



2019 10 al 13 de septiembre - Cartagena de Indias, Colombia

RETOS EN LA FORMACIÓN
DE INGENIEROS EN LA
ERA DIGITAL



BIOSENSORES FOTÓNICOS PARA APLICACIONES LAB-ON-A-CHIP

**Jesús Álvarez Guerrero, Ferney
Amaya Fernández**

Jhonattan Córdoba Ramírez

**Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín, Colombia**

**Universidad Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, Brasil**

Resumen

Lab-on-a-Chip (LOC) es una tecnología que busca integrar sobre un chip, dispositivos analíticos que permitan realizar procesos propios de un laboratorio tradicional (manejo de fluidos, preparación de la muestra, detección del analito, lectura del transductor y procesamiento de señal) pero en pequeños volúmenes de muestra. Actualmente, estas plataformas están mostrando grandes desarrollos gracias a los recientes avances en los procesos de fabricación de chips microfluídicos y de biosensores a escalas nanométricas. Entre estos últimos se destacan los biosensores fotónicos, ya que a diferencia de otros métodos de sensado (mecánicos, eléctricos, etc) no solo se caracterizan por su alta sensibilidad, sino que adicionalmente aportan ventajas como la inmunidad a interferencias electromagnéticas, estabilidad mecánica, bajo costo de fabricación e integración y detección en tiempo real, de forma directa y sin etiquetas (*Label Free*). Todas estas características presentan a los biosensores fotónicos como una de las tecnologías más prometedoras para las diferentes aplicaciones que demandan las futuras Ciudades Inteligentes y de forma especial para las plataformas LOC.

Partiendo de lo anterior, en este trabajo se describe el proceso de análisis y diseño de un transductor óptico utilizado en aplicaciones de biosensado y plataformas LOC. Inicialmente se describe el proceso de diseño de guías de onda ópticas tipo Rib con las que comúnmente se implementan los transductores ópticos, incluyendo las curvas de Cutoff y el análisis modal. Posteriormente se muestra la implementación y análisis de un interferómetro Mach Zehnder como transductor óptico, en el que se presentan las curvas de sensibilidad y su uso como biosensor. El análisis y resultados presentados en este documento se obtuvieron mediante la herramienta computacional COMSOL Multiphysics.

Palabras clave: biosensores fotónicos; fotónica integrada; Lab-on-a-Chip; Mach Zehnder

Abstract

Lab-on-a-Chip (LOC) is a technology that seeks to integrate on a chip, analytical devices that allow processes typical of a traditional laboratory (fluid handling, sample preparation, analyte detection, transducer reading and signal processing) but in small sample volumes. Currently, these platforms are showing great developments thanks to recent advances in the manufacturing processes of microfluidic chips and biosensors at nanometric scales. Among the latter, the photonic biosensors stand out, since unlike other sensing methods (mechanical, electrical, etc.) they are not only characterized by their high sensitivity, but also provide advantages such as immunity to electromagnetic interference, mechanical stability, low manufacturing cost and real time integration and detection, directly and without labels (Label Free). All these characteristics present photonic biosensors as one of the most promising technologies for the different applications demanded by future Intelligent Cities and especially for LOC platforms.

Based on the above, this work describes the process of analysis and design of an optical transducer used in biosensing applications and LOC platforms. Initially, the design process of Rib type optical waveguides with which optical transducers are commonly implemented is described, including Cutoff curves and modal analysis. Subsequently, the implementation and analysis of a Mach Zehnder interferometer as an optical transducer is shown, in which the sensitivity curves are presented and its use as a biosensor. The analysis and results presented in this document were obtained using the COMSOL Multiphysics computational tool.

Keywords: *photonic biosensors; integrated photonics; Lab-on-a-Chip; Mach Zehnde*

1. Introducción

Las técnicas tradicionales para el monitoreo de variables ambientales y de la salud humana se basan en análisis bioquímicos que requieren de laboratorios especializados que conllevan a altos tiempos de respuesta y costos de procesamiento (Gavela et al. 2016). Un ejemplo de esto son los métodos tradicionales para el monitoreo de agentes contaminantes en el medio ambiente. Estos incluyen técnicas cromatográficas que normalmente requieren un alto consumo de tiempo para la preparación de las muestras, al igual que reactivos y equipos de análisis muy costosos. Además, estos métodos son poco efectivos para análisis en campo como en el caso de accidentes relacionados con pesticidas o envenenamientos agudos, donde se necesita equipamiento portable, miniaturizado y de análisis rápido (Justino, Duarte, and Rocha-Santos, 2017).

