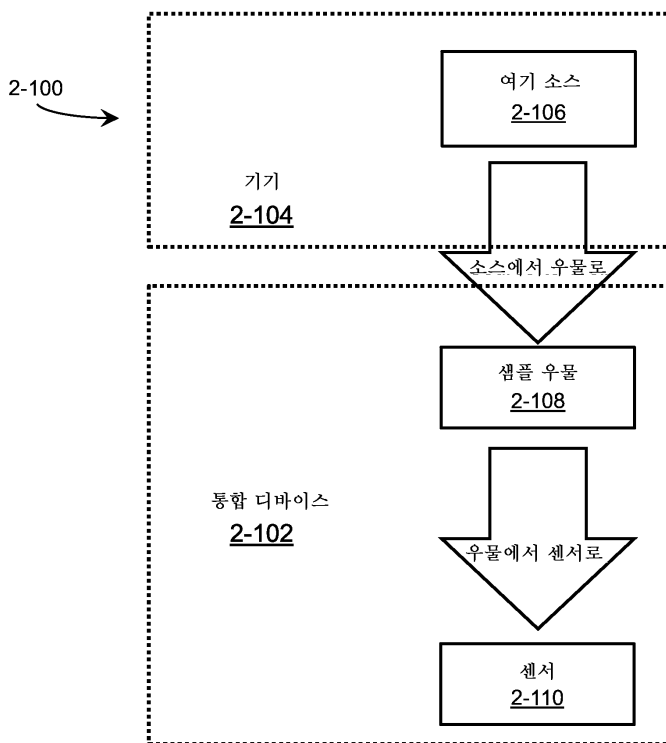
도면1cb



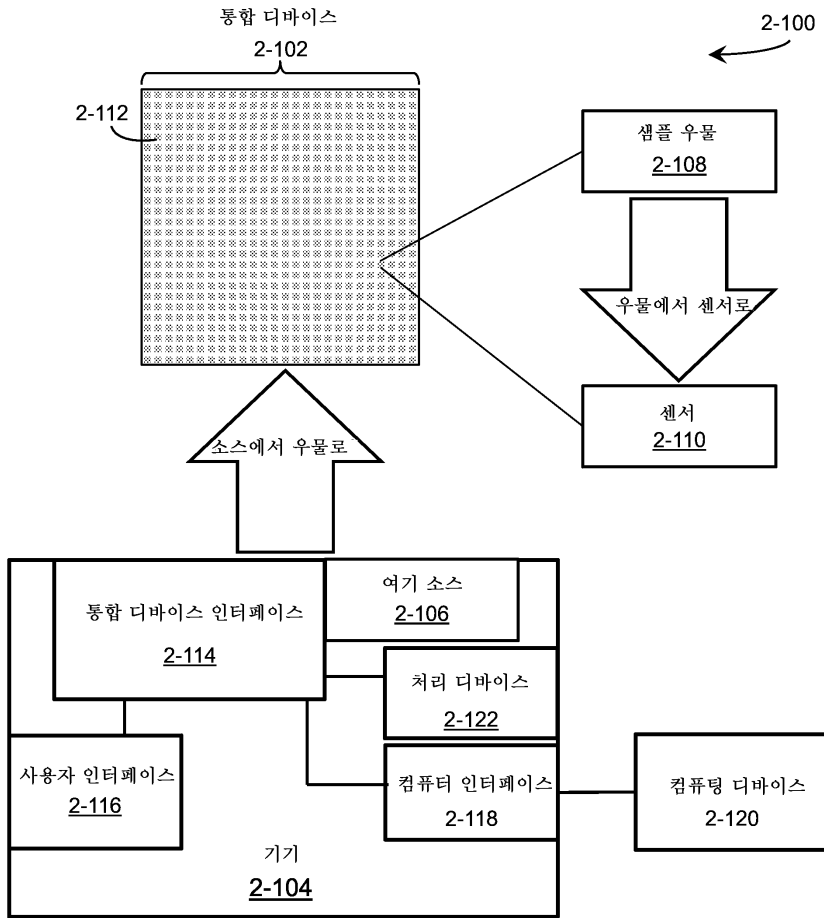
도면1d



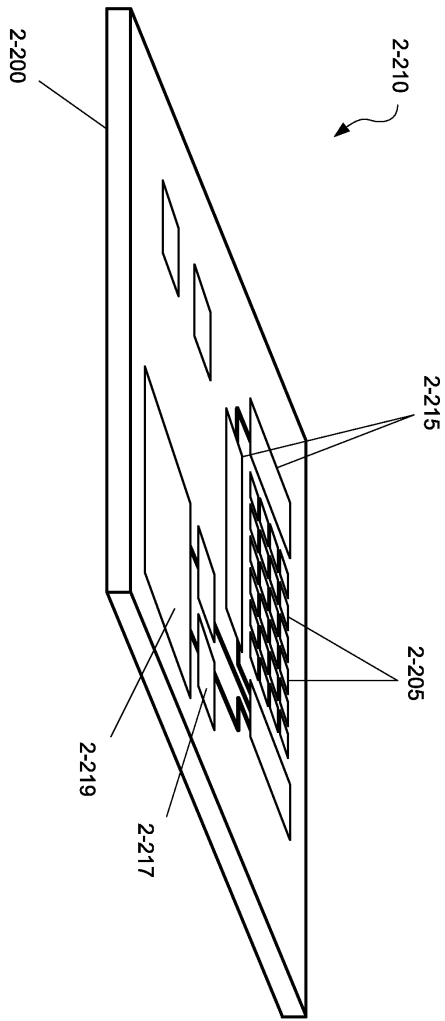
도면2aa



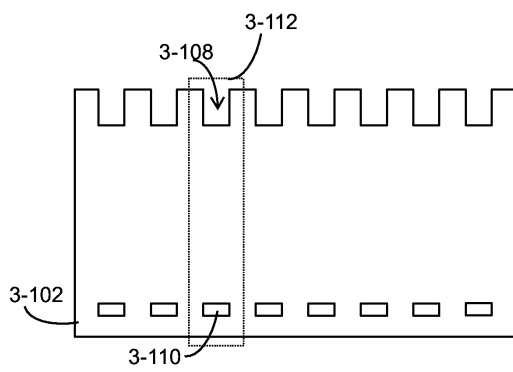
도면2ab



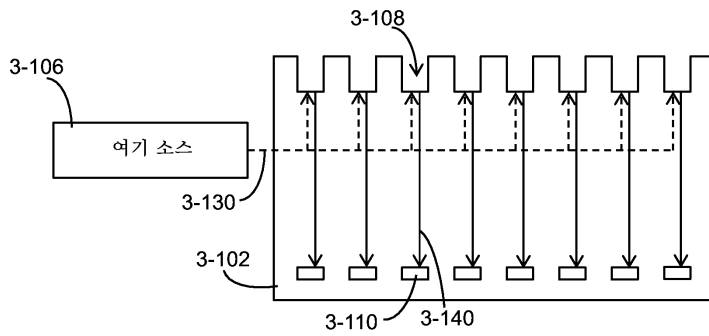
도면2b



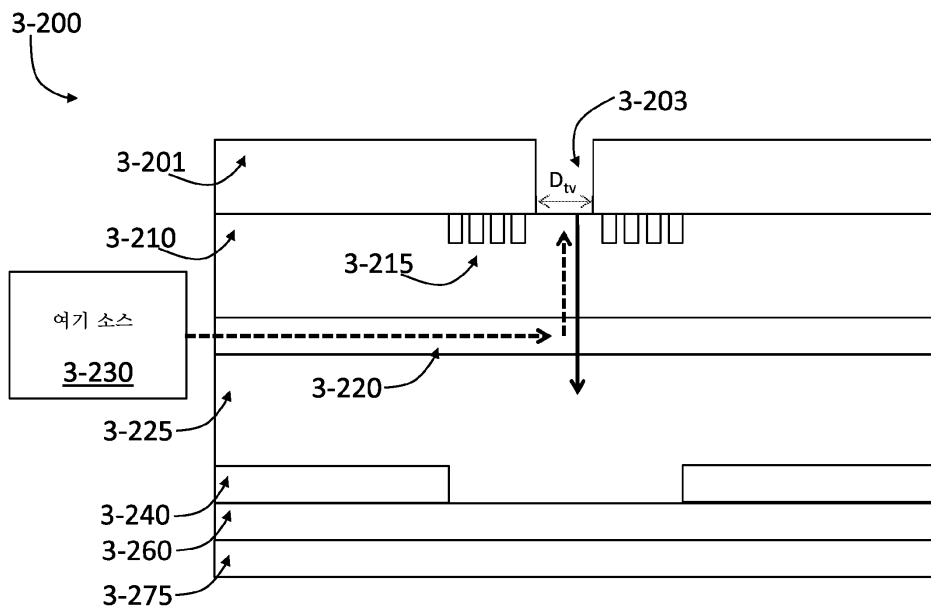
도면3aa



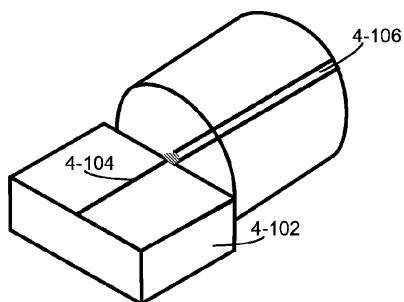
도면3ab



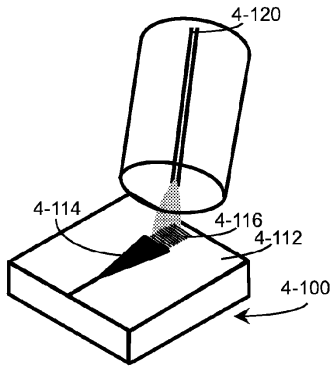
도면3b



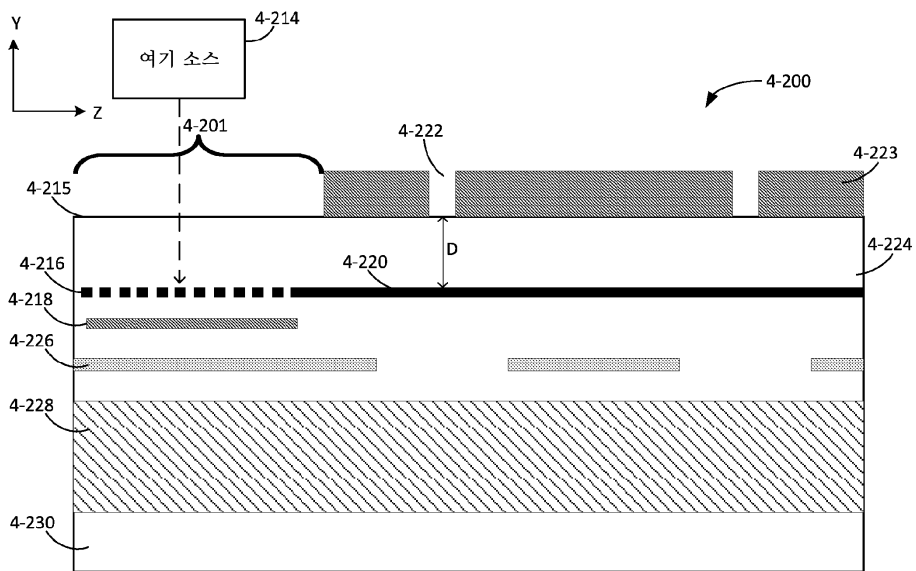
도면4aa



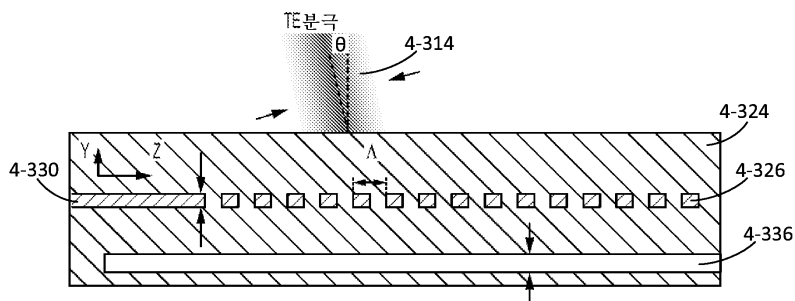
도면4ab



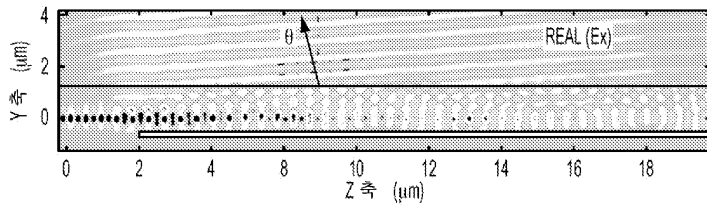
도면4b



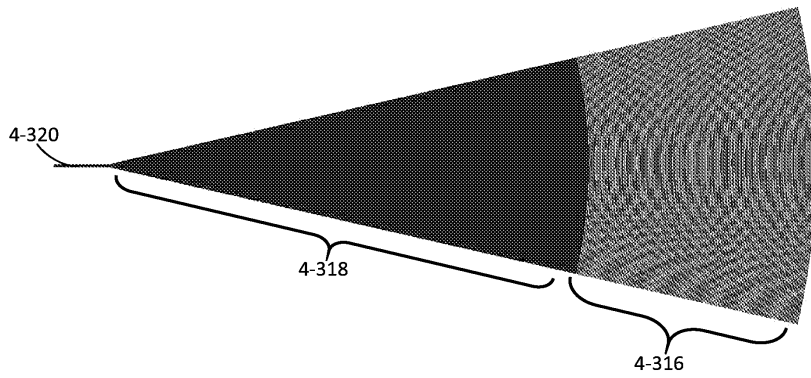
도면4ca



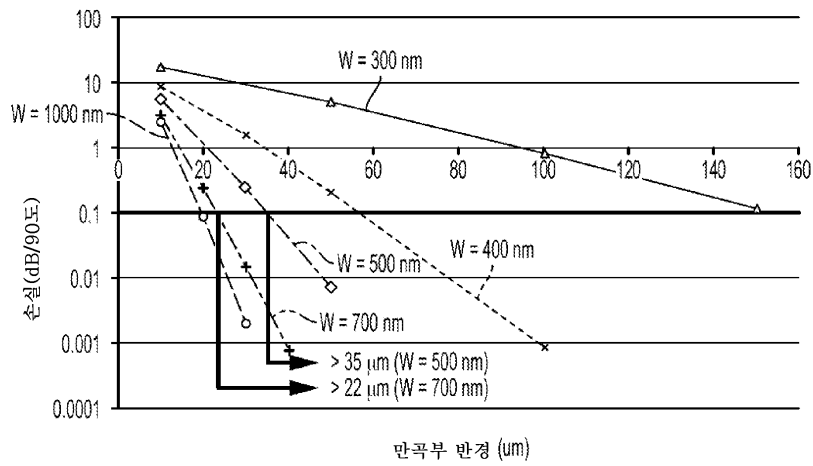
도면4cb



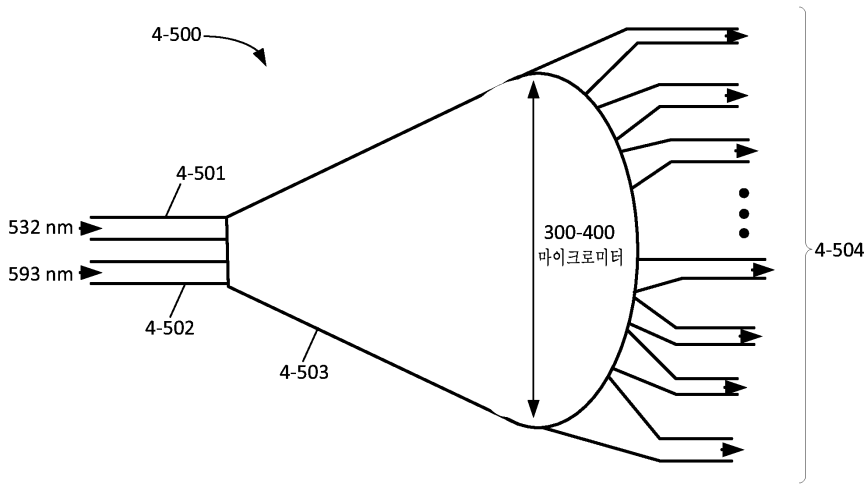
도면4cc



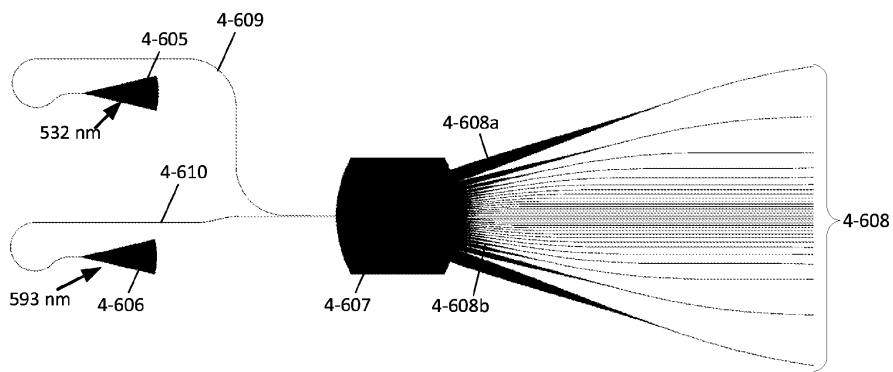
도면4d



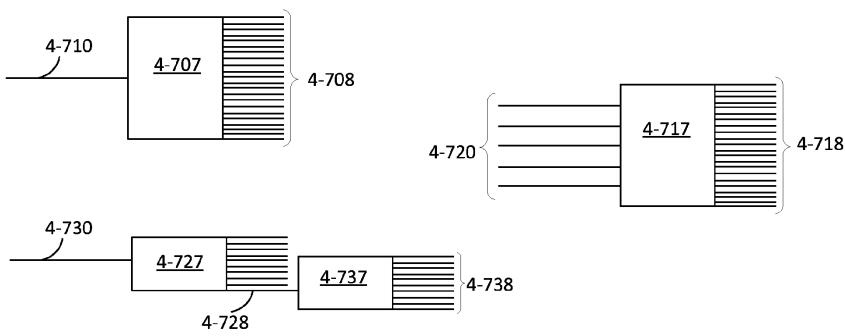
도면4e



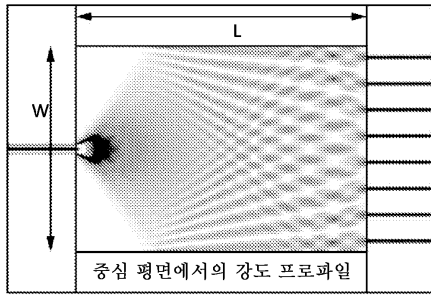
도면4f



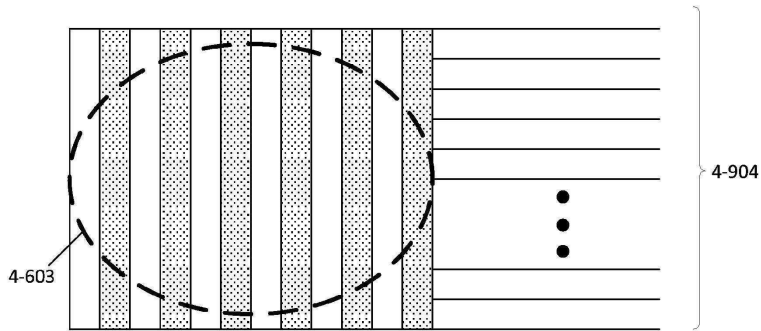
도면4g



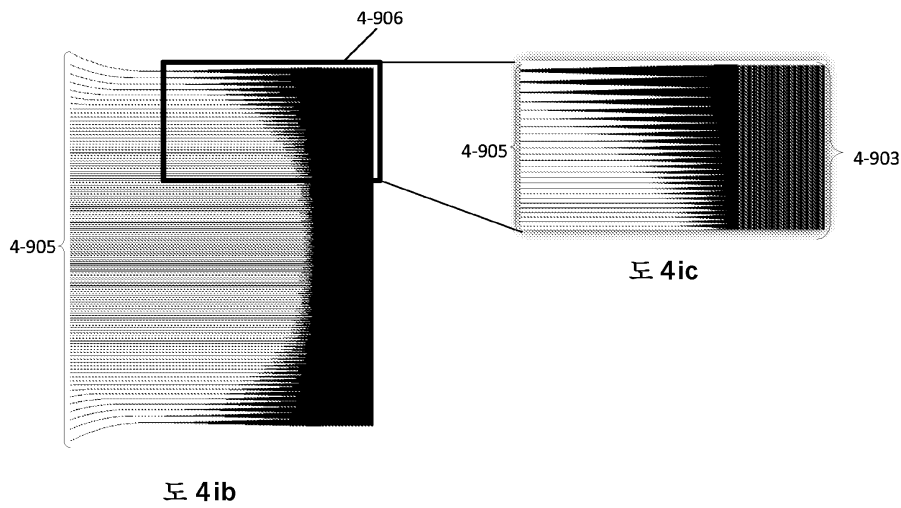
도면4h



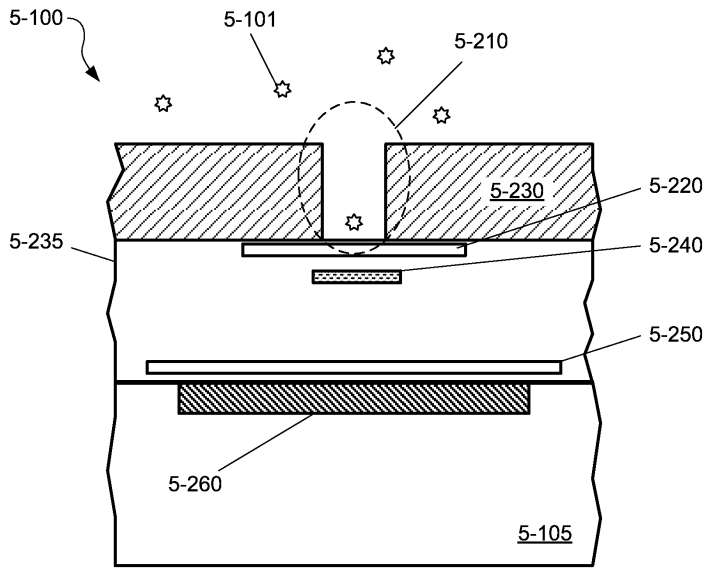
도면4ia



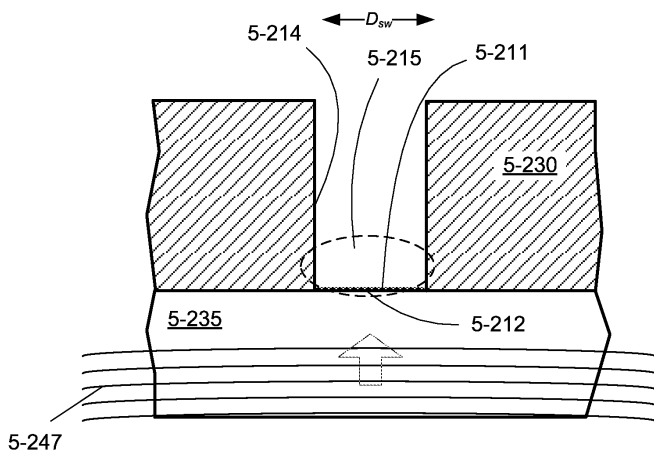
도면4ib



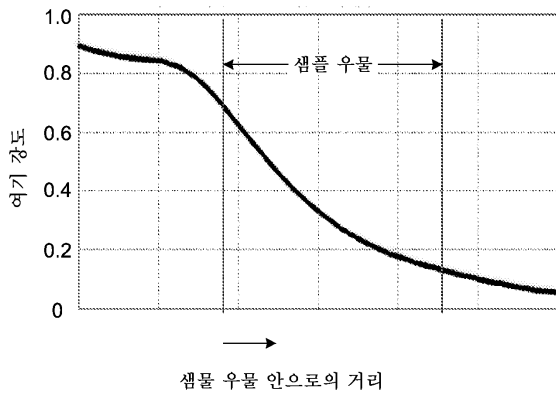
도면5a



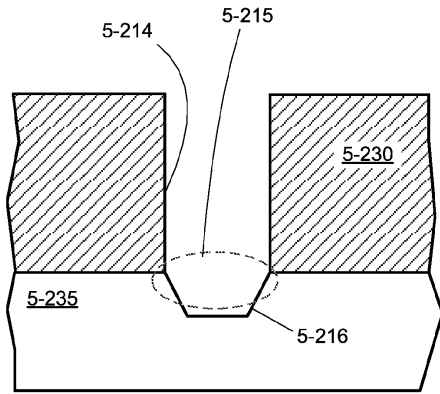
도면5b



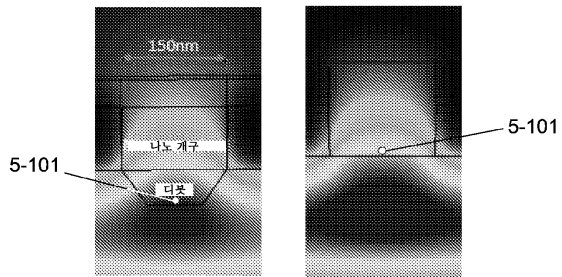
도면5c



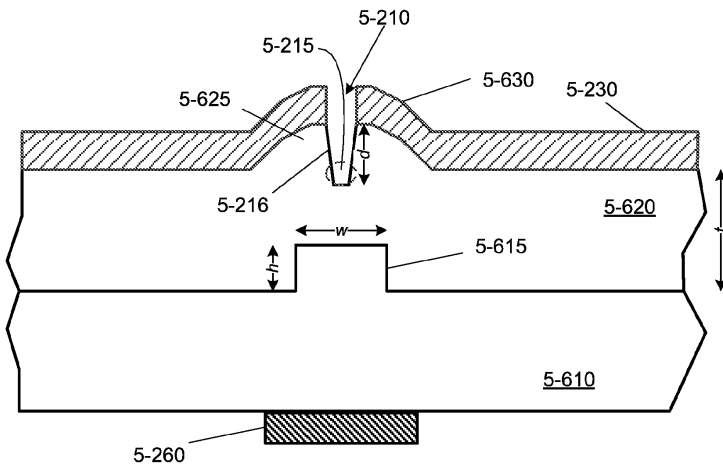
도면5d



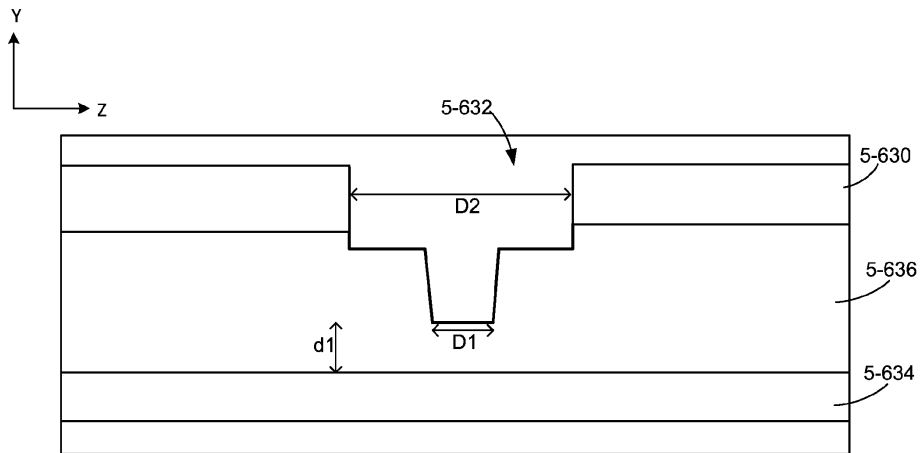
도면5e



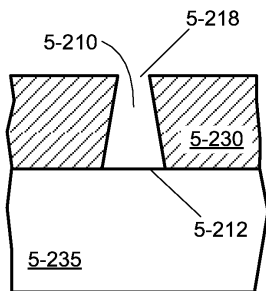