Ante esta problemática, recientemente ha emergido una tecnología conocida como laboratorios sobre chips (LOC, *Lab-On-Chip*), en la cual se busca el desarrollo de laboratorios portables mediante la integración a nivel de un chip de todos los pasos que se ejecutan normalmente en un laboratorio de análisis químico estandarizado (González-Guerrero et al. 2011). Para lograr esto, se requieren de biosensores a escalas nanométricas de alta sensibilidad que permitan detectar un analito o sustancia de interés en cantidades muy pequeñas de muestra (del orden de ng/ml o pg/ml) (Justino, Duarte, and Rocha-Santos, 2017).

Actualmente se cuenta con una amplia gama de biosensores disponibles en el mercado clasificados de acuerdo con su principio de transducción como electroquímicos, piezoeléctricos, mecánicos y fotónicos. Todos estos dispositivos presentan como característica común su alta sensibilidad (Justino, Duarte, and Rocha-Santos, 2017), sin embargo, los biosensores fotónicos presentan ventajas adicionales como la inmunidad a interferencias electromagnéticas, operación a alta velocidad, bajo consumo de potencia, uso potencial en ambientes hostiles, capacidad de miniaturización, posibilidad de multiplexación, estabilidad mecánica, bajo costo de fabricación e integración, detección en tiempo real, de forma directa y sin etiquetas (*Label Free*) ,(Chung et al. 2018),(Liu et al. 2015).

Los biosensores fotónicos de mejor desempeño son los que se basan en el principio de detección del campo evanescente. En este mecanismo se fija una capa bioreceptora sobre la superficie de un guía de onda óptico, que al entrar en contacto con el analito de interés produce una interacción biomolecular que afecta las propiedades de propagación en el guía de onda, específicamente una variación del índice de refracción generado a través de la modificación del campo evanescente. Esta variación del índice de refracción se puede evaluar mediante alguna de las propiedades ópticas de las ondas guiadas (intensidad, fase, polarización, etc) y a su vez esta variación se puede correlacionar con la concentración del analito, permitiendo así un análisis cuantitativo de la interacción (Estevez, Alvarez, and Lechuga, 2012).

A pesar de las grandes ventajas que ofrecen los biosensores fotónicos, esta tecnología se enfrenta constantemente a retos como el de disminuir los costos de fabricación y aumentar la sensibilidad de los dispositivos. A propósito de esto, recientemente se han propuesto diversos transductores fotónicos con el fin de incrementar la sensibilidad de los biosensores. Algunas de las estructuras utilizadas se basan en dispositivos como interferómetros (Liu et al. 2015), anillos resonantes (Washburn and Bailey, 2011), cristales fotónicos (Cunningham et al. 2016), entre otros. Los dispositivos reportados presentan límites de detección entre 10^{-5} y 10^{-9} unidades de índice de refracción (RIU, Refractive Index Unit), lo cual representa una alta sensibilidad en los biosensores fotónicos ya que dependiendo del analito y del tipo de transducción, significa que se pueden determinar concentraciones hasta de pg/ml (Estevez, Alvarez, and Lechuga, 2012).

Dada la importancia de los biosensores fotónicos y todo el potencial que presentan para diversas aplicaciones de biosensado como las plataformas LOC que demandan las ciudades actuales y más aún las futuras ciudades inteligentes, resulta interesante dar a conocer a la comunidad académica colombiana algunos de los conceptos básicos para entender el principio de funcionamiento de los biosensores fotónicos. En este sentido, en este trabajo se presenta el diseño y análisis de un transductor óptico utilizado en aplicaciones de biosensado fotónico. Inicialmente se describe el diseño de guías de onda ópticas tipo Rib, las cuales son con las que comúnmente se implementan los transductores ópticos. Se describen las curvas de Cutoff y se realiza el análisis modal del guía de onda. Posteriormente, se muestra la implementación y análisis de un interferómetro Mach-Zehnder como transductor óptico y su uso como biosensor.