도면5fa



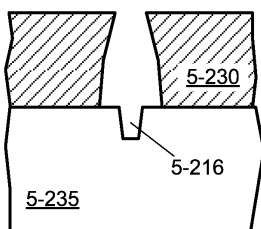
도면5fb



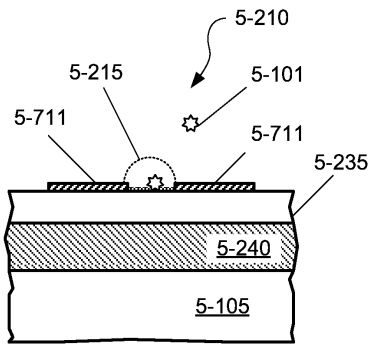
도면5ga



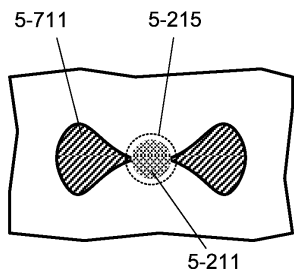
도면5gb



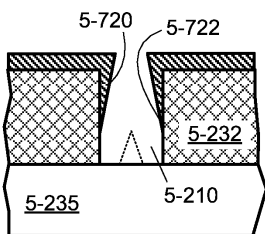
도면5gc



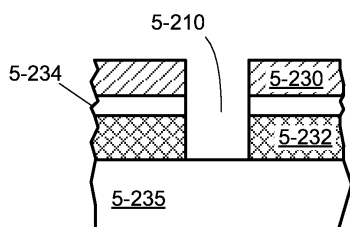
도면5gd



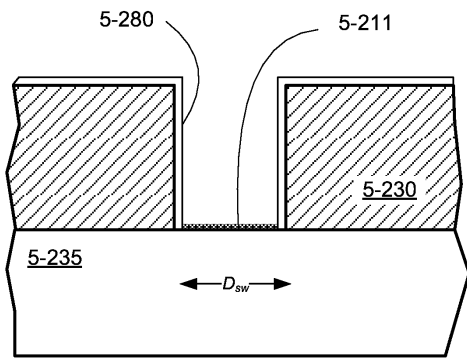
도면5ge



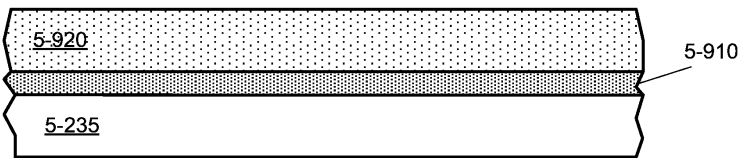
도면5gf



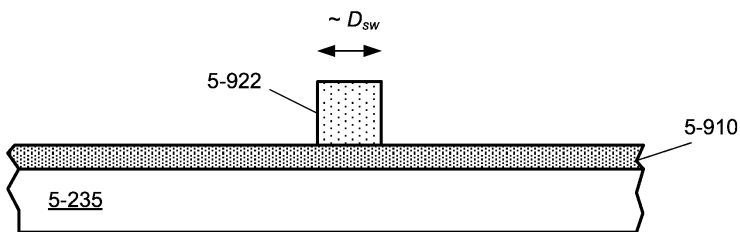
도면5h



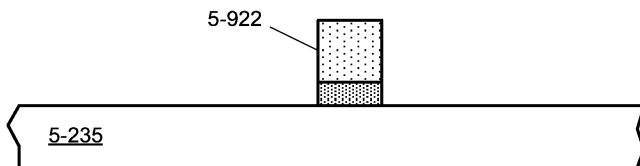
도면5ia



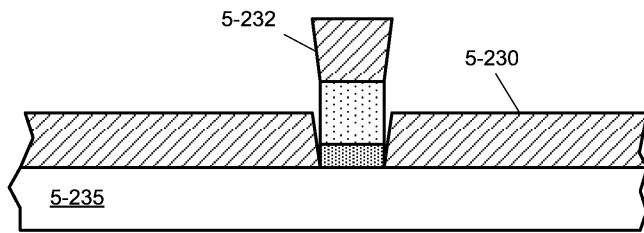
도면5ib



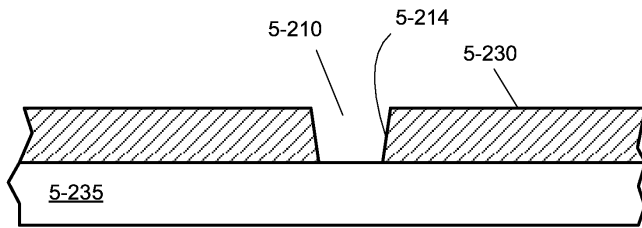
도면5ic



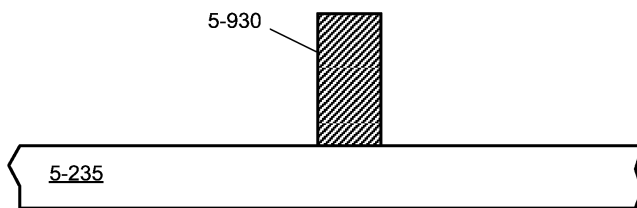
도면5id



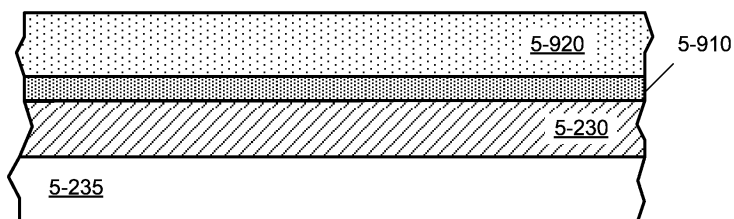
도면5ie



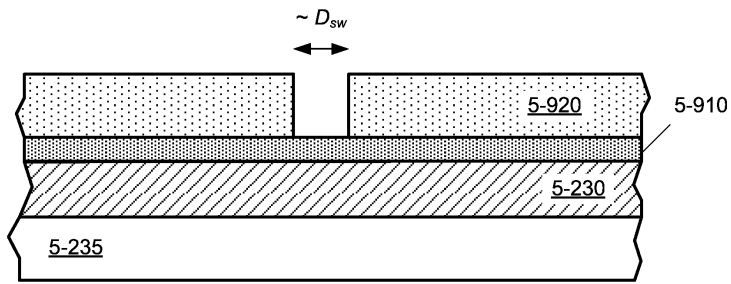
도면5if



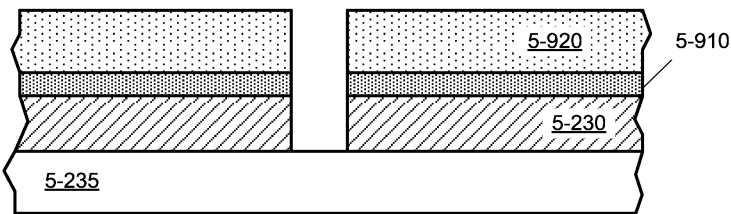
도면5ja



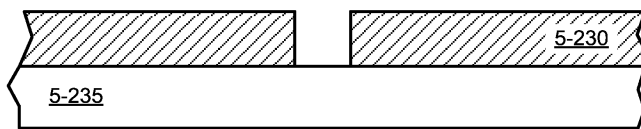
도면5jb



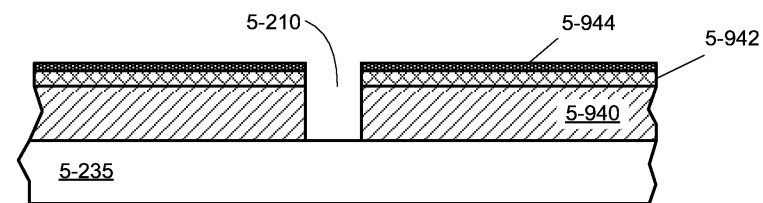
도면5jc



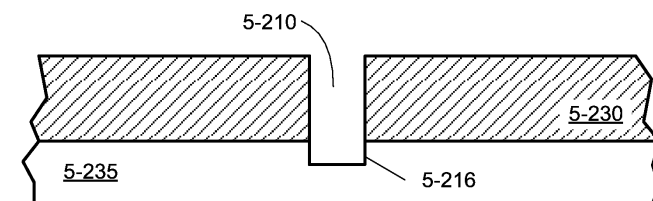
도면5jd



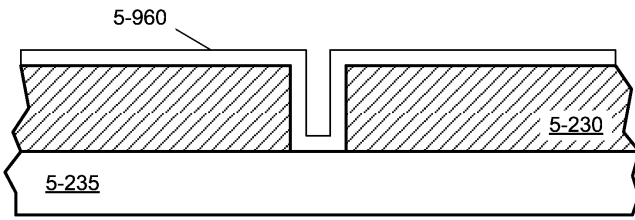
도면5k



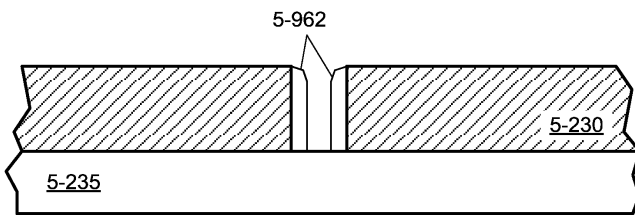
도면5l



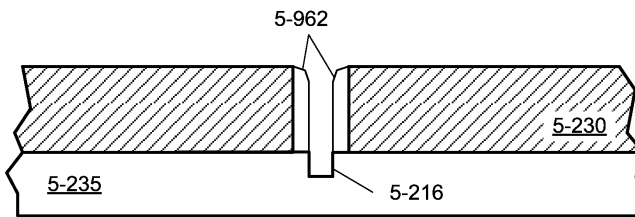
도면5ma



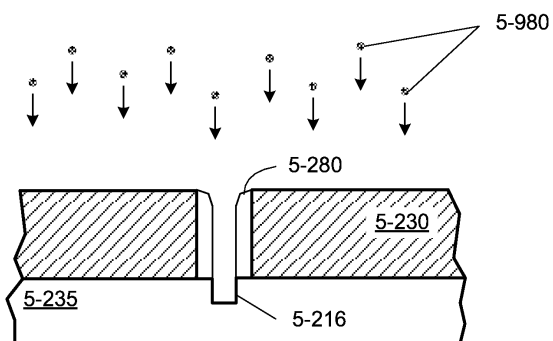
도면5mb



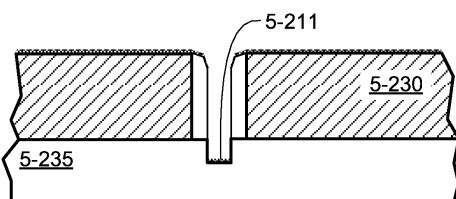
도면5mc



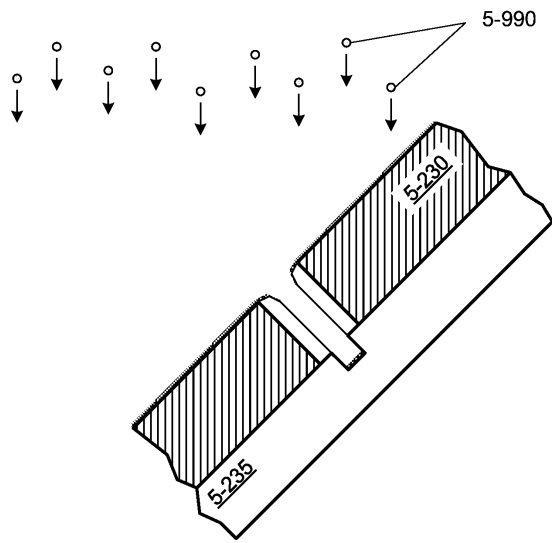
도면5na



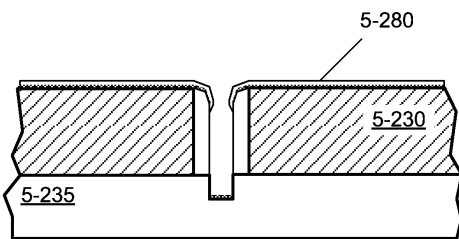
도면5nb



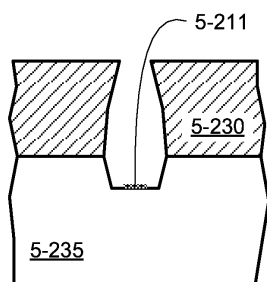
도면5nc



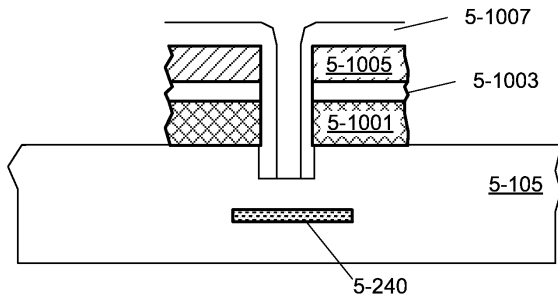
도면5nd



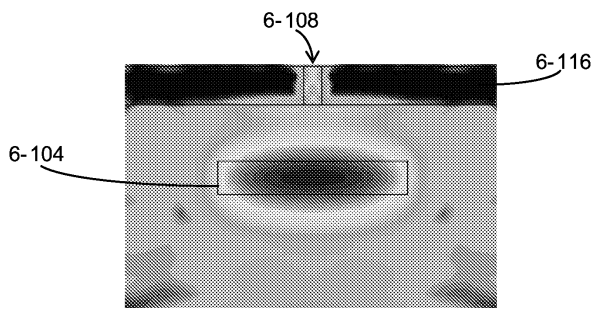
도면5o



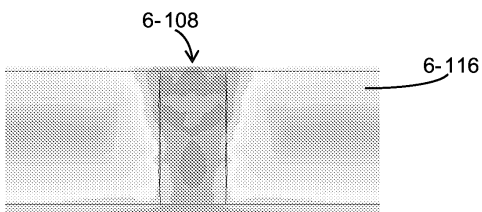
도면5p



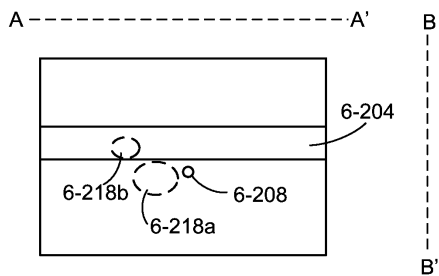
도면6aa



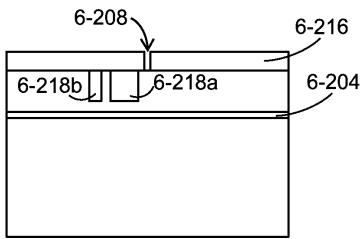
도면6ab



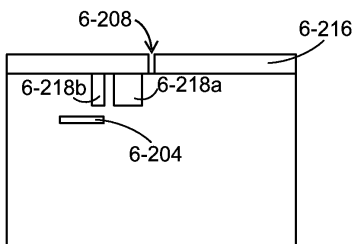
도면6ba



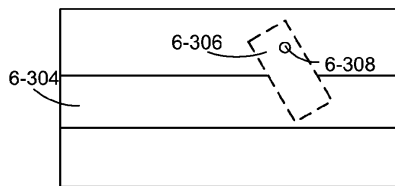
도면6bb



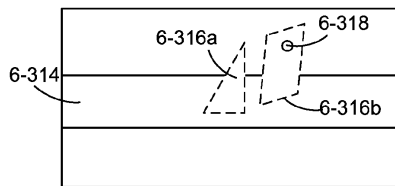
도면6bc



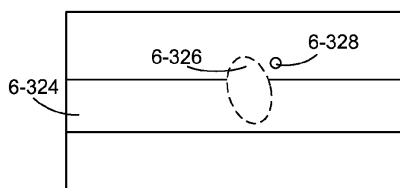
도면6ca



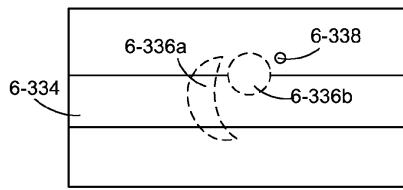
도면6cb



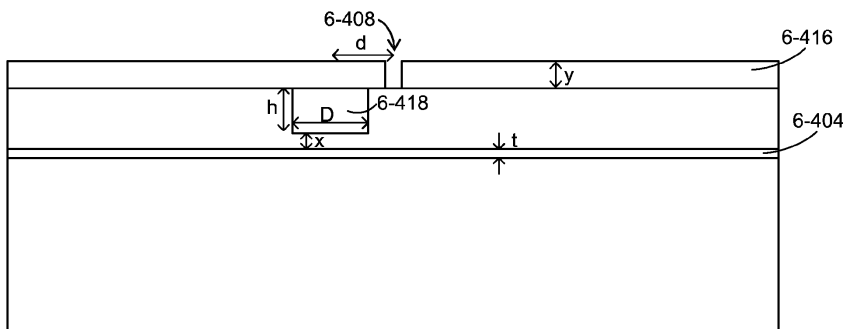
도면6cc



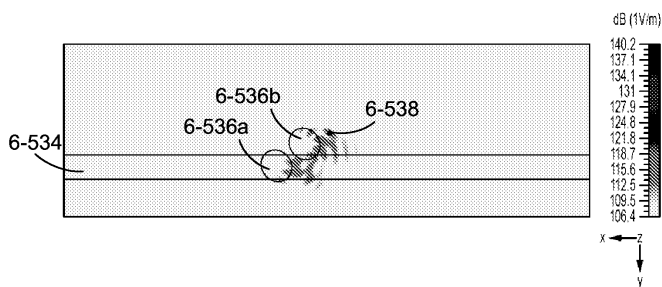
도면6cd



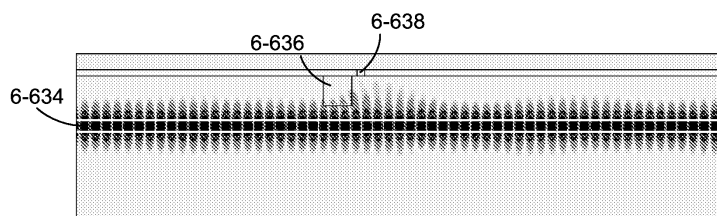
도면6d



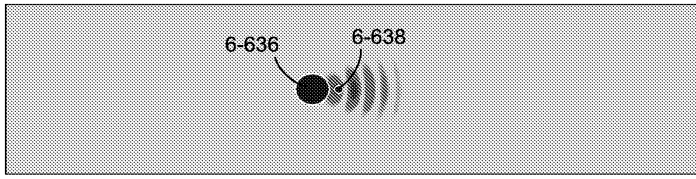
도면6e



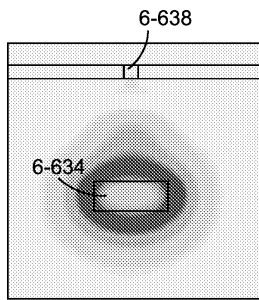
도면6fa



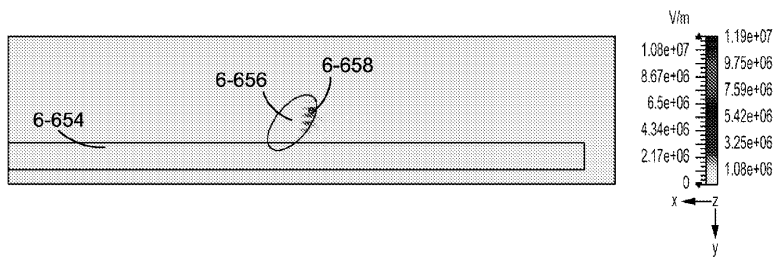
도면6fb



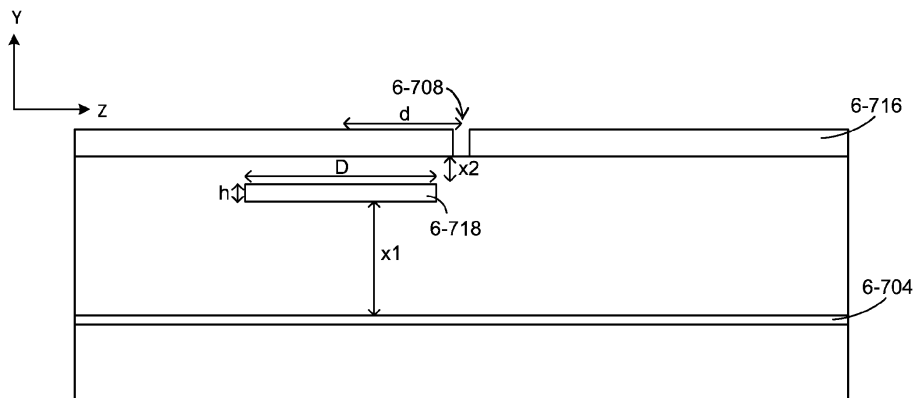
도면6fc



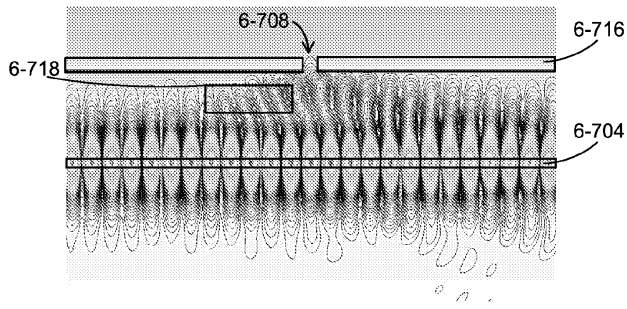
도면6fd



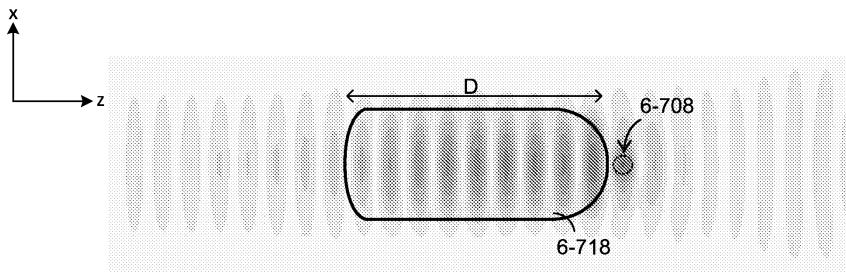
도면6ga



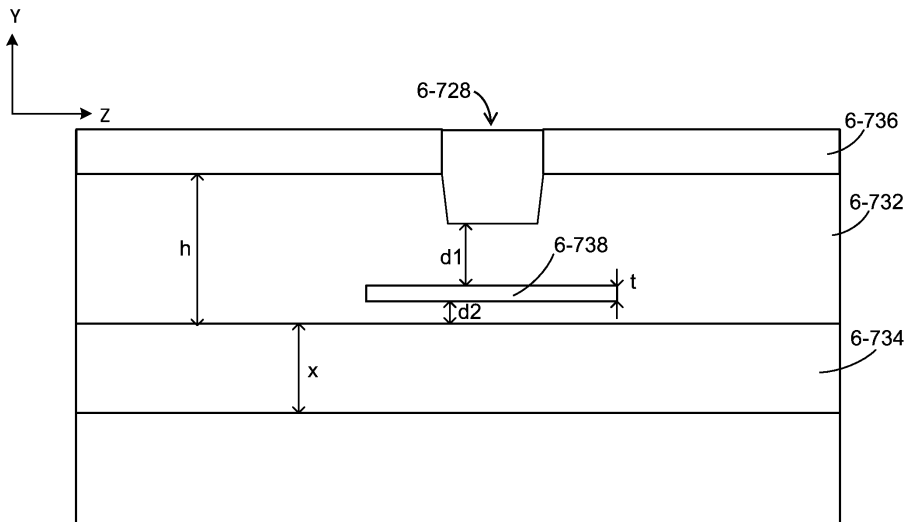
도면6gb



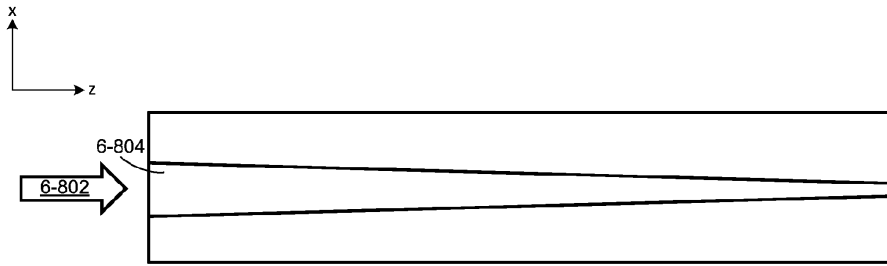
도면6gc



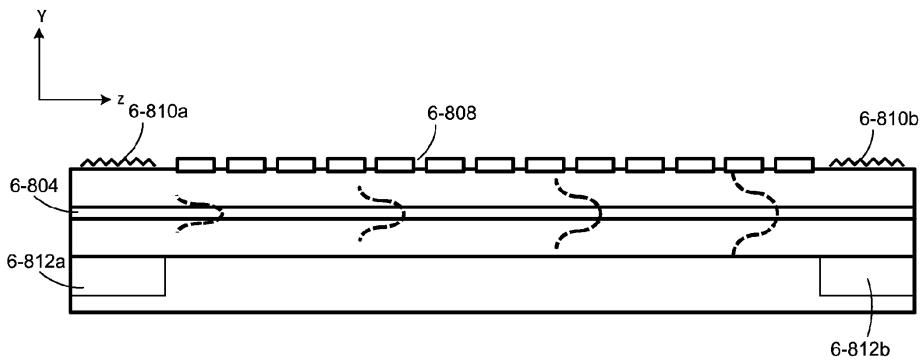
도면6gd



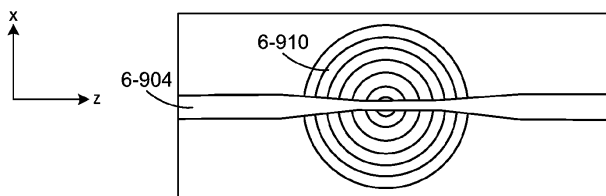
도면6ha



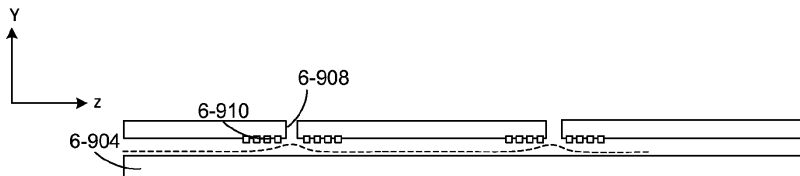
도면6hb



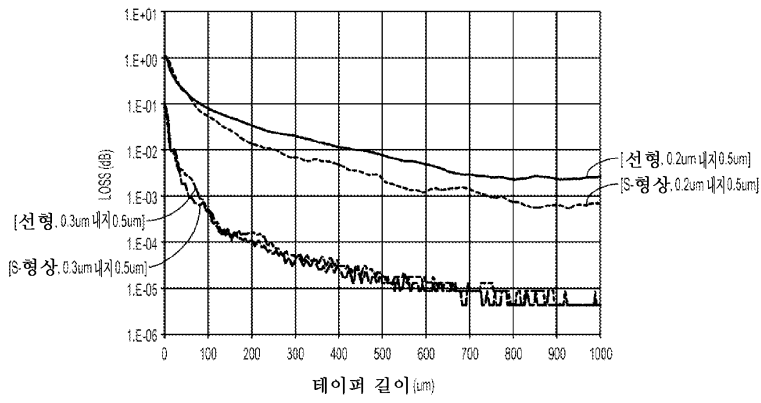
도면6ia



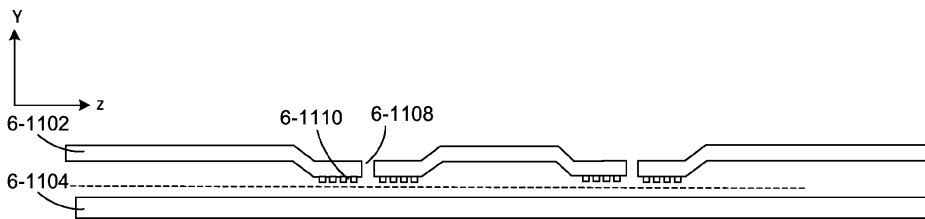
도면6ib



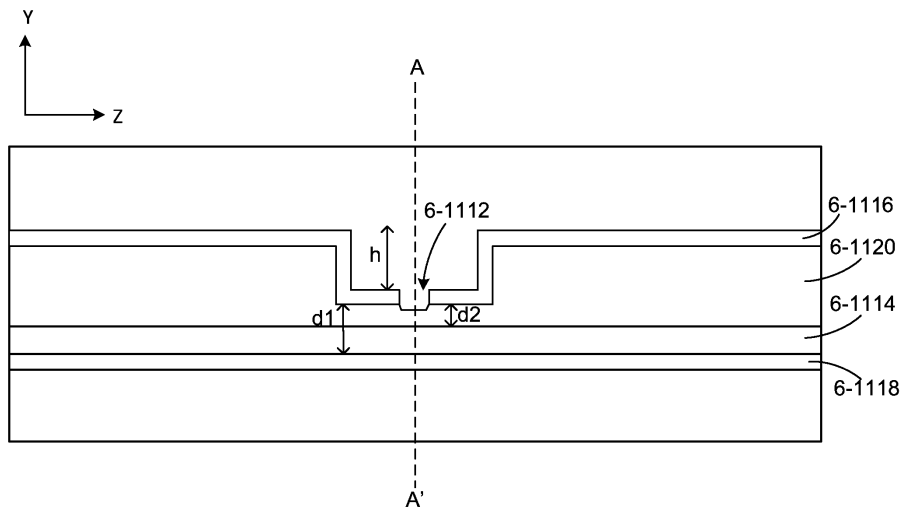