2. Diseño y análisis de guías de onda tipo Rib

En esta sección se presenta el análisis modal de la sección transversal de un guía de onda tipo RIB. Este análisis se realiza mediante las curvas del índice efectivo contra ancho del guía conocidas como curvas de cutoff, y mediante el cálculo de la intensidad del campo para los primeros seis modos que se propagan en le guía de onda.

Dado que el comportamiento de la luz dentro de un guía de onda se describe mediante la solución de las ecuaciones de Maxwell, se requiere de software especializado que permita realizar este proceso. Una de las herramientas computacionales más populares y reconocidas por la comunidad científica para la solución e interpretación de diferentes fenómenos físicos que involucren la solución de ecuaciones diferenciales complejas es COMSOL Multiphysics, el cual se basa en el método de elementos finitos.

En la Fig. 1 se muestra la sección transversal del guía de onda tipo Rib que se implementó. En esta se observan las diferentes capas, materiales y dimensiones de las que se conforma el guía de onda.

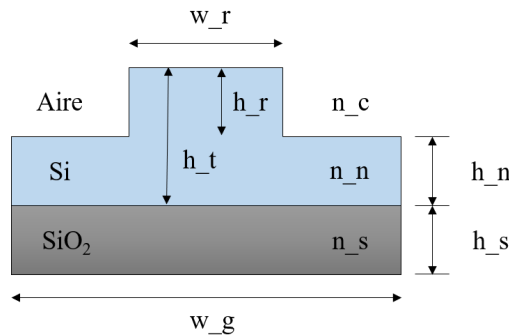


Fig. 1. Guía de onda tipo Rib.

Cada uno de los parámetros que se observan en la Fig. 1 se describen en la TABLA 1.

TABLA 1. Parámetros globales.

| Nombre | Valor | Descripción |
|------------|-------------------|-----------------------|
| λ | 1550 nm | Longitud de Onda |
| n_{core} | 3.48 | n del núcleo |
| n_{subs} | 1.44 | n del substrato |
| n_{clad} | 1 | n del recubrimiento |
| r | 0.2 - 0.5 - 0.8 | razón de espesor Rib |
| h_{core} | $r \cdot h_{rib}$ | Espesor del núcleo |
| h_{rib} | 1 μ m | Espesor del rib |
| h_{subs} | 1 μ m | Espesor del substrato |
| $w_{guía}$ | 10 μ m | Ancho del guía |
| w_{rib} | 1.5 μ m | Ancho del Rib |
| f_0 | c/λ | Frecuencia |

Los materiales utilizados para el guía de onda corresponden a la plataforma de Silicio sobre aislante (SOI, Silicon on Insulator) ya que es la plataforma tradicional sobre la que se fabrican dispositivos fotónicos. Partiendo de esto, para el substrato se utilizó Dióxido de Silicio (SiO_2) con

índice de refracción 1.44, para el core se utilizó Silicio (Si) con índice de refracción de 3.48 y el cladding es aire de índice de refracción 1.

Luego de definir las dimensiones y materiales de la estructura, el método de elementos finitos requiere la definición de un enmallado en el cual se deben configurar los tamaños de los elementos en cada sección de la estructura y para los cuales hay unos criterios de diseño. Por ejemplo, el elemento de mayor tamaño en el core del guía de onda debe corresponder con la ecuación (1).

$$T_{max} = \frac{\lambda}{n_n} / 20 \quad (1)$$

Donde n_n es el índice de refracción del core del guía de onda. El resto del mallado se puede configurar con elementos en los que el tamaño máximo corresponda con la ecuación (2).

$$T_{max} = \frac{\lambda}{n_c} / 4 \quad (2)$$

Donde n_c corresponde al índice de refracción del cladding del guía de onda.

Estas condiciones son definidas para buscar un equilibrio en la cantidad de elementos en los que se divida la estructura, ya que si se definen pocos elementos la solución obtenida tendrá un alto margen de error, mientras que si se definen demasiados elementos, la capacidad de procesamiento requerida para la simulación es demasiado grande.

2.1. Análisis modal

El número de modos que se propagan por el guía de onda depende de características geométricas como el ancho y la altura. En el caso del guía de onda tipo Rib se debe recordar que la altura total del Rib (h_t) está dividida en dos partes: una que va desde el substrato hasta donde inicia el Rib (h_n) y la otra es la altura del Rib (h_r), tal como se aprecia en la Fig. 1.