도면6j



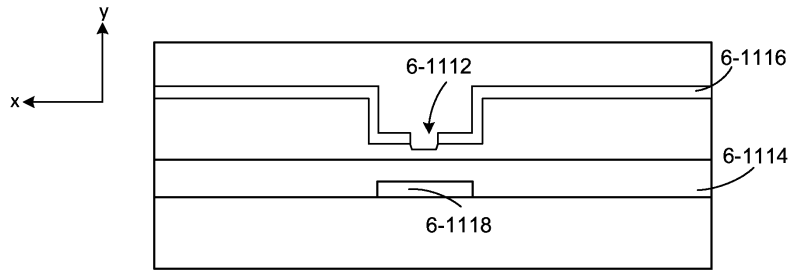
도면6ka



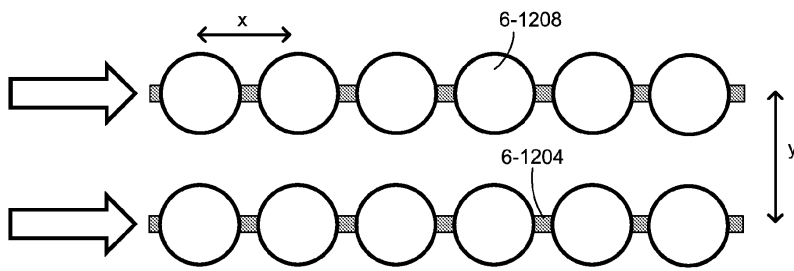
도면6kb



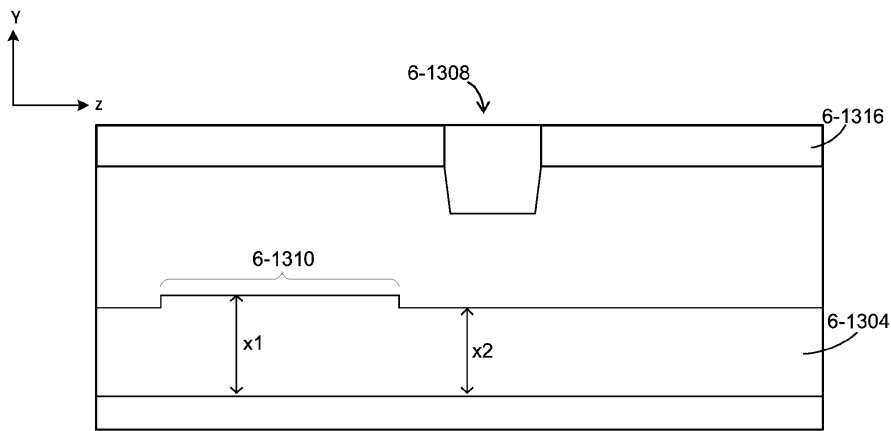
도면6kc



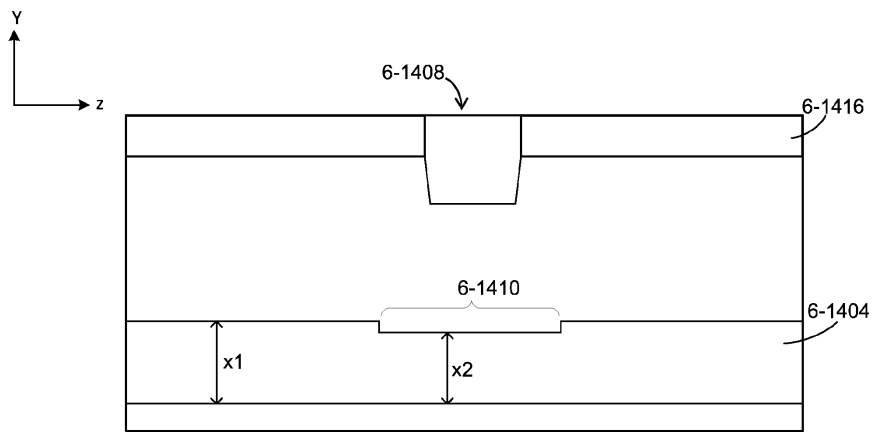
도면6l



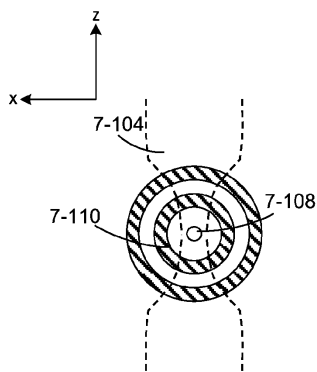
도면6m



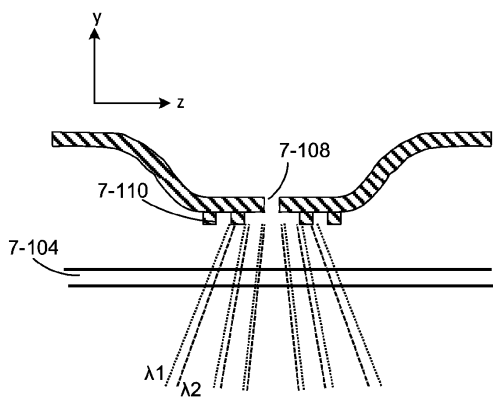
도면6n



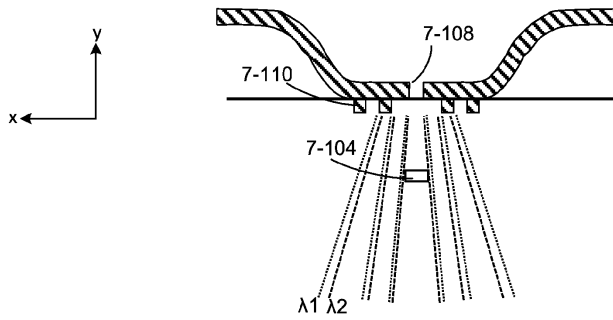
도면7aa



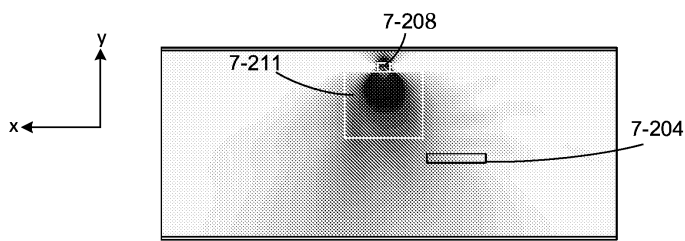
도면7ab



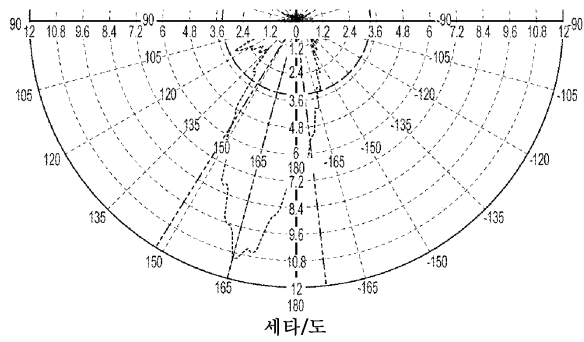
도면7ac



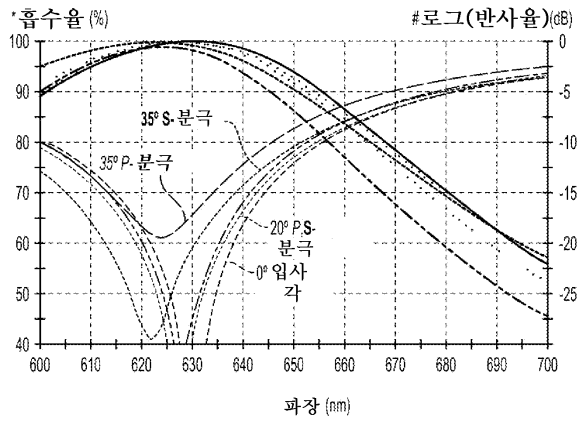
도면7ba



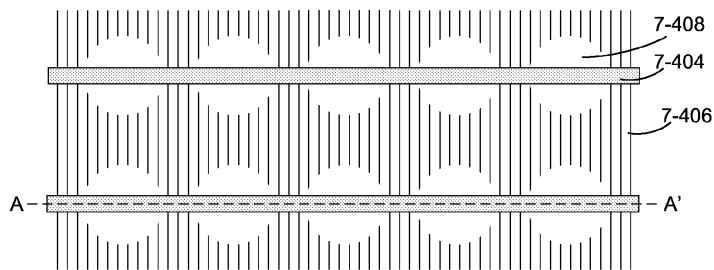
도면7bb



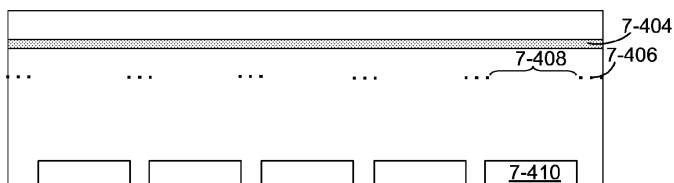
도면7c



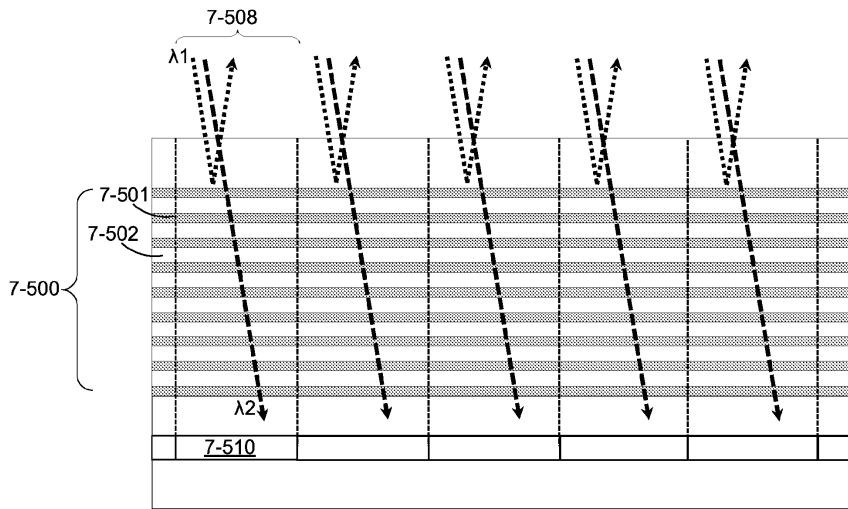
도면7da



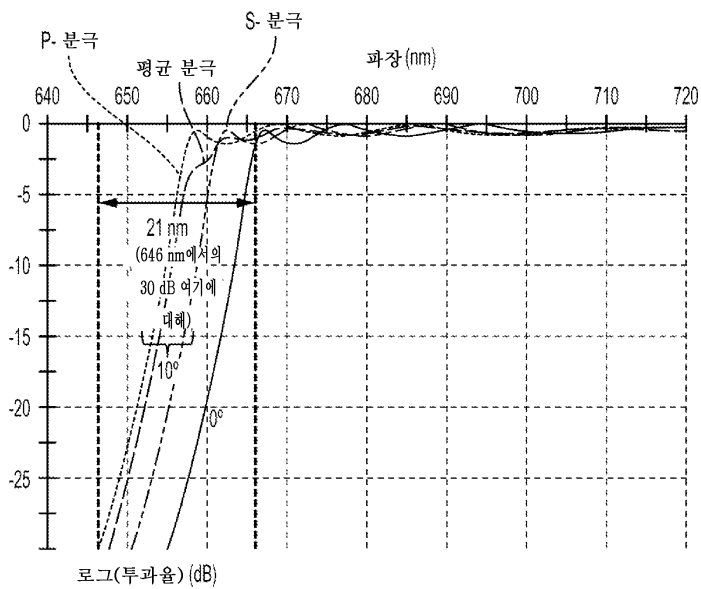
도면7db



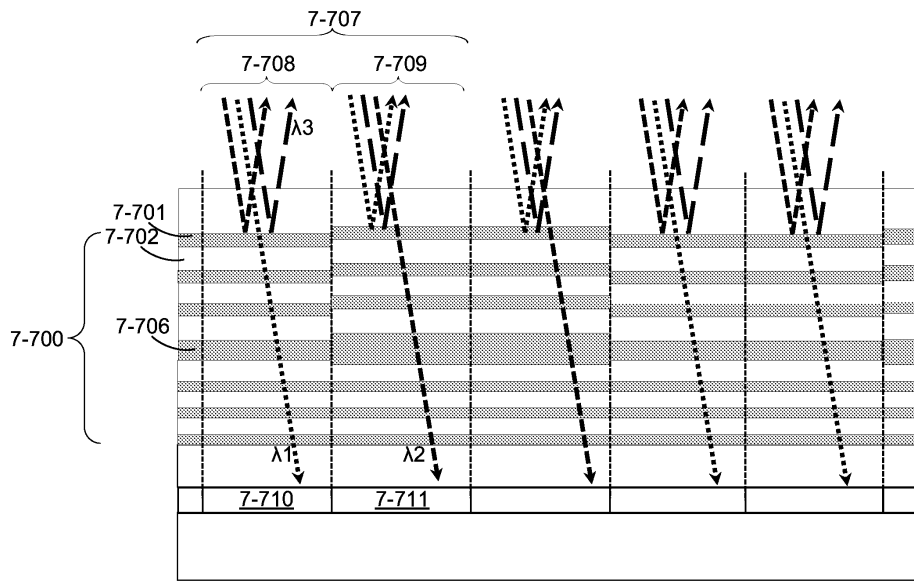
도면7e



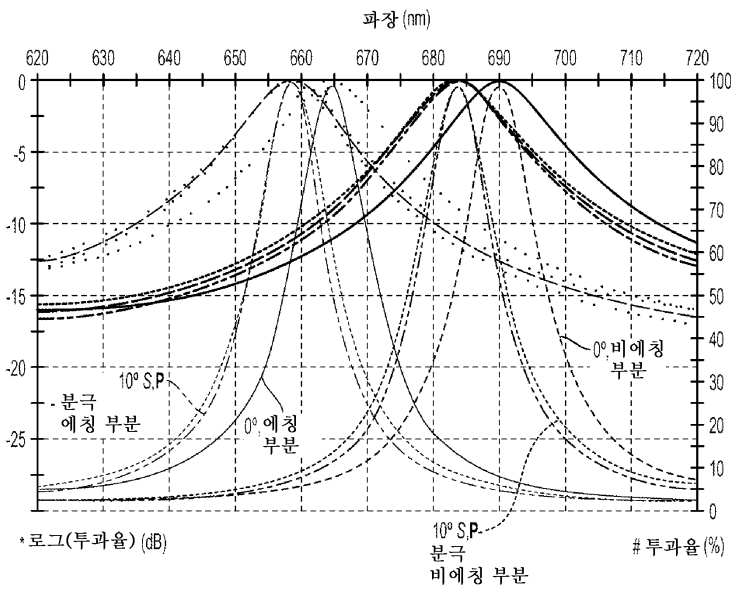
도면7f



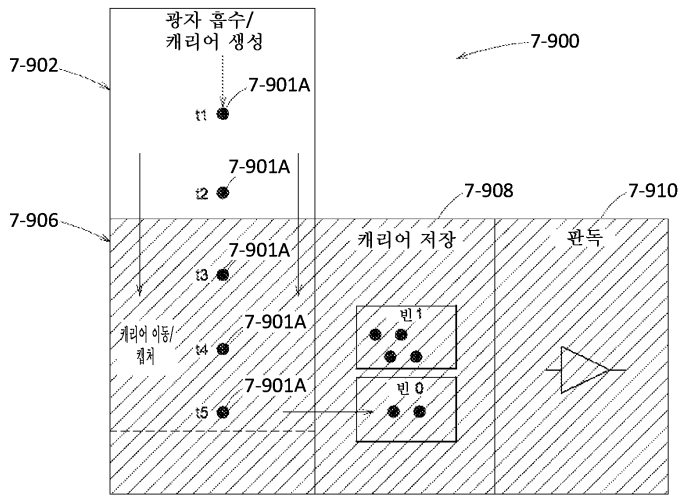
도면7g



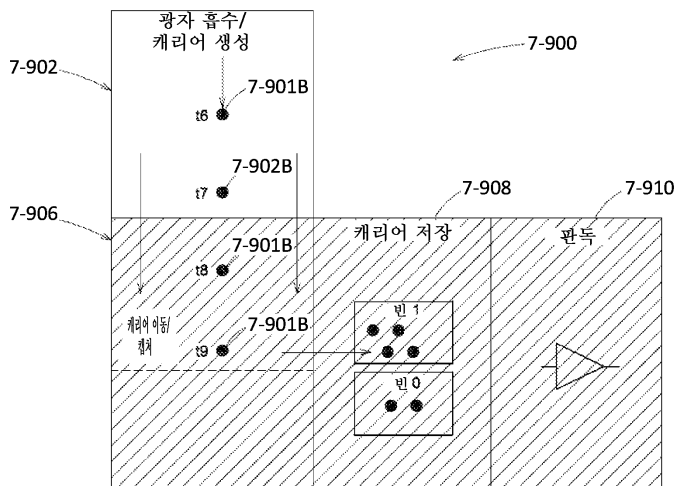
도면7h



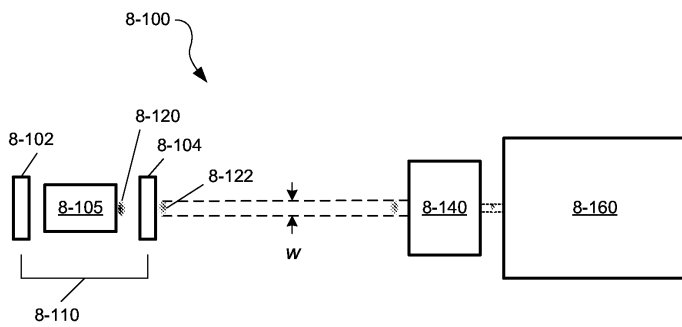
도면7ia



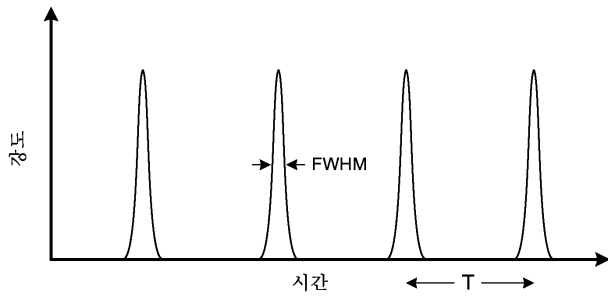
도면7ib



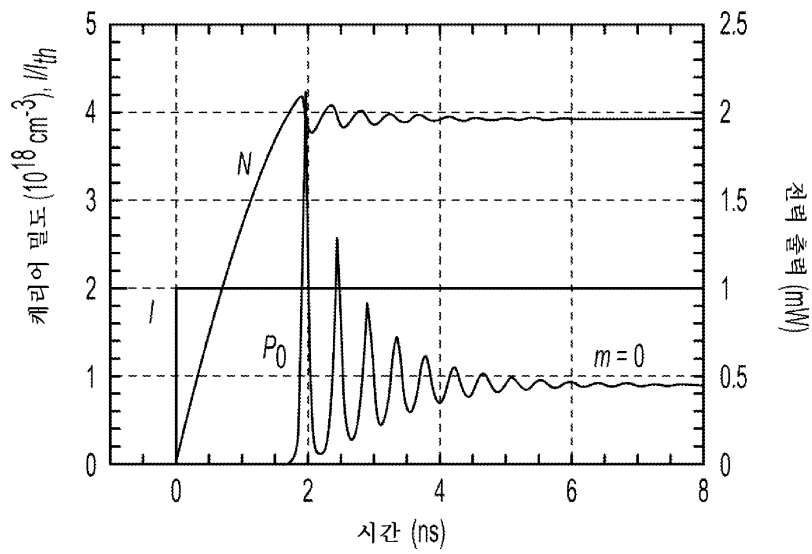
도면8aa



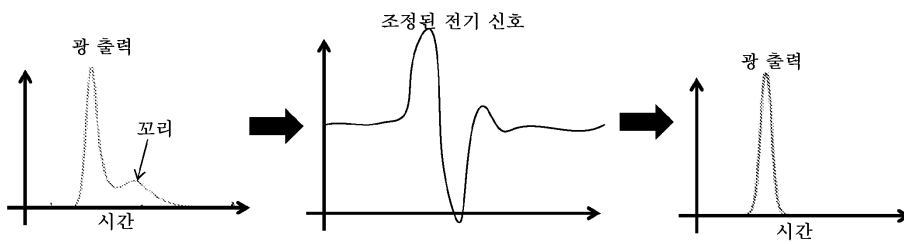
도면8ab



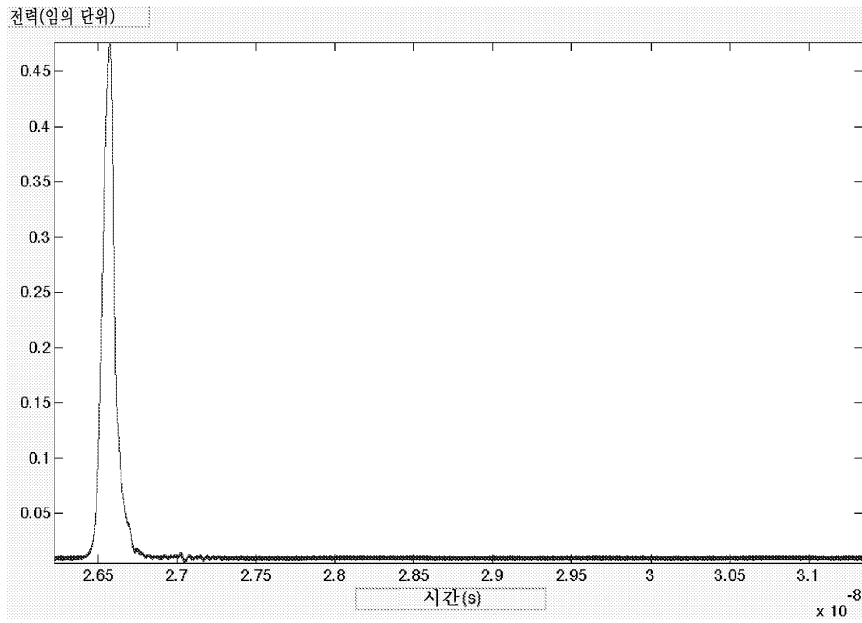
도면8b



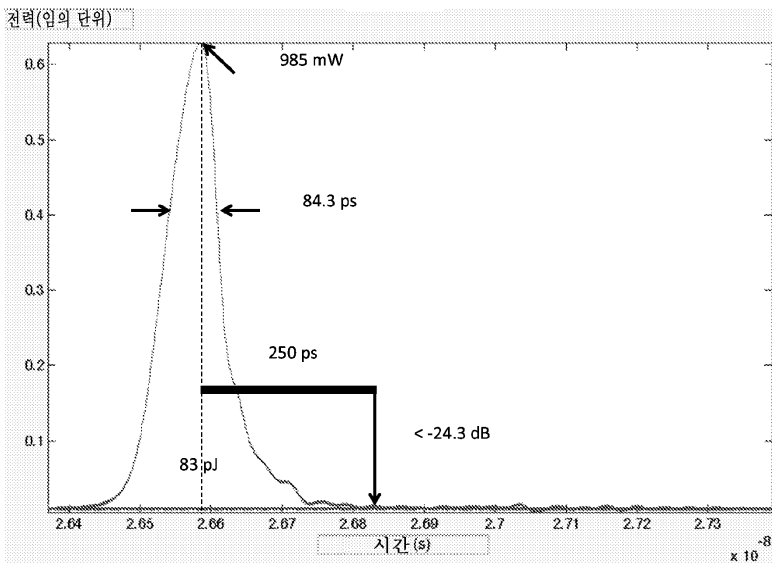
도면8c



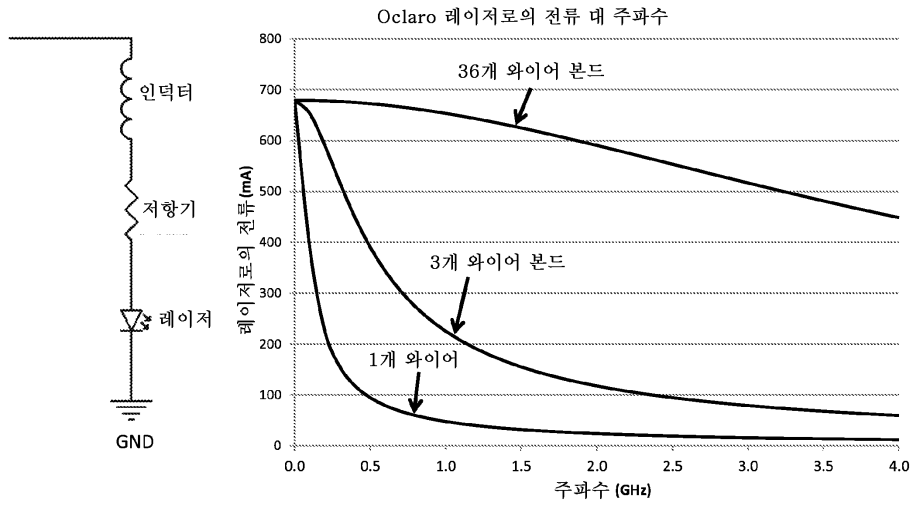
도면8d



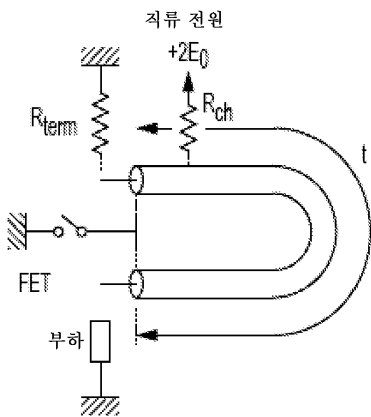
도면8e



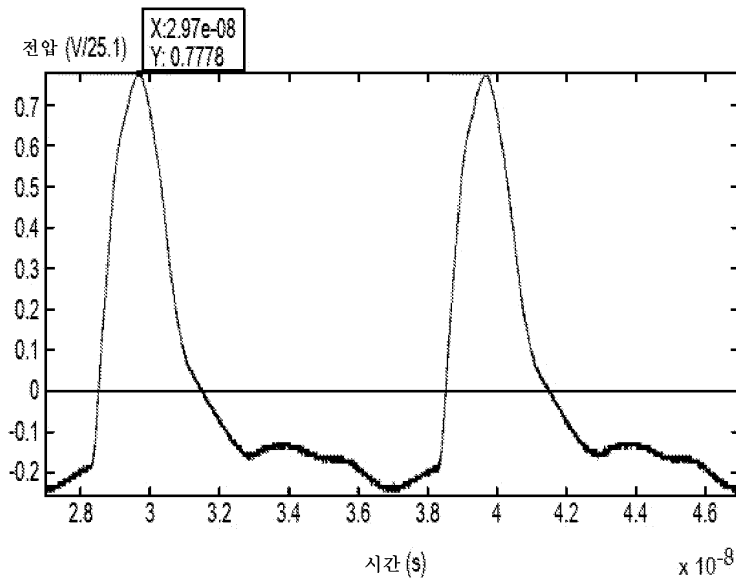
도면8f



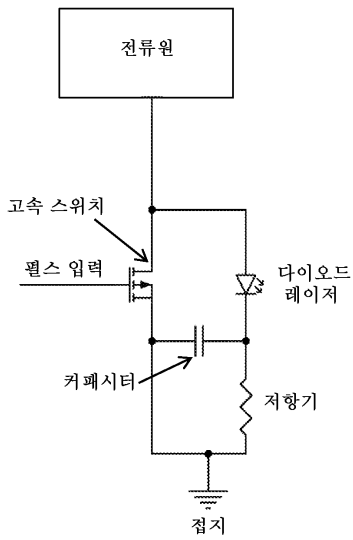
도면8ga



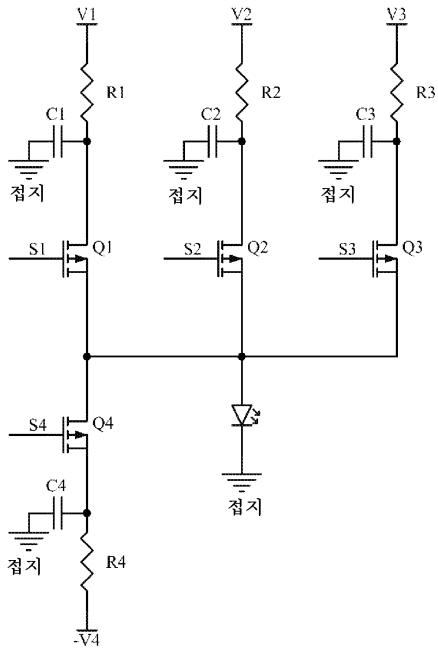
도면8gb



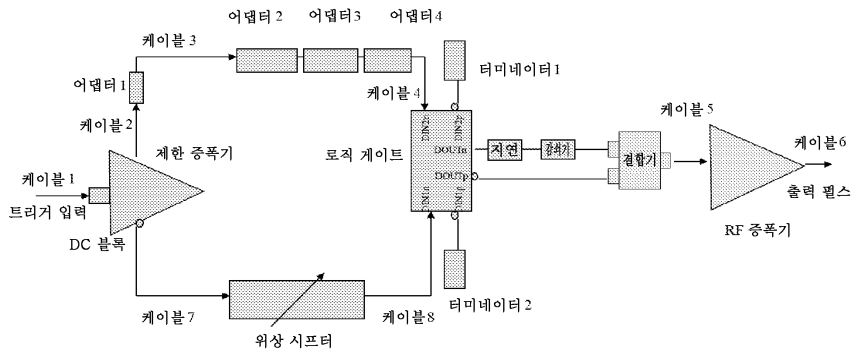
도면8h



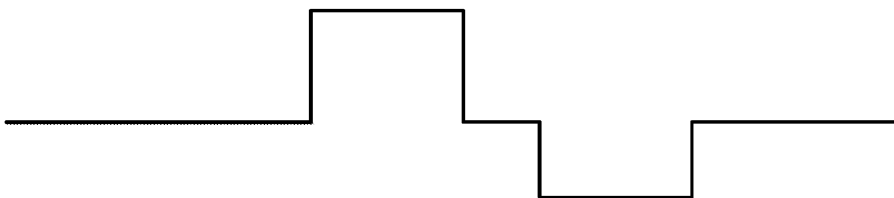
도면8i



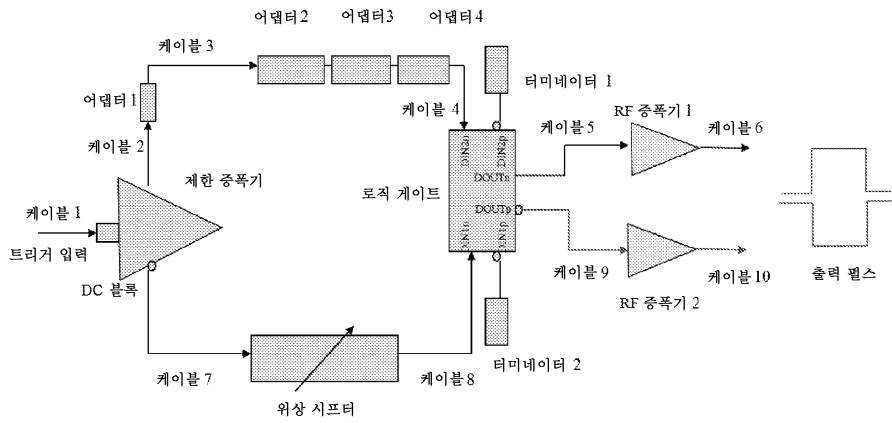
도면8ja



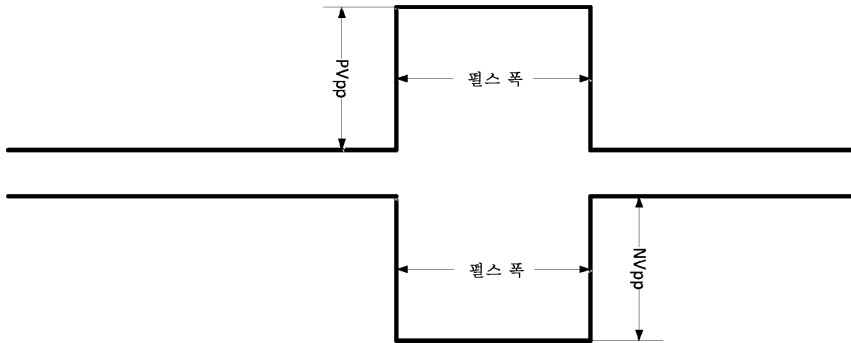
도면8jb



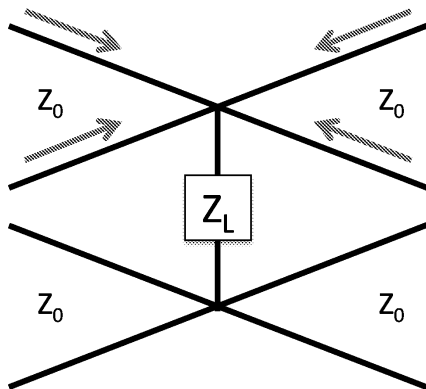
도면8ka



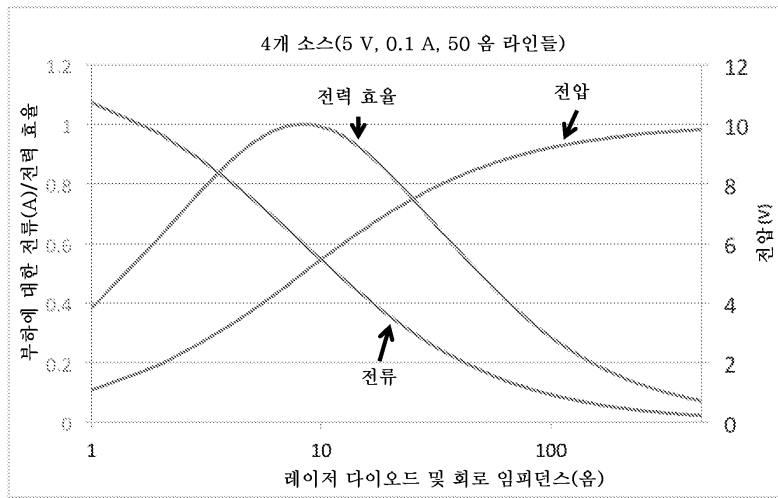
도면8kb



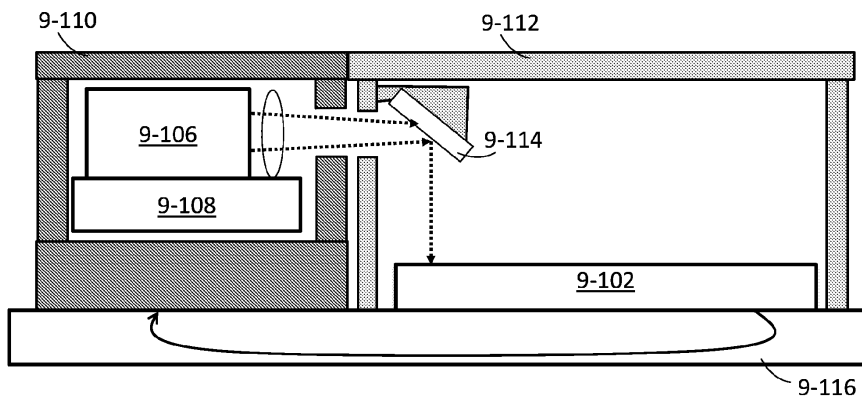
도면81a



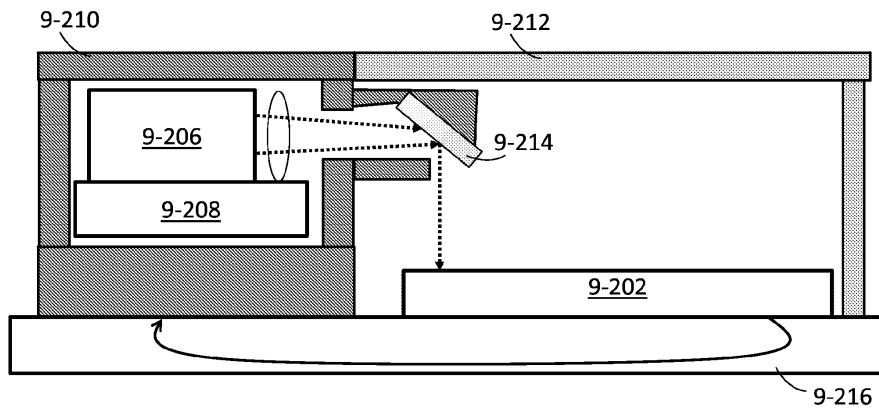
도면81b



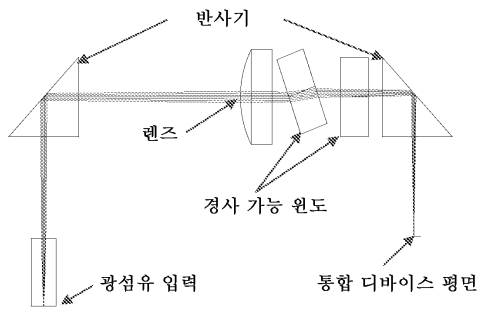
도면9a



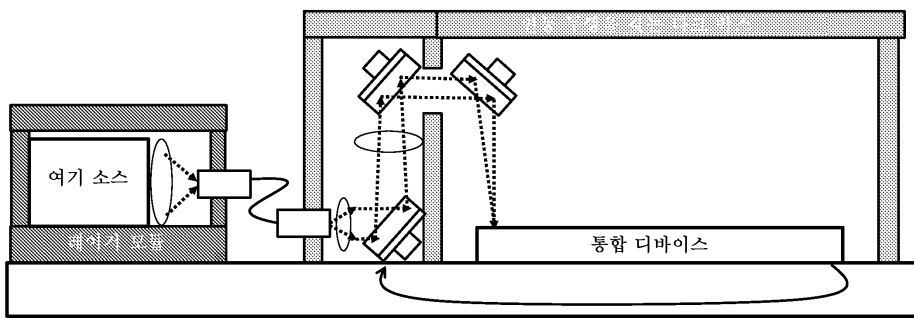
도면9b



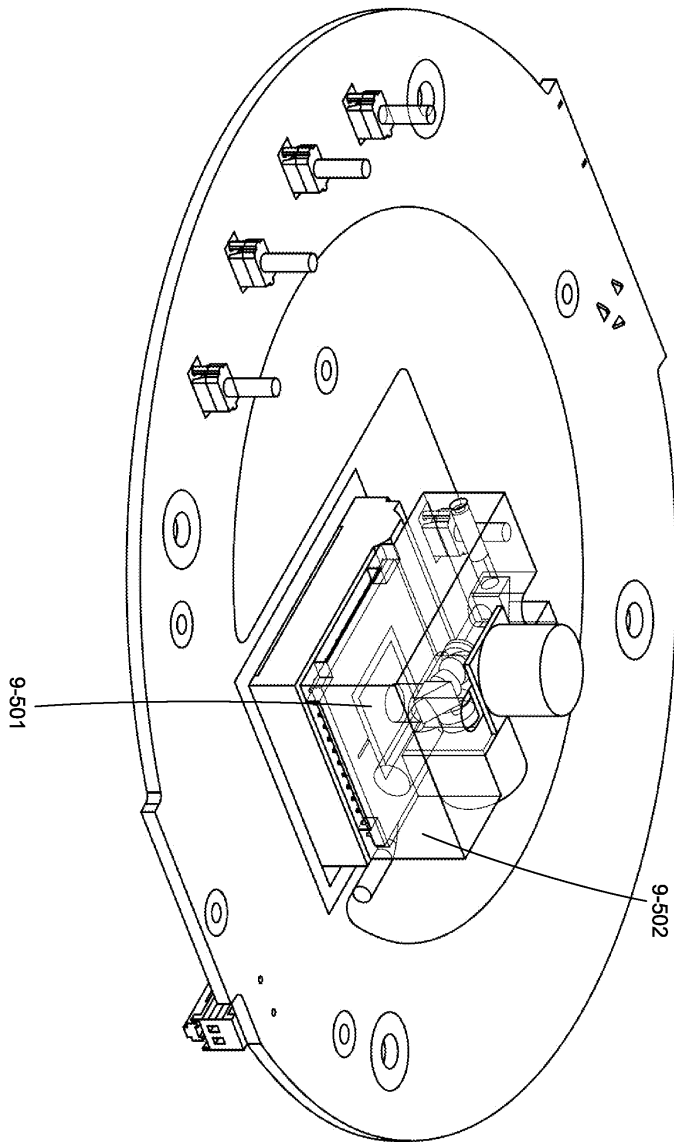
도면9c



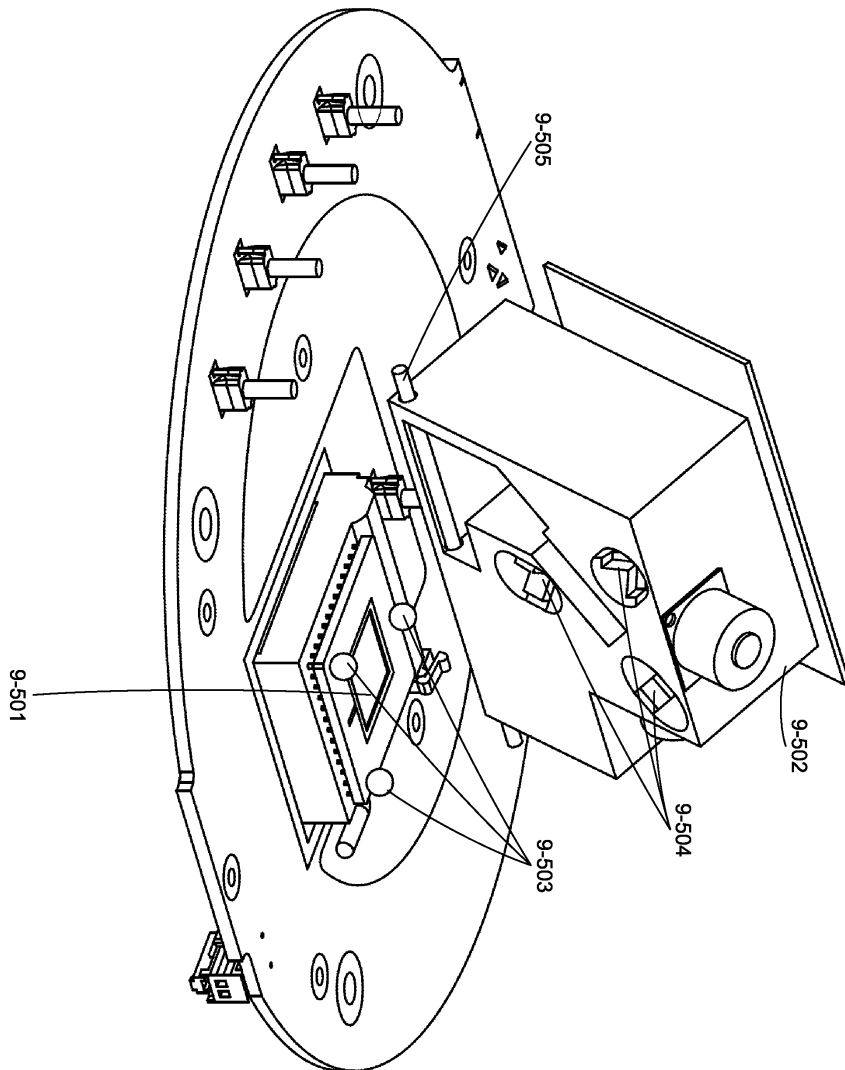
도면9d



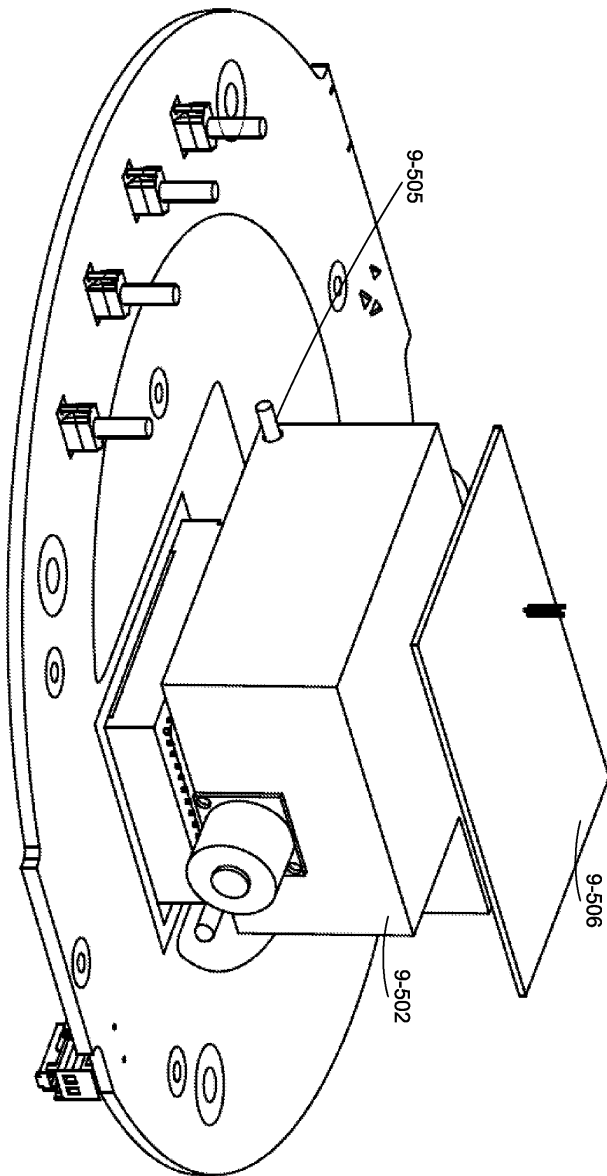
도면9e



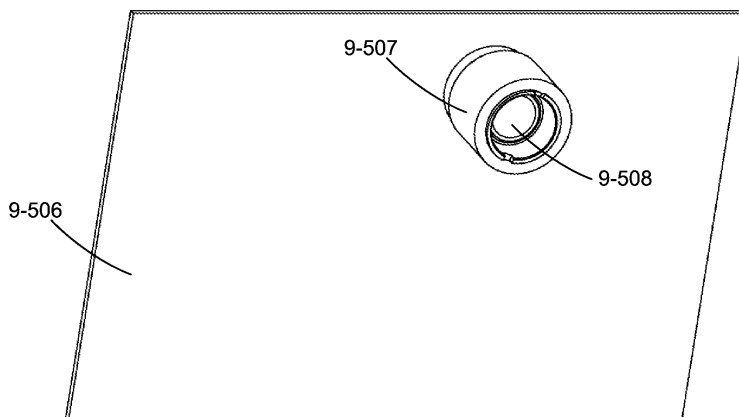
도면9f



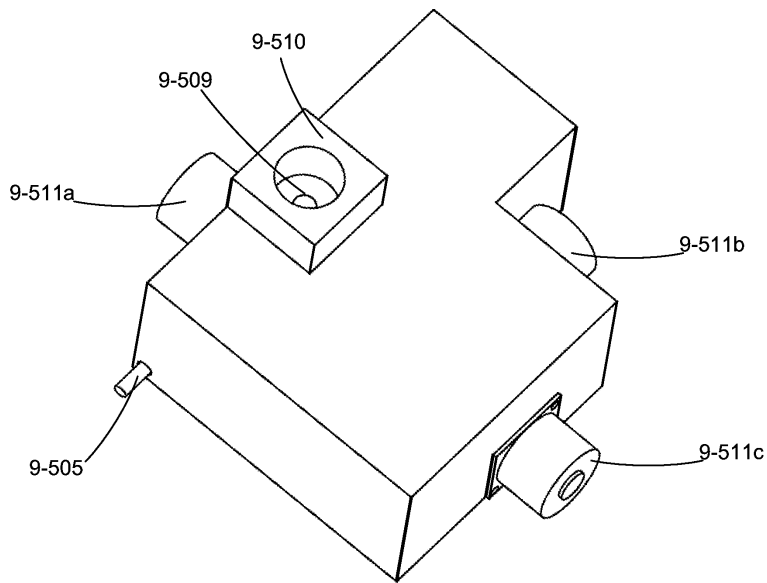
도면9g



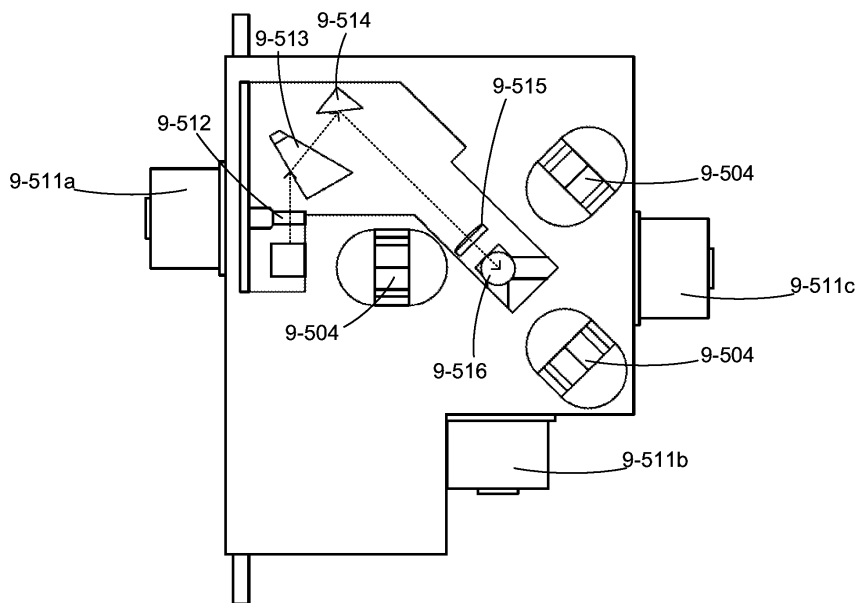
도면9h



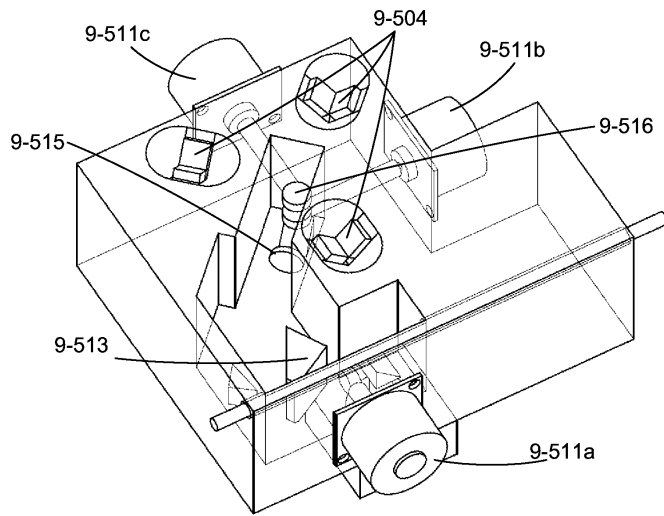
도면9i



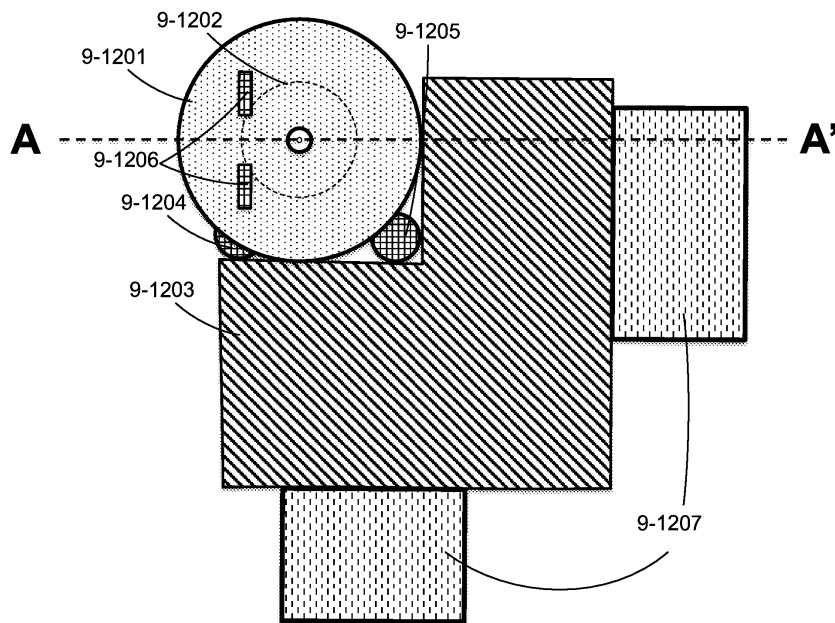
도면9j



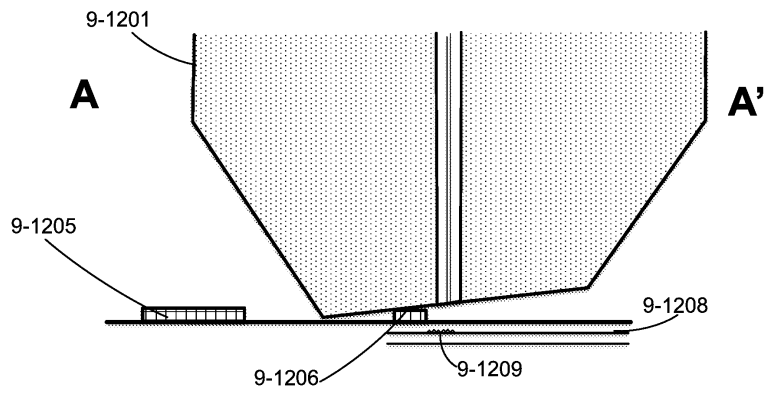
도면9k



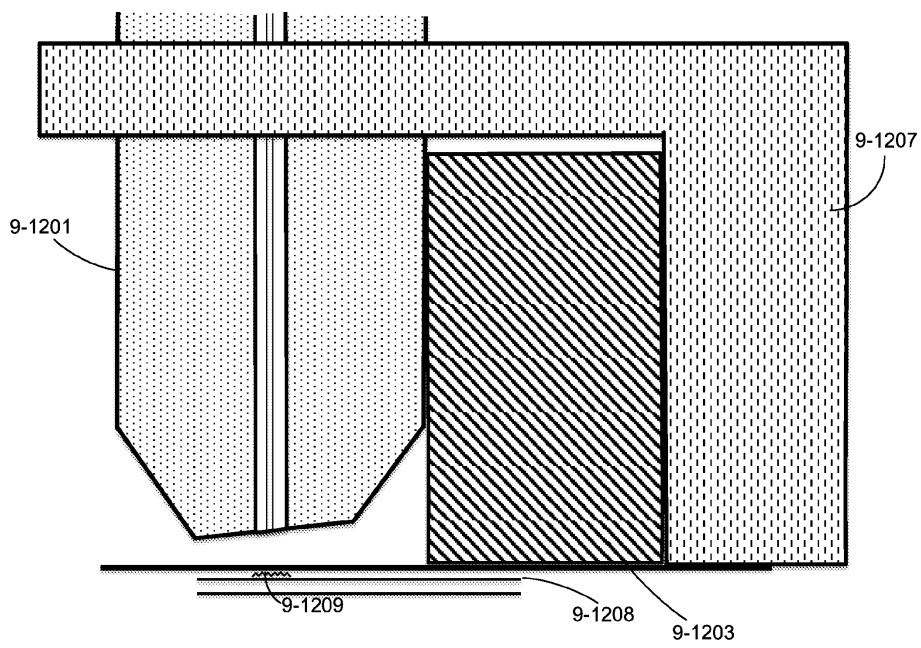
도면9l



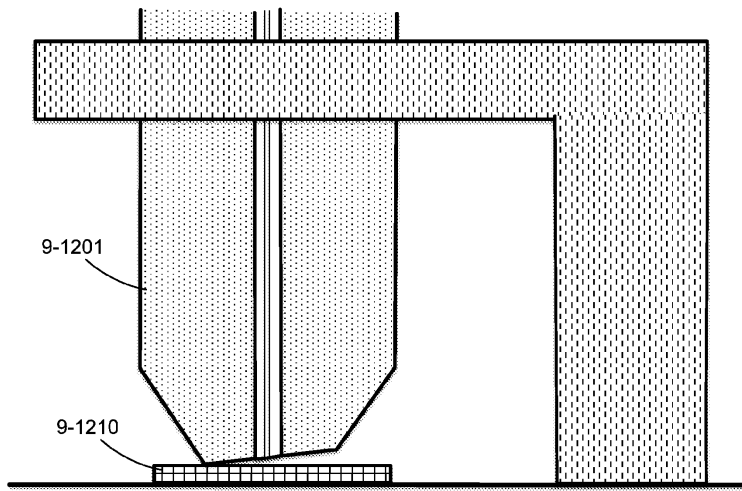
도면9m



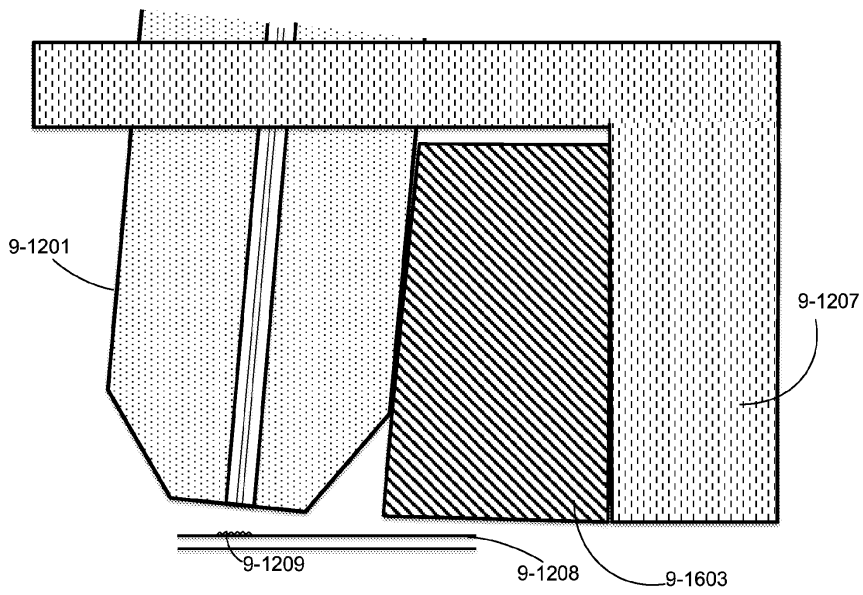
도면9n



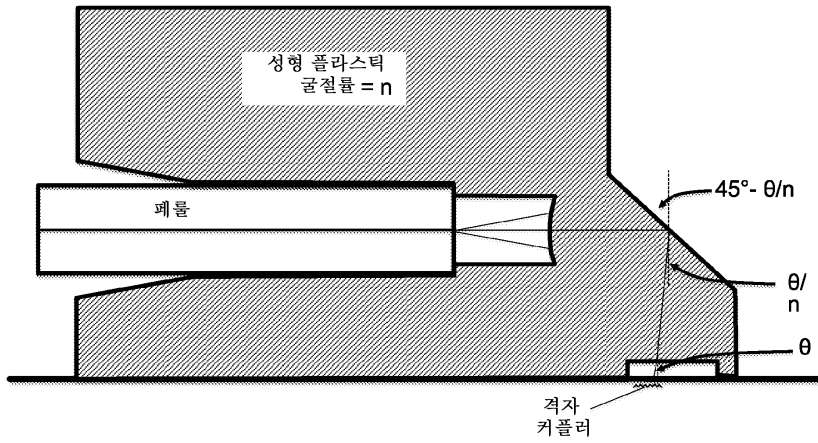
도면9o



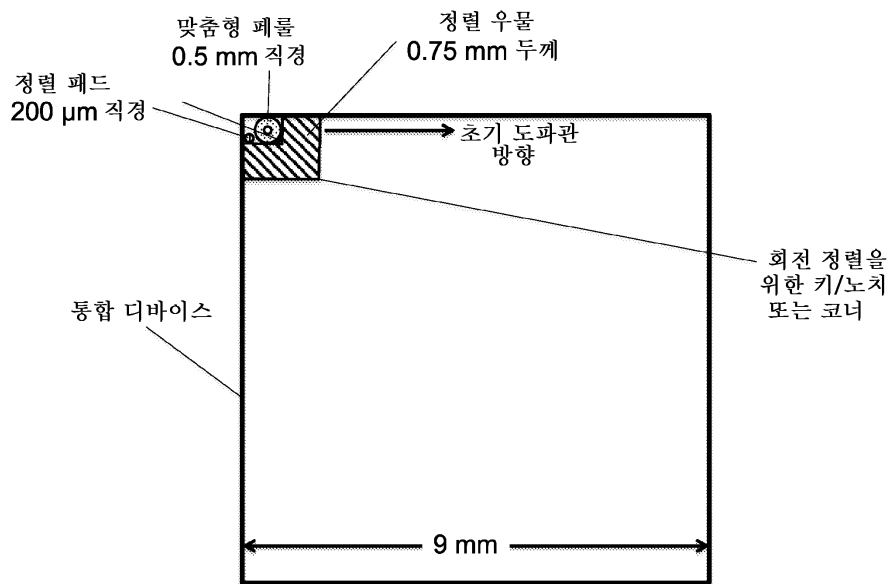
도면9p