La razón entre h_t y h_n se conoce como parámetro r e incide directamente en el comportamiento modal dentro del guía de onda al igual que las variaciones del ancho del guía. Con el fin de mostrar este comportamiento se realizaron simulaciones con tres valores del parámetro r (0.2, 0.5 y 0.8). Para cada uno de estos valores se varió el ancho del Rib entre 0.2 y 4 micrómetros con pasos de 0.2 micrómetros. En la Fig. 2 se muestran las curvas del índice de refracción efectivo de cada modo propagado en un guía de onda tipo Rib para un parámetro $r = 0.2$.

En las curvas mostradas en la Fig. 2 se puede observar que el guía de onda tiene un comportamiento monomodo hasta un ancho del guía de 0.9 μm , punto en el cual empiezan a aparecer los modos de orden superior, hasta tal punto que para un ancho de 2.7 μm se propagan los seis primeros modos.

En la Fig. 3 se puede apreciar la distribución del campo de los tres primeros modos de propagación del guía de onda tipo Rib con parámetro $r = 0.2$.

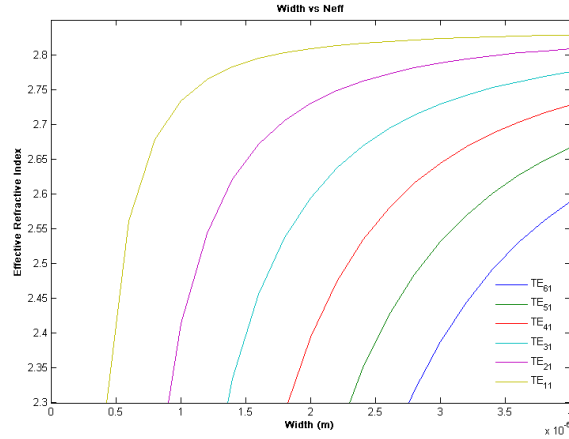


Fig. 2. Variación del n_{eff} de cada modo propagado en un guía de onda tipo Rib respecto a la anchura y un parámetro $r = 0.2$.

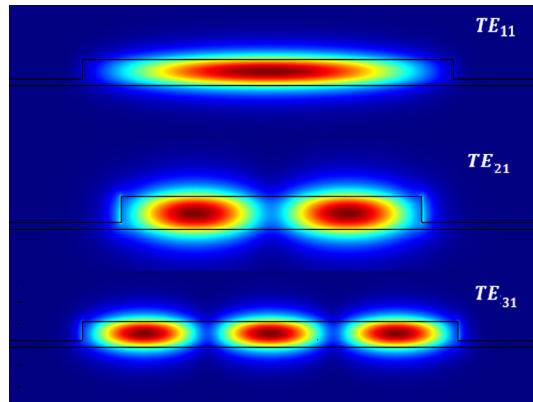


Fig. 3. Distribución del campo electromagnético de los tres primeros modos de un guía tipo Rib con $w=4 \mu\text{m}$ y $r=0.2$.

En la Fig. 4 se presentan los resultados obtenidos para un parámetro $r = 0.5$ en los que se evidencia que la característica modal cambia respecto a los resultados obtenidos para $r = 0.2$.

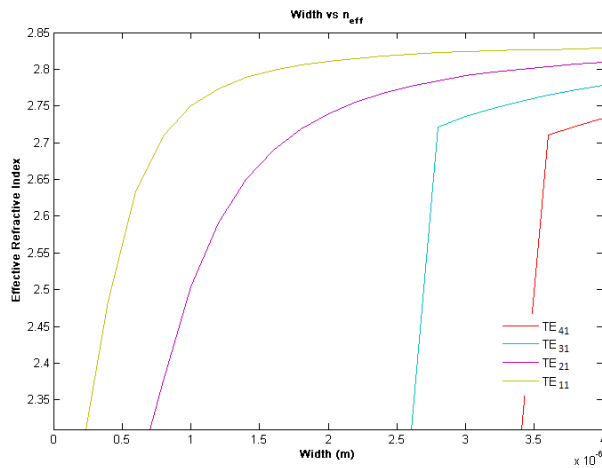


Fig. 4. Variación del n_{eff} de cada modo propagado en un guía de onda tipo Rib respecto a la anchura y un parámetro $r = 0.5$.