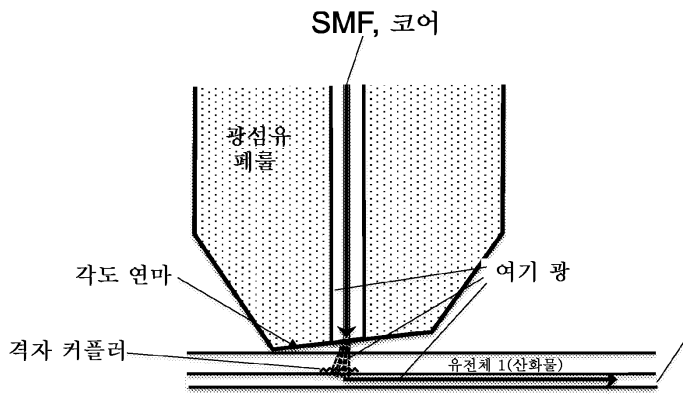
도면9q



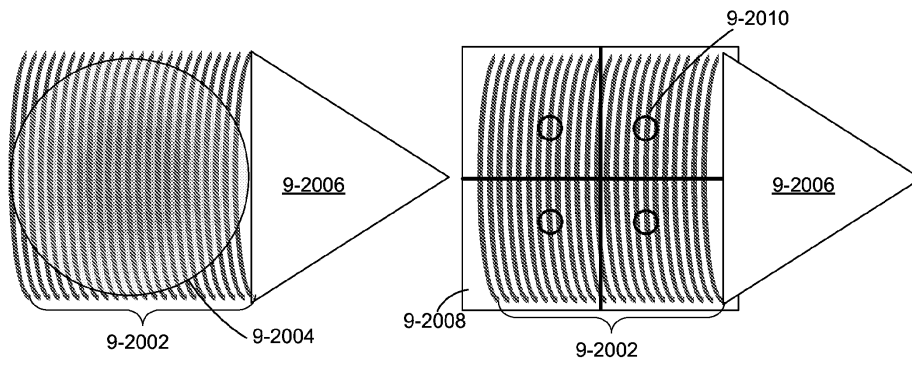
도면9r



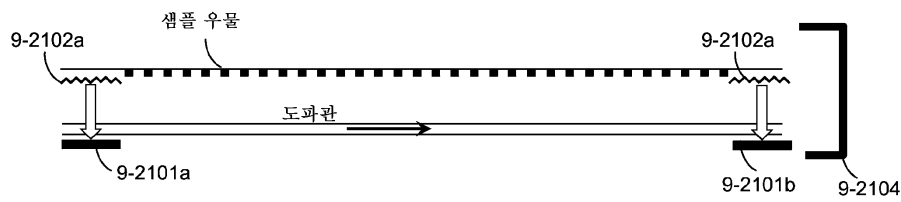
도면9s



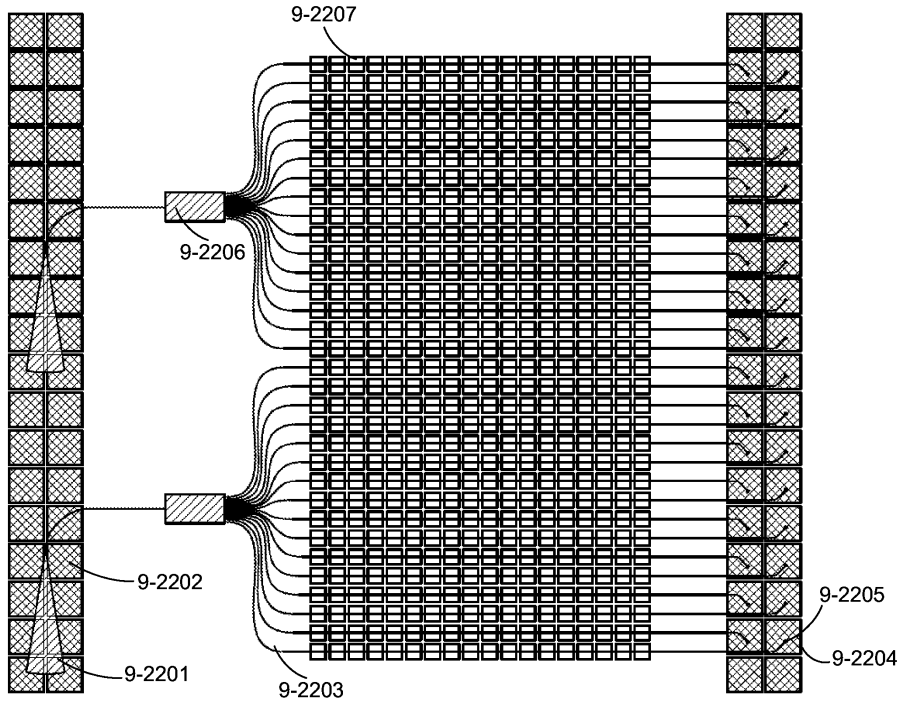
도면9t



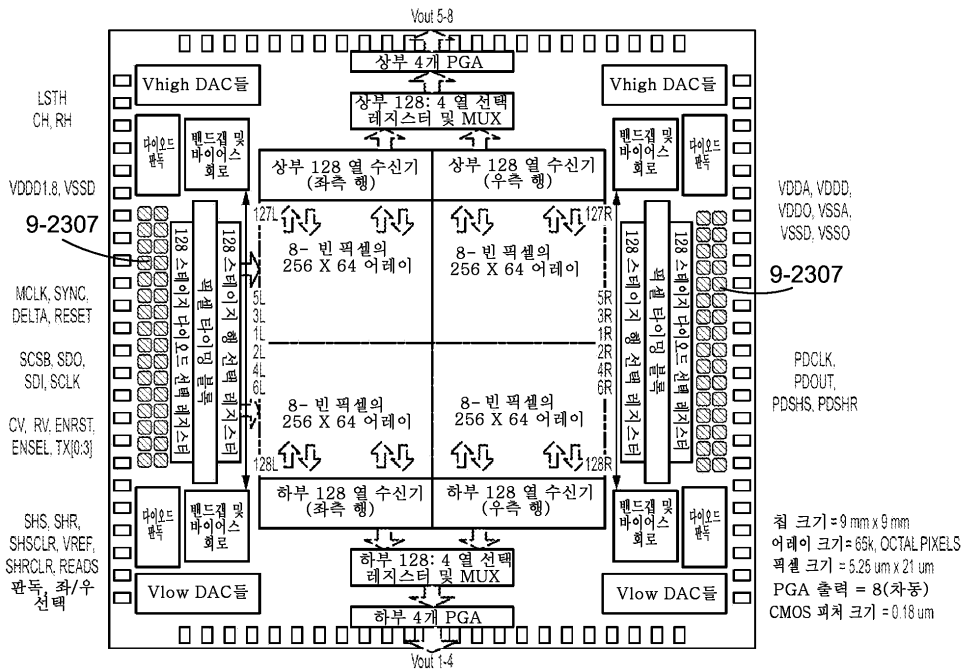
도면9u



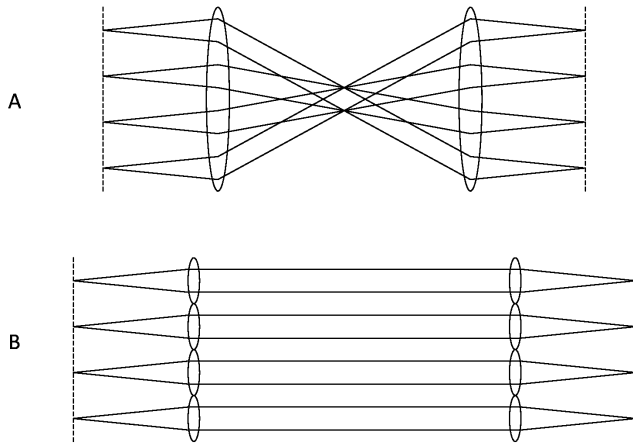
도면9v



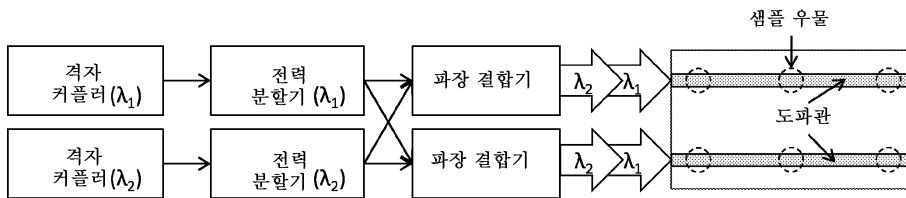
도면9w



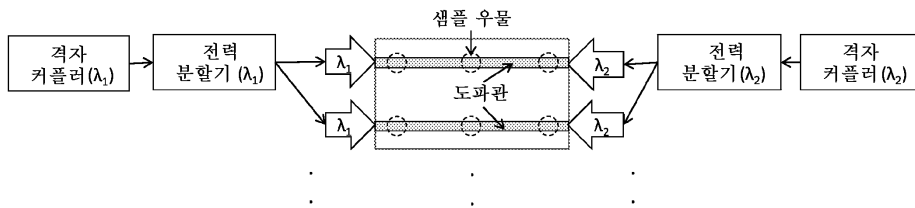
도면9x



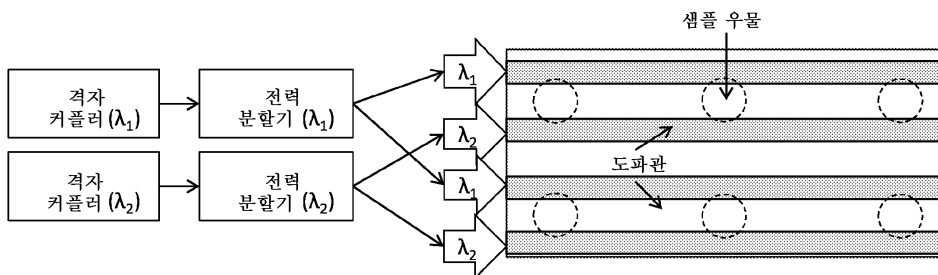
도면9ya



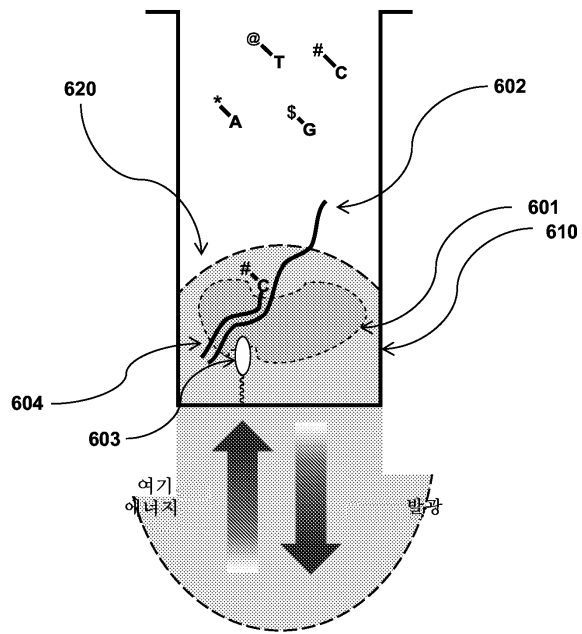
도면9yb



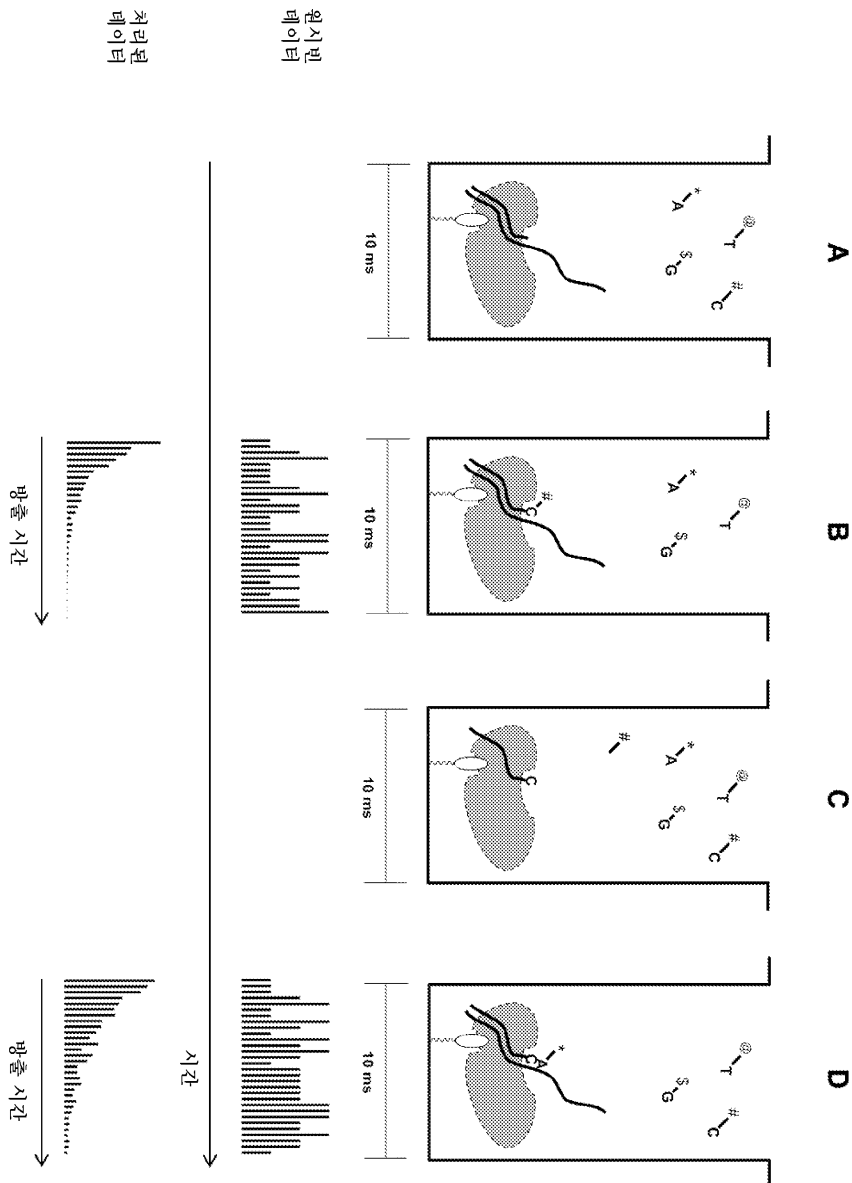
도면9yc



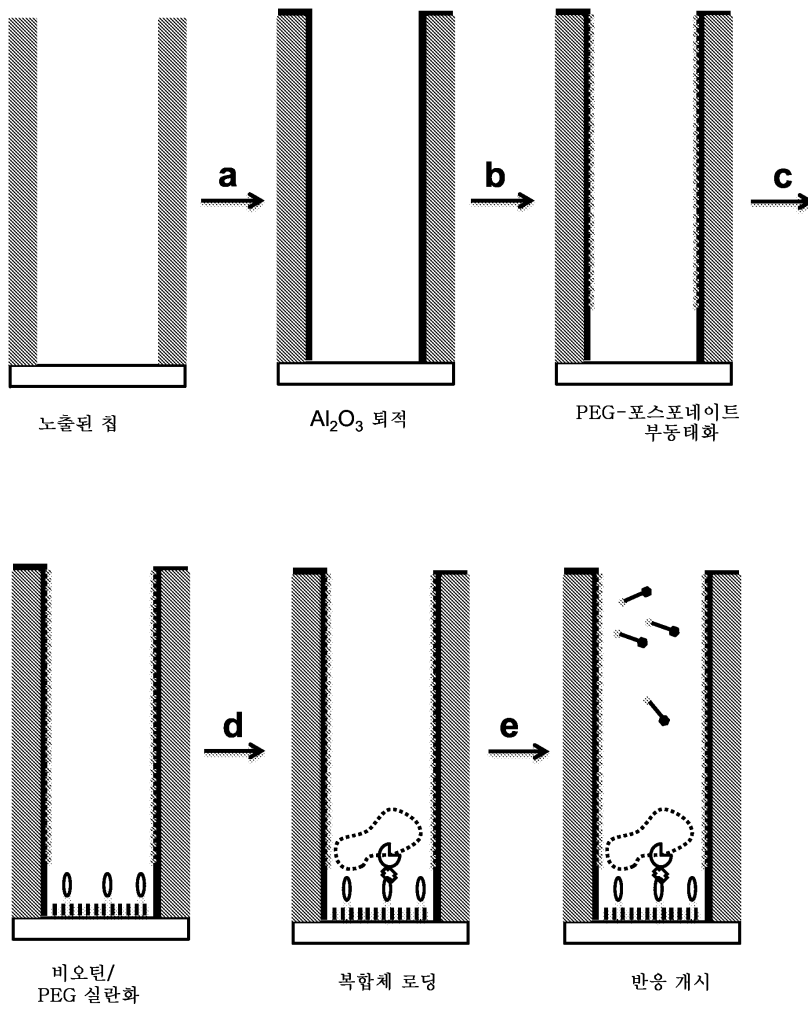
도면10a



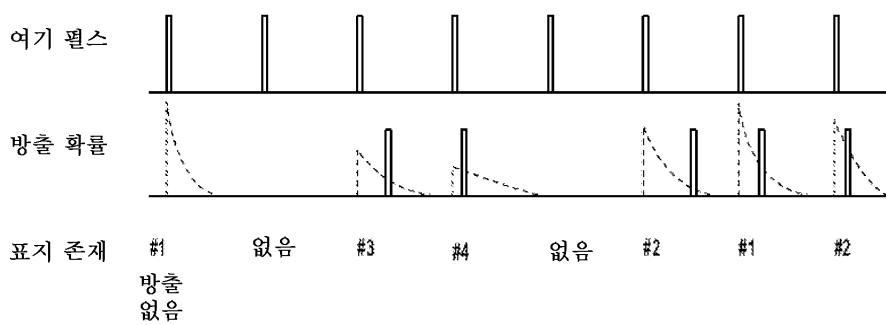
도면10b



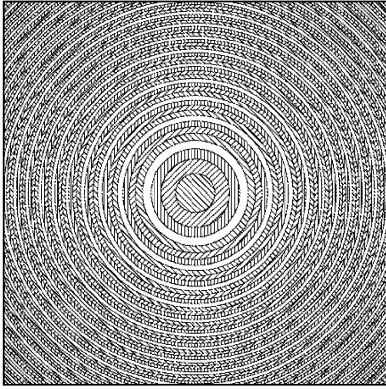
도면10c



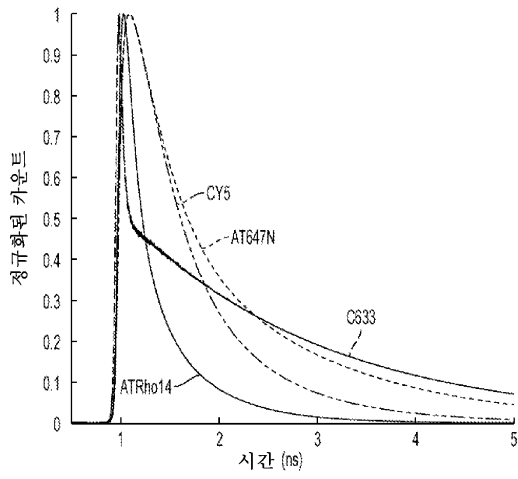
도면10d



도면10e



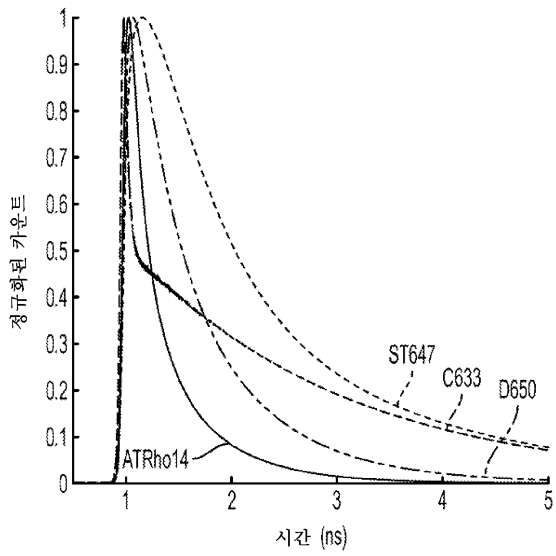
도면10f



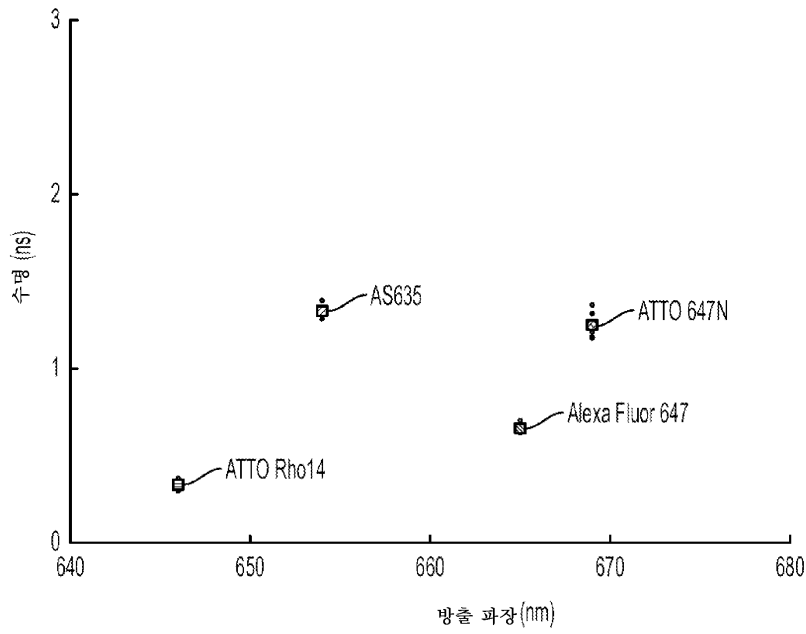
도면10g

	ATTO Rho14	Cy5	ATTO 647N	C633
0.25	0.58	0.39	0.45	0.33
0.315	0.58	0.39	0.45	0.33
0.397	0.58	0.39	0.45	0.33
0.493	0.58	0.39	0.45	0.33
0.626	0.58	0.39	0.45	0.33
0.792	0.58	0.39	0.45	0.33
0.997	0.58	0.39	0.45	0.33
1.256	0.58	0.39	0.45	0.33
1.581	0.58	0.39	0.45	0.33
1.981	0.58	0.39	0.45	0.33
2.507	0.58	0.39	0.45	0.33
3.158	0.58	0.39	0.45	0.33
3.976	0.58	0.39	0.45	0.33
5.007	0.58	0.39	0.45	0.33
6.398	0.58	0.39	0.45	0.33
7.981	0.58	0.39	0.45	0.33
10	0.58	0.39	0.45	0.33

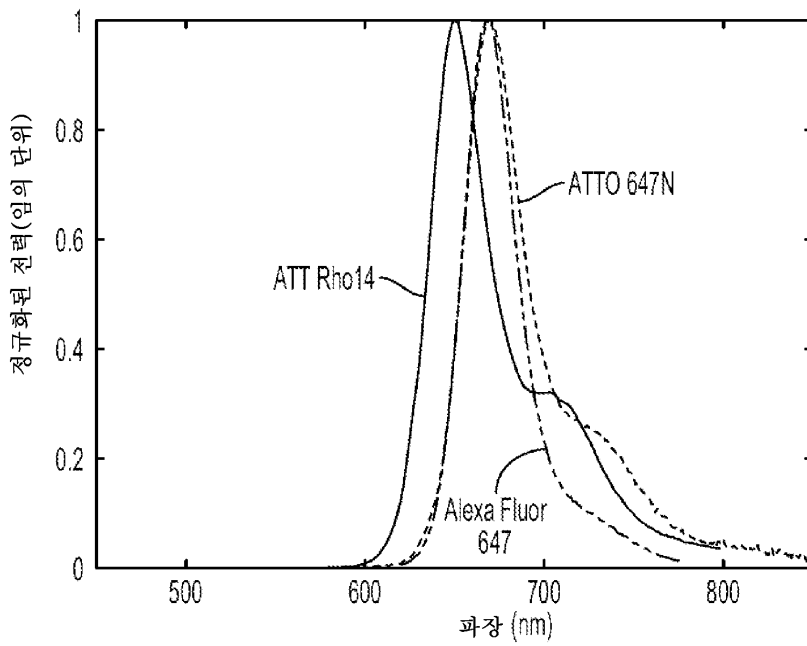
도면10h



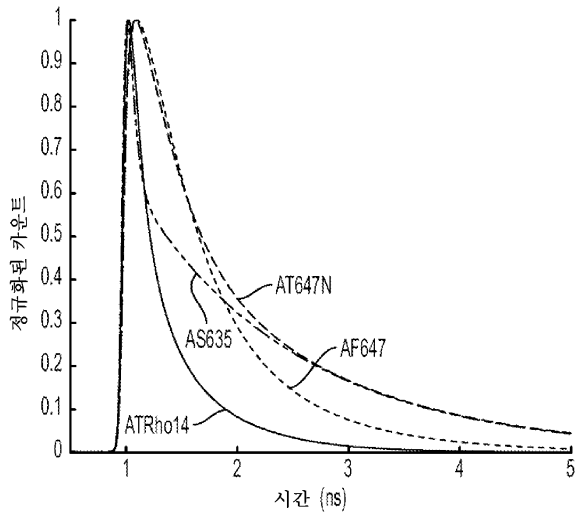
도면10k



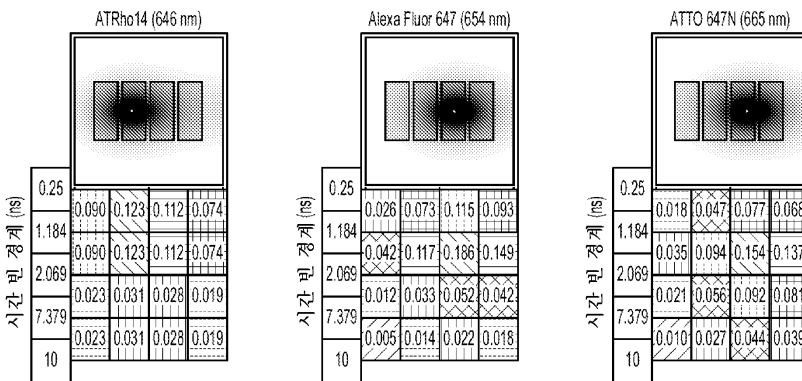
도면10l



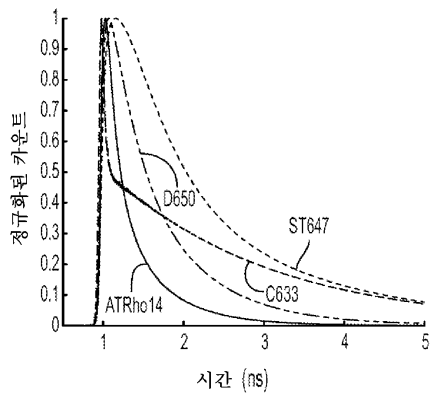
도면10m



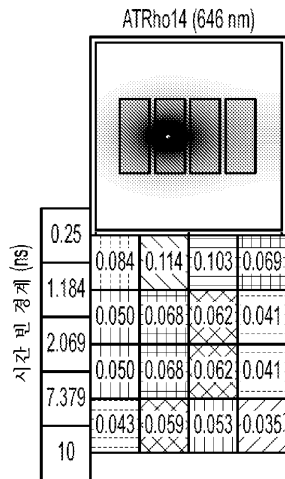
도면10n



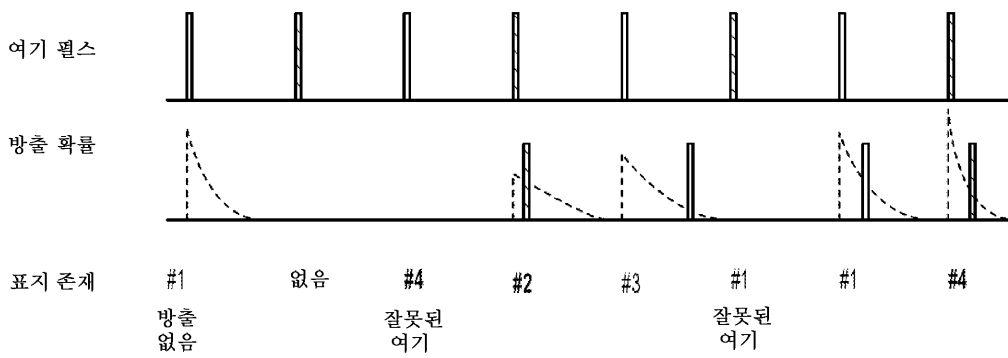
도면10o



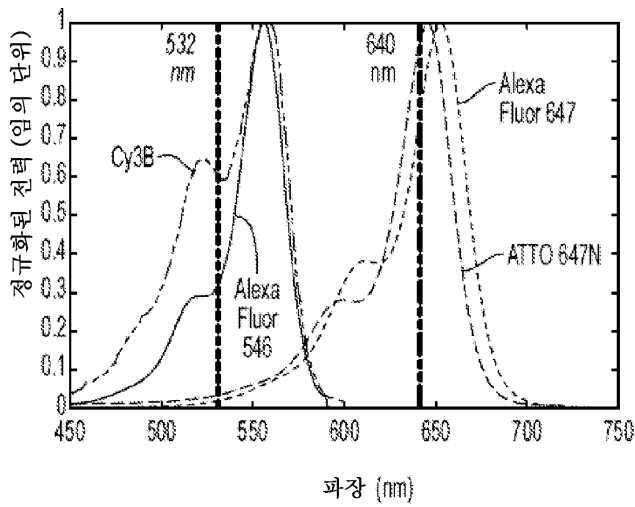
도면10p



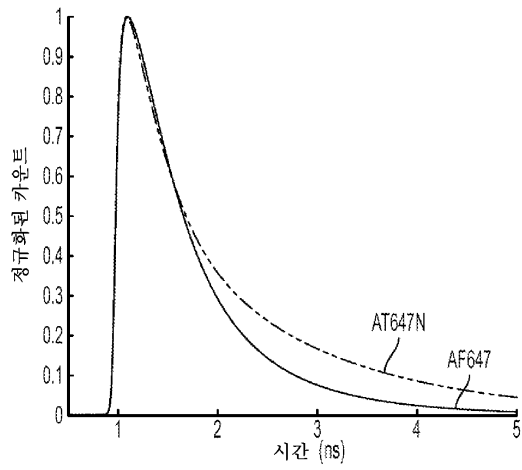
도면10q



도면10r



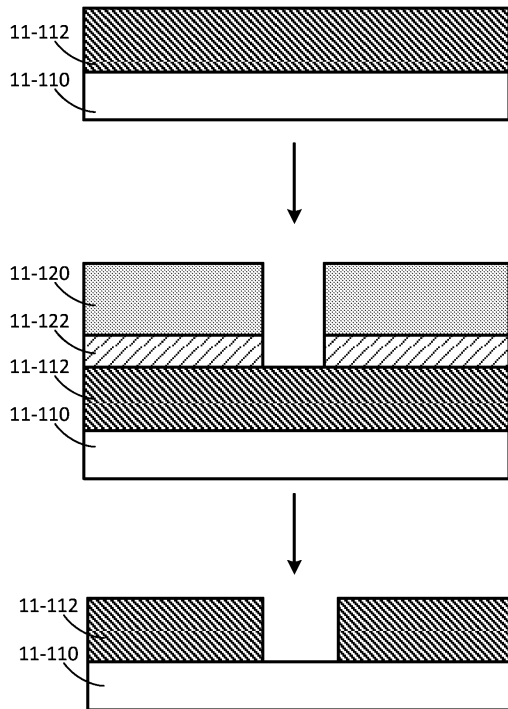
도면10s



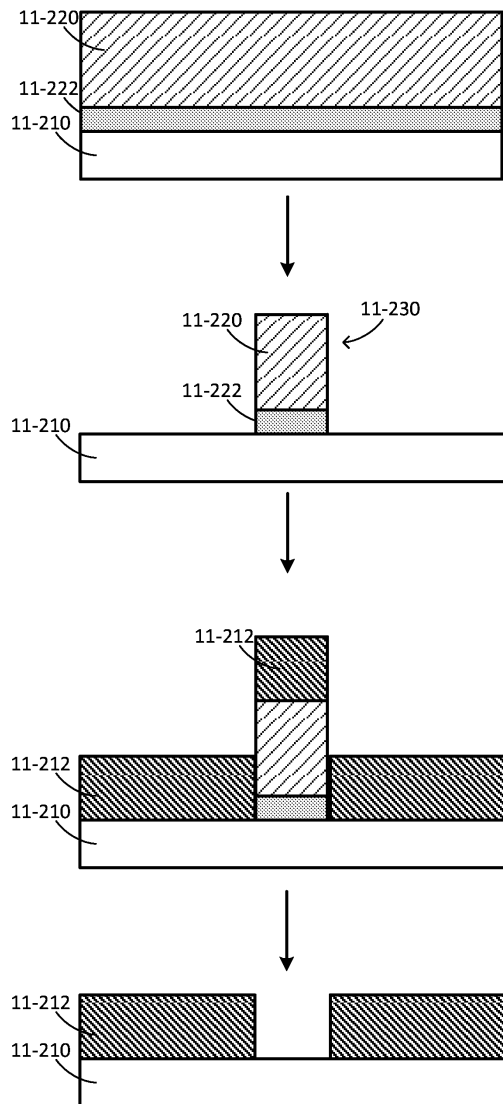
도면10t

	ATTO 647N	CF633
0.25	0.374	0.091
0.397	0.333	0.113
0.629	0.212	0.118
0.997	0.081	0.102
1.581	0.016	0.069
2.507	0.000	0.043
3.976	0.000	0.022
6.306	0.000	0.020
10	0.000	0.020

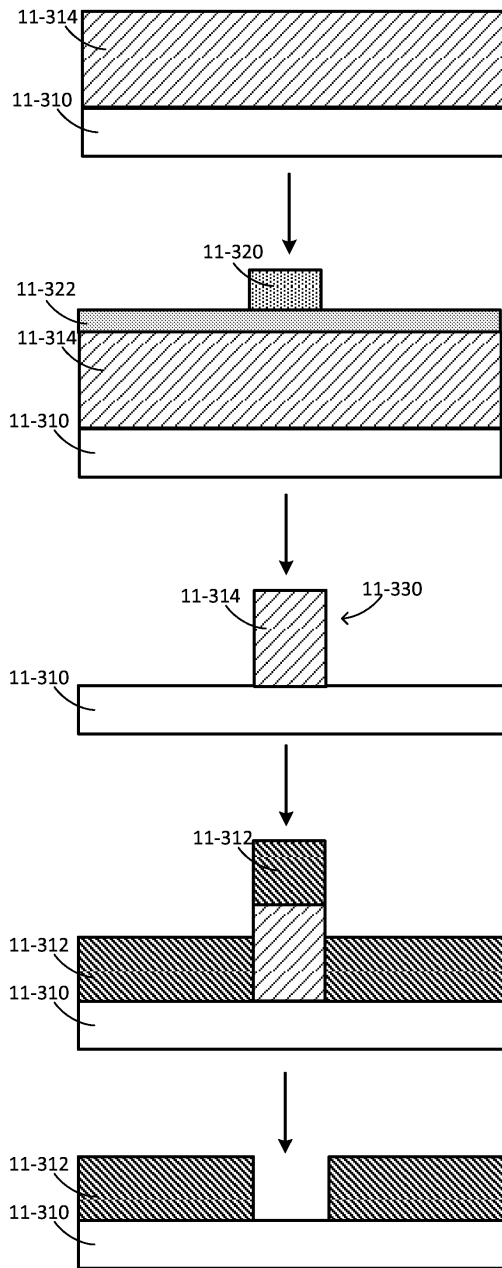
도면11a



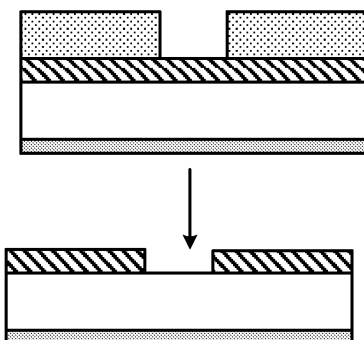
도면11b



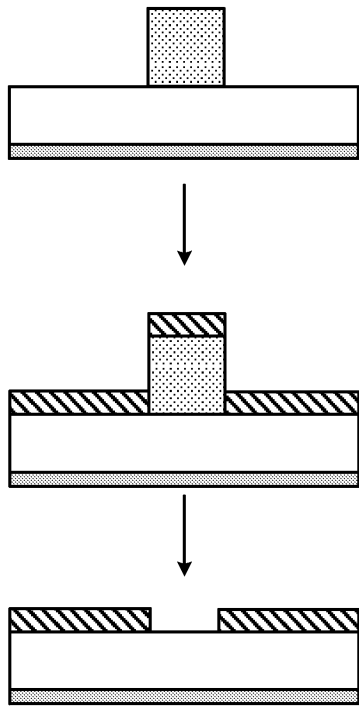
도면11c



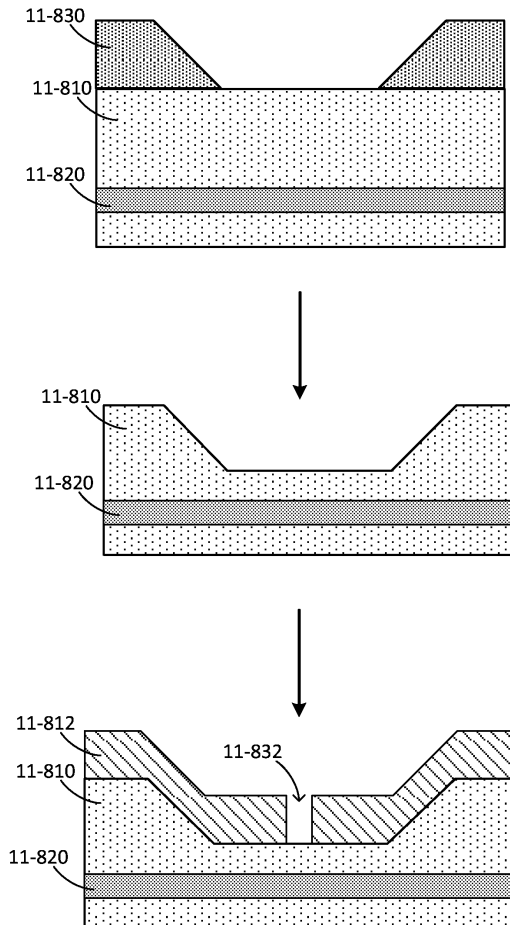
도면11da



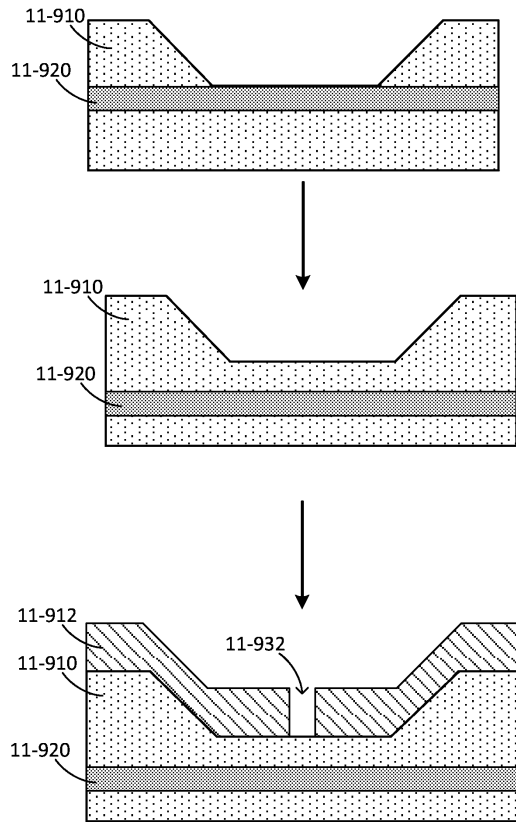
도면11db



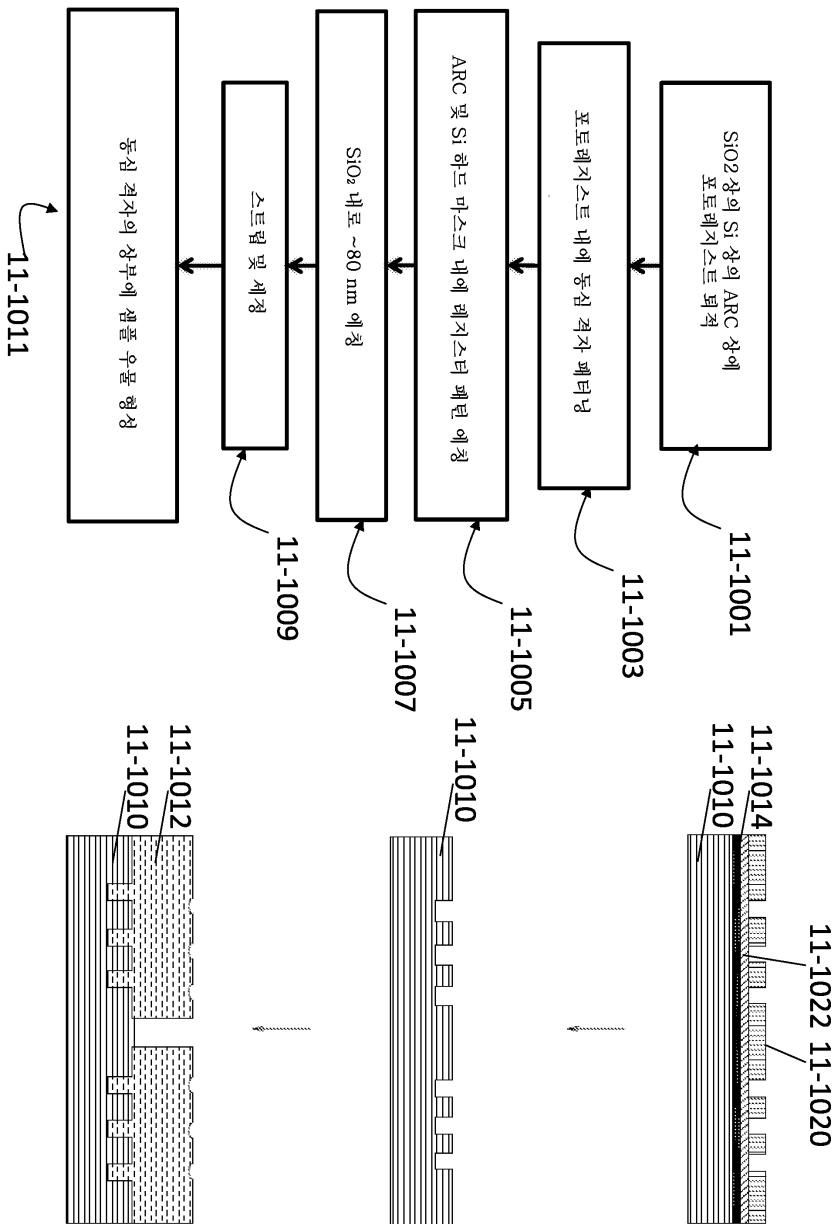
도면11e



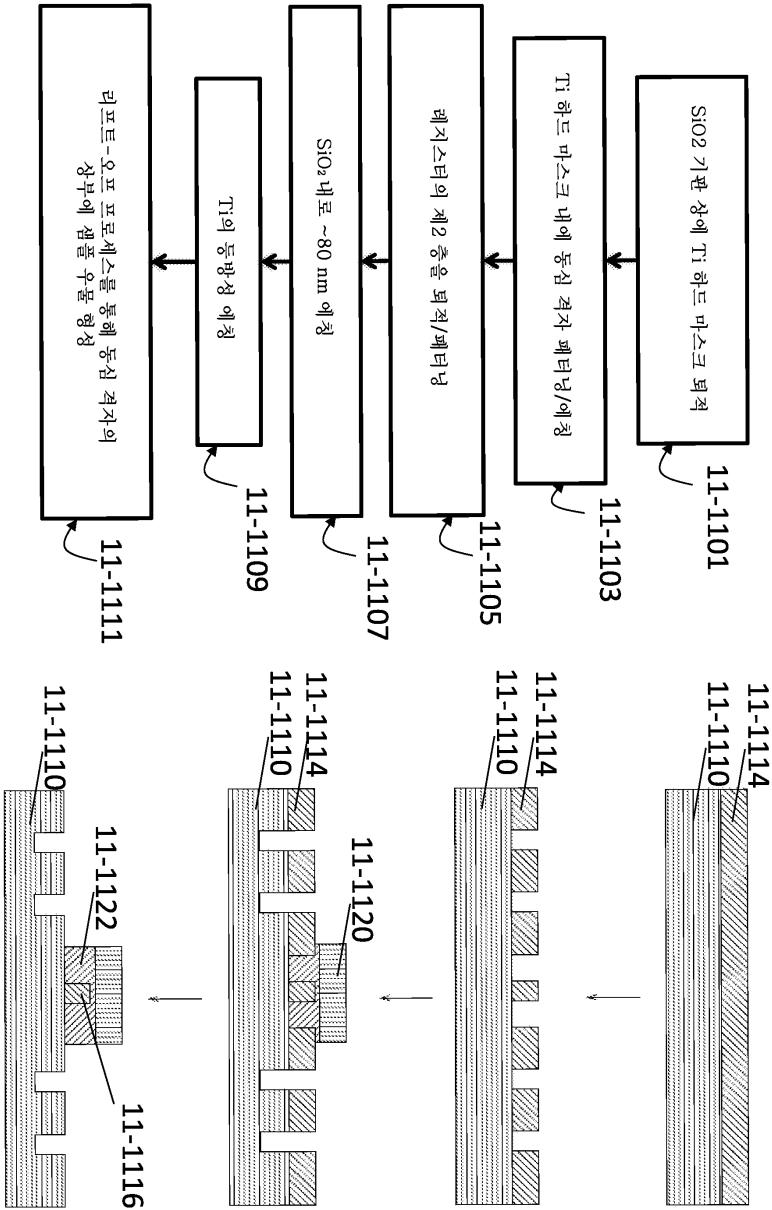
도면11f



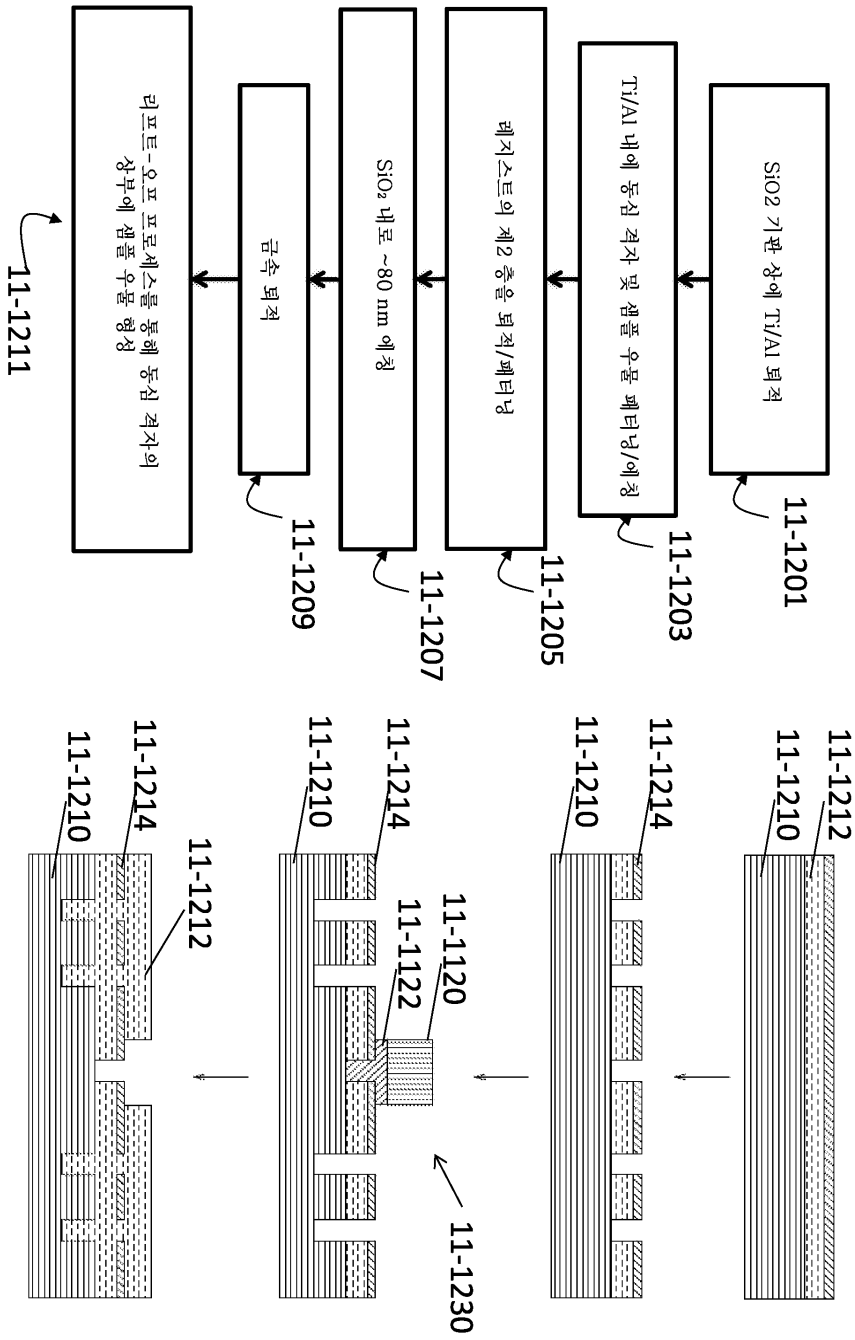
도면11g



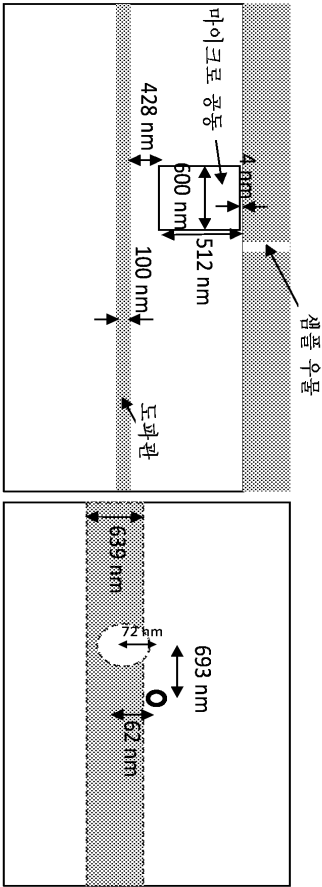
도면11h



도면11i

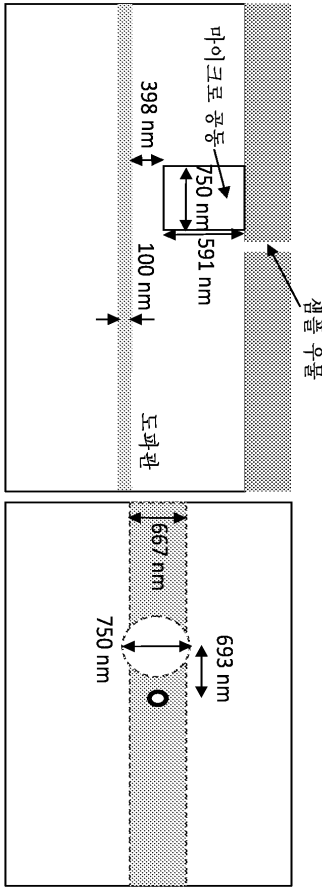


도면11j



투과/64-픽셀
 금속/21um-픽셀
 유전체
 복귀
 방사선 손실
 총/21um-픽셀
 금속/64-픽셀
 정규화된 강도
 n-강도/손실
 유효 면적 (um²/p
 픽셀 피치

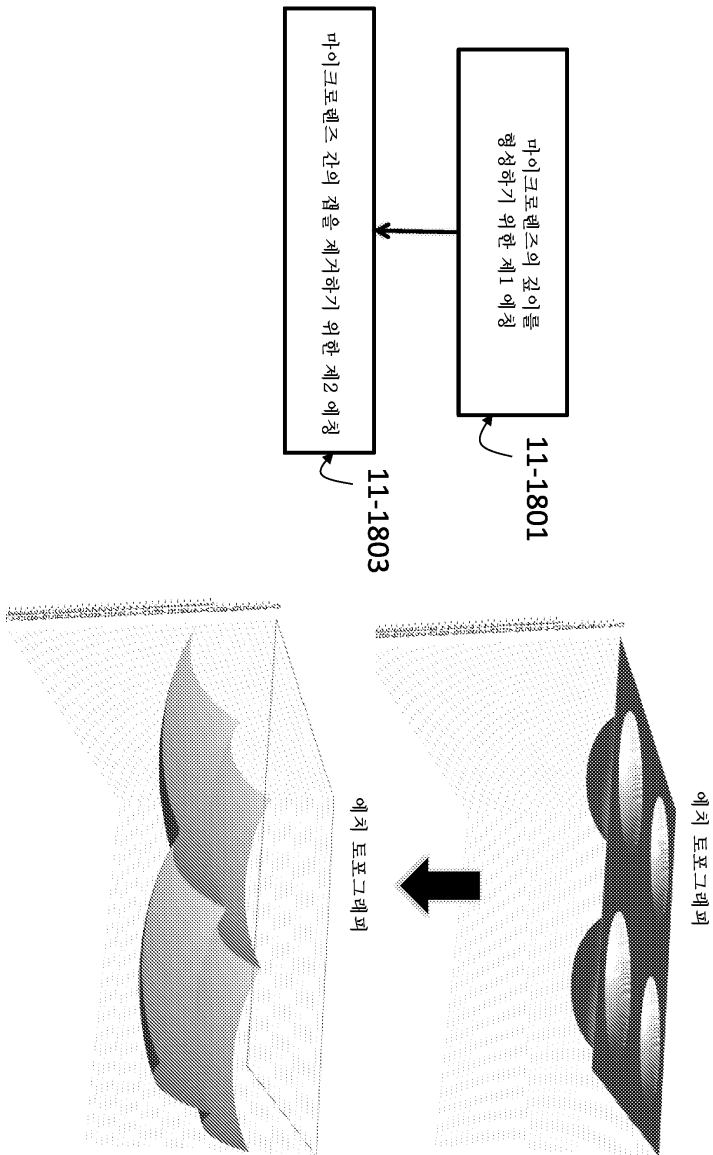
30%
 11.4%
 2.63e-3
 1.58e-4
 3.62e-4
 3.60e-3
 0.67%
 35%
 1.19%
 1.767
 26



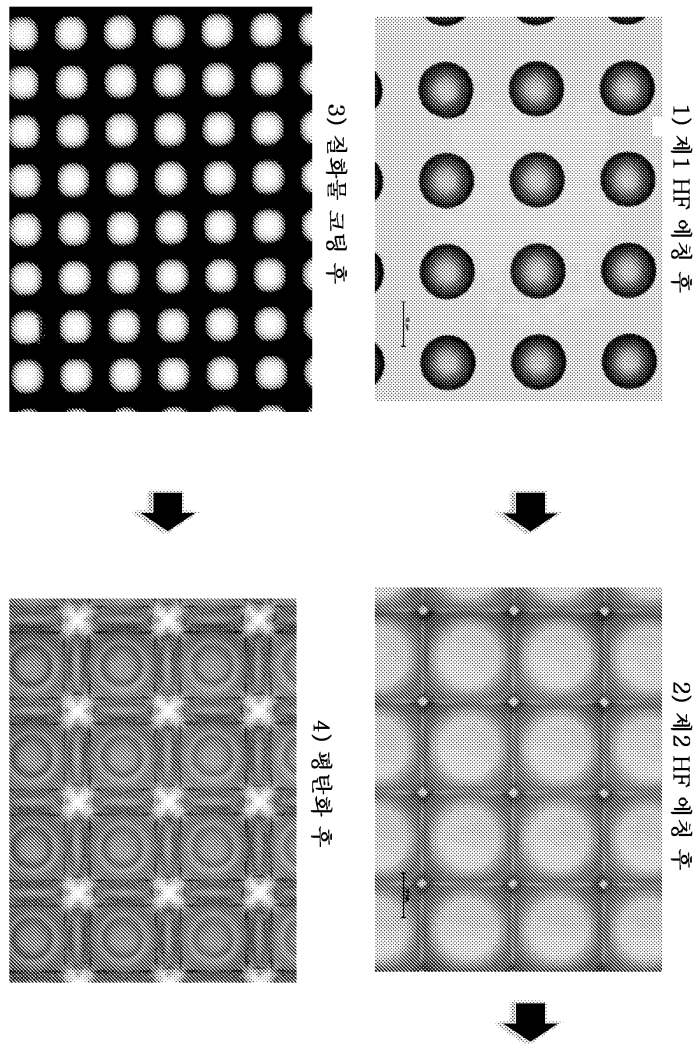
투과/64-픽셀
 금속/21um-픽셀
 유전체
 복귀
 방사선 손실
 총/21um-픽셀
 금속/64-픽셀
 정규화된 강도
 n-강도/손실
 유효 면적 (um²/p
 픽셀 피치

51%
 13.5%
 1.8e-3
 2.2e-4
 6.9e-5
 6.9e-4
 0.28%
 16%
 0.763%
 2.728
 85

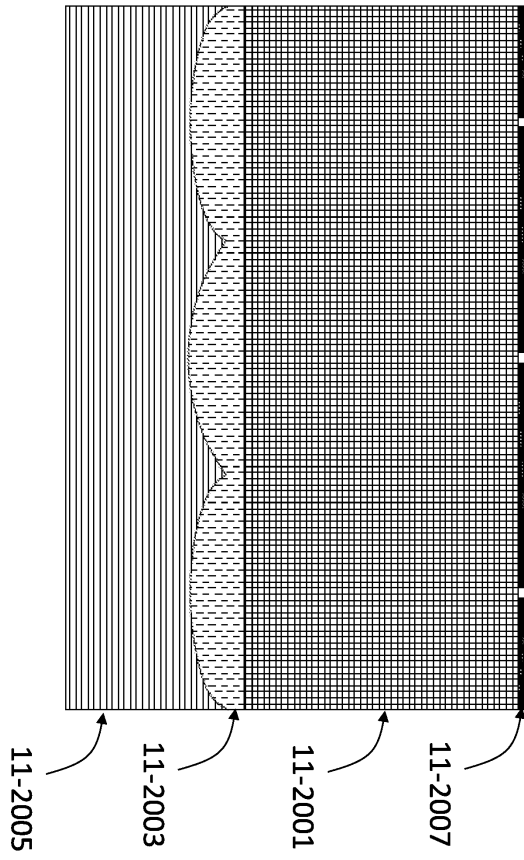
도면11k



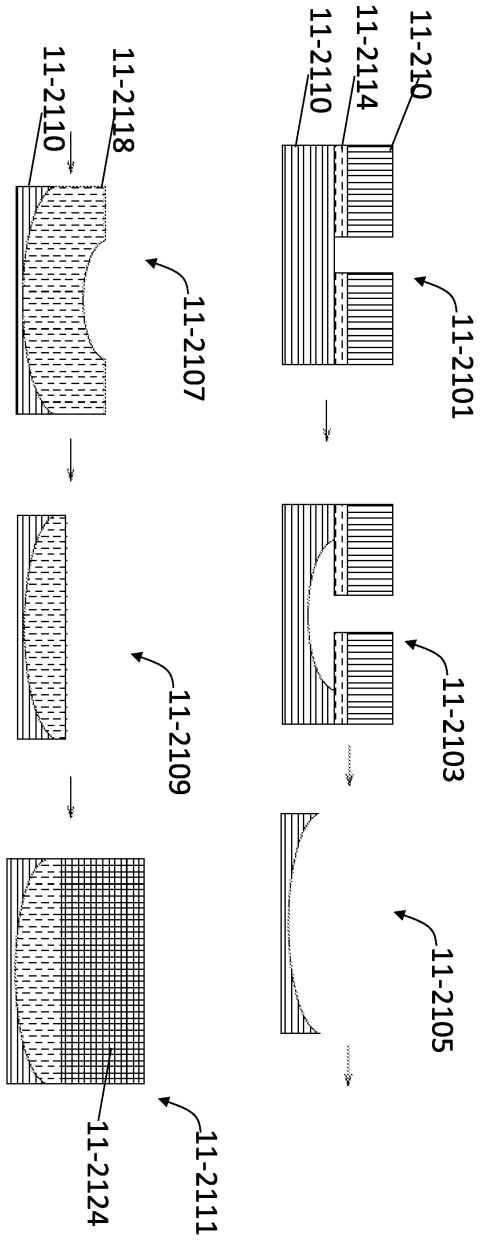
도면111



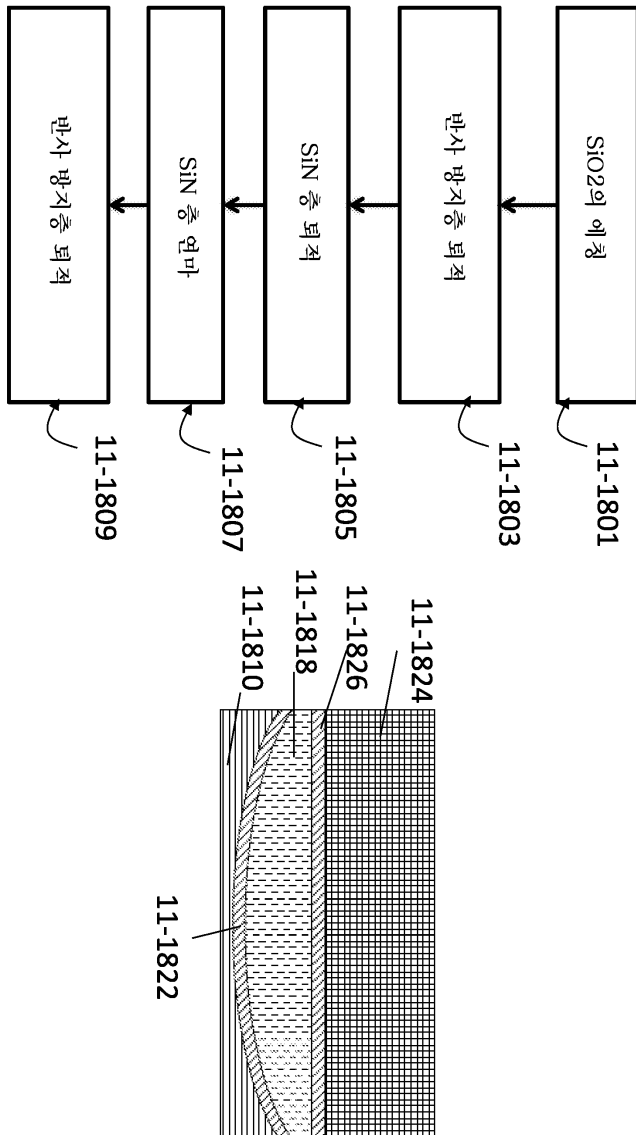
도면11m



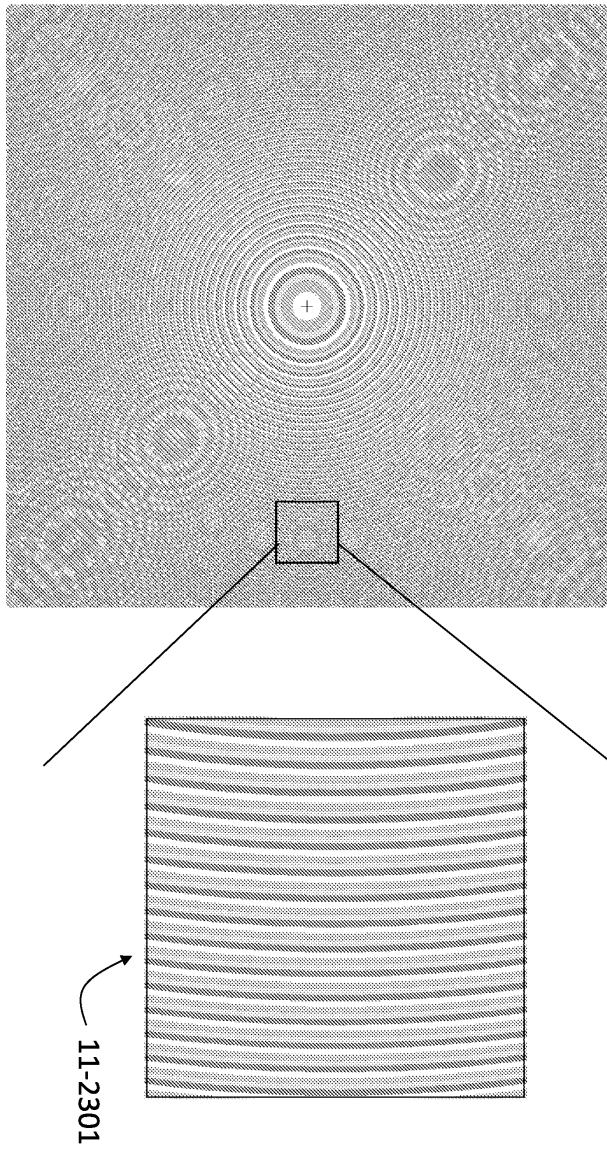
도면11n



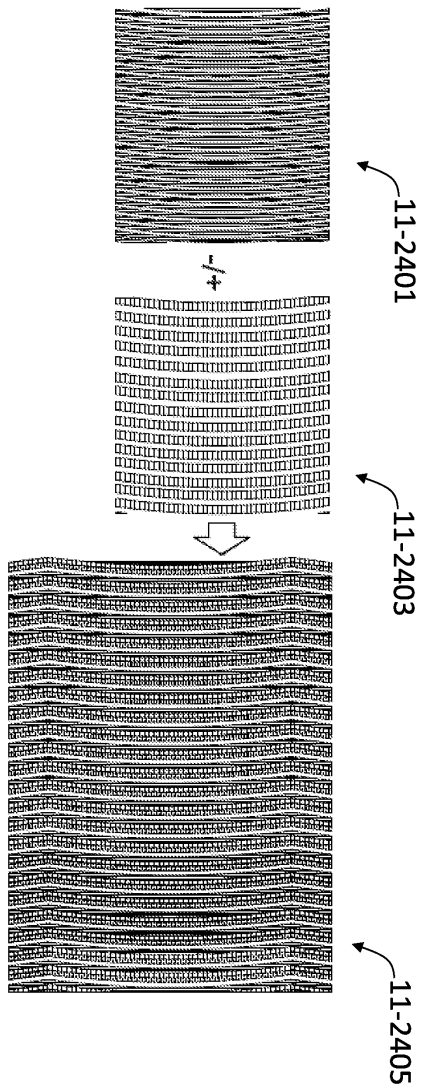
도면11o



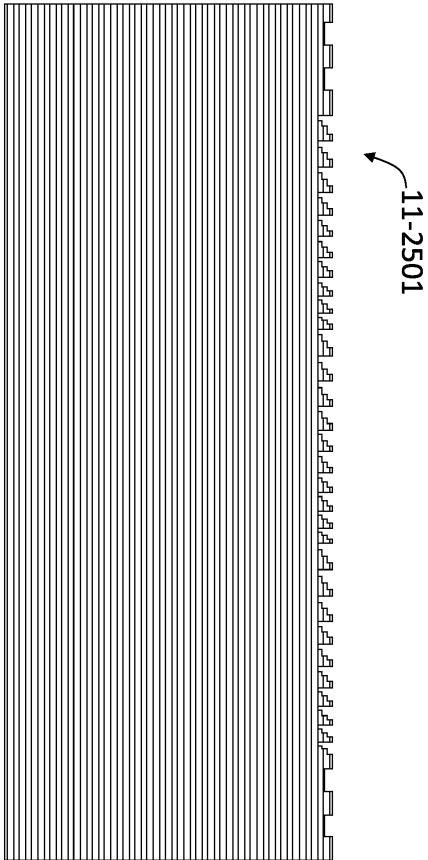
도면11p



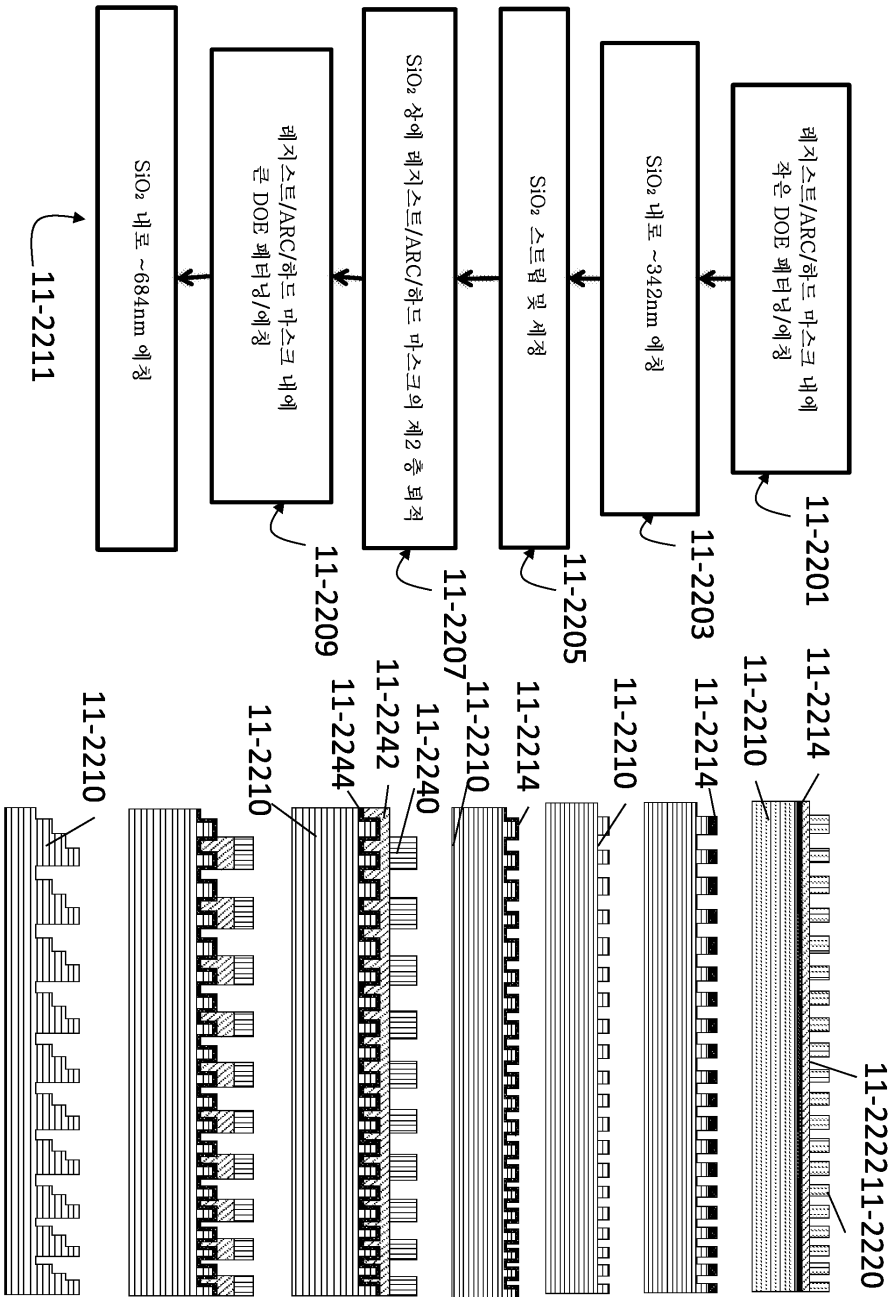
도면11q



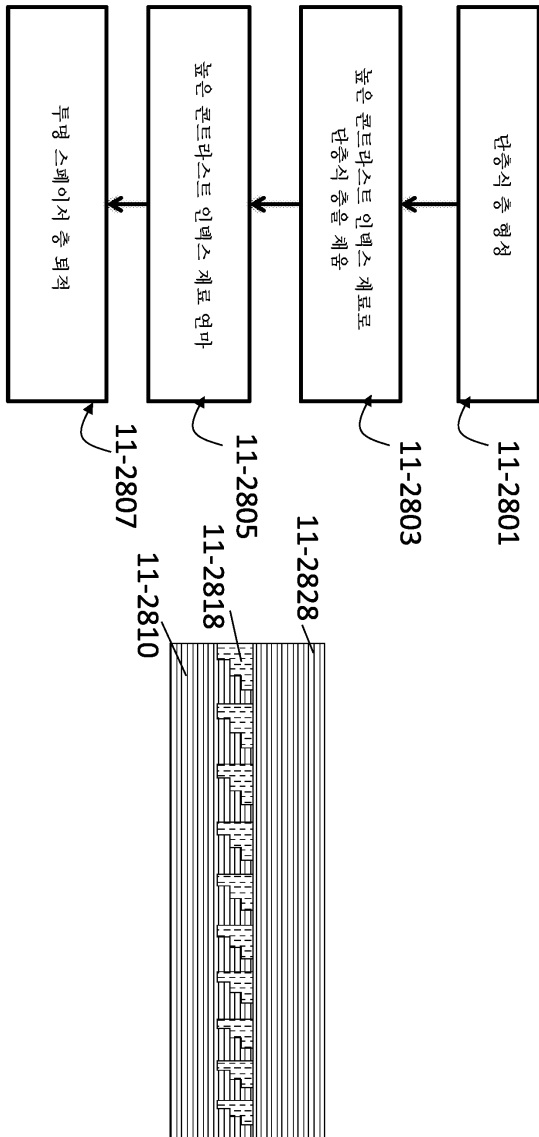
도면11r



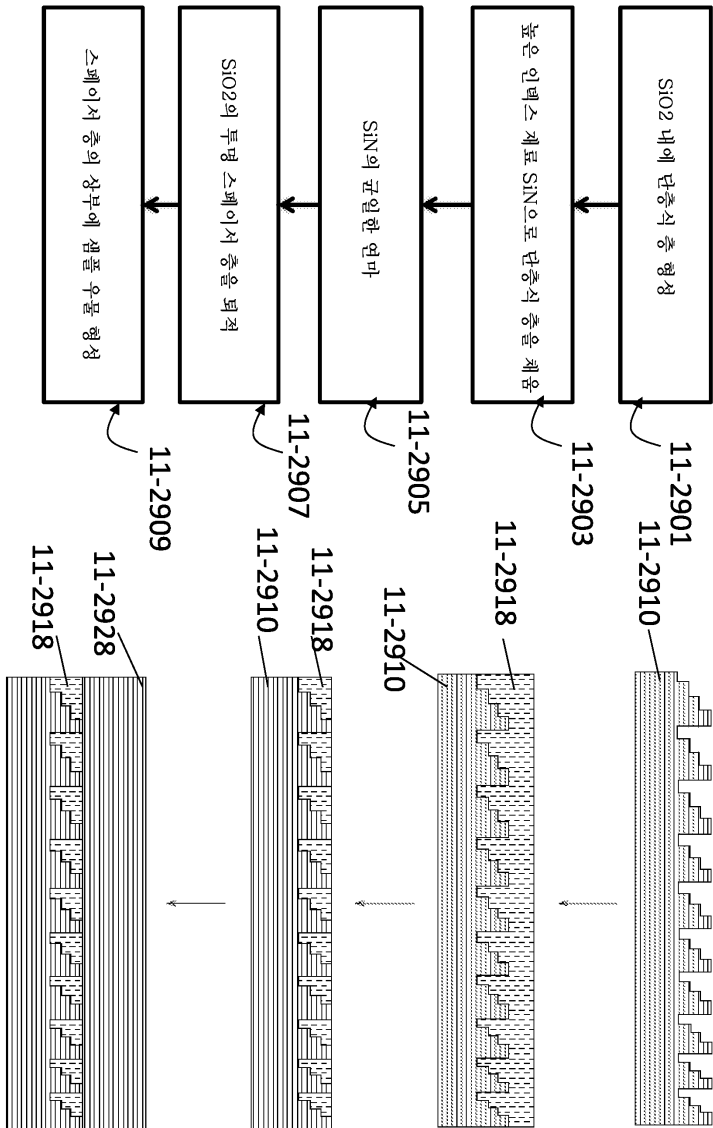
도면11s



도면11t



도면11u



도면11v