A diferencia de las gráficas obtenidas para $r = 0.2$, los resultados de la Fig. 4 muestran que con $r = 0.5$ solo se propagan los 4 primeros modos con un ancho del Rib de $4 \mu\text{m}$. Sin embargo, se observa que los modos de tercer y cuarto orden aparecen solo hasta un ancho de 2.7 y $3.5 \mu\text{m}$ respectivamente. Por esta razón se observa la caída abrupta en las curvas azul y roja.

Para relaciones de r mayores a 0.5 se siguen reduciendo el número de modos que se propagan por el guía de onda, evidenciando que la razón entre las alturas del Rib (r) impacta directamente en el desempeño modal del guía de onda. A medida que la ranura que sobresale es más grande, más modos se pueden propagar. Sin embargo, se puede observar que el modo TE_{21} esta presente en las dos simulaciones y se propaga cuando el ancho del Rib se aproxima a $1 \mu\text{m}$. Por lo tanto, para lograr una condición de propagación monomodo se recomienda trabajar con un parámetro r superior a 0.5 y anchos del Rib menores a $1 \mu\text{m}$.

3. Interferómetro Mach-Zehnder

Los Interferómetros Mach Zehnder (MZI, Mach Zehnder Interferometer) son uno de los dispositivos fotónicos junto con los anillos resonantes más utilizados para aplicaciones de biosensores. Los MZI se puede considerar como el formato más común dentro de las técnicas de interferometría utilizadas para aplicaciones de sensado. Su principio de funcionamiento se describe gráficamente en la Fig. 5.

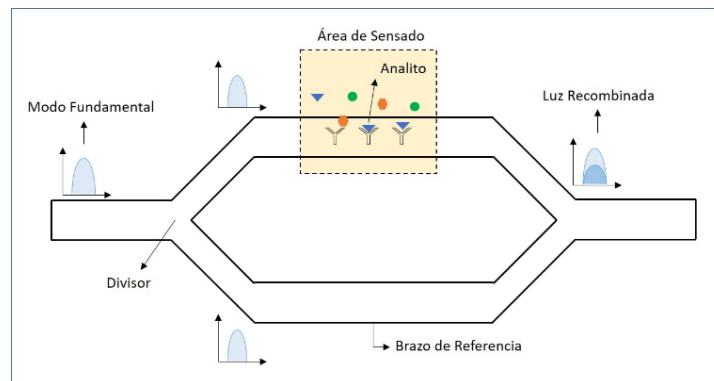


Fig. 5. Biosensor basado en interferometría Mach Zehnder.

Inicialmente la luz que esta confinada dentro de una guía de onda se divide en dos caminos paralelos mediante un divisor conocido generalmente como *Y-Junction*. uno de los caminos se conoce como brazo de sensado ya que en este se ubica el área sensora en el cual ocurren las interacciones biomoleculares, mientras que el otro camino funciona como brazo de referencia. Cuando ocurre un evento de sensado se generan variaciones en el índice de refracción efectivo del guía de onda del área sensora, las cuales son detectadas mediante el campo evanescente de la luz. Estas variaciones modifican la fase de la luz que viaja por el brazo de sensado, de tal modo que al recombinarse los dos haces de luz luego de una distancia fija mediante otra *Y-Junction*, se inducen diferencias de fase que ocasionan interferencia constructiva o destructiva al final del dispositivo (Estevez, Alvarez, and Lechuga 2012).

Las ecuaciones (3) y (4) describen las diferencias de fase inducidas y la intensidad de luz a la salida del dispositivo (Estevez, Alvarez, and Lechuga, 2012):

$$\Delta\Phi = \frac{2\pi L}{\lambda} [n_S - n_R] \quad (3)$$

$$I = \frac{I_0}{2} [E_S^2 + E_R^2 + 2E_S E_R \cos \Delta\Phi] \quad (4)$$

En las ecuaciones (3) y (4), E corresponde al campo electrico propagado a lo largo del guía de onda, n es el índice de refracción efectivo, Φ es la fase, L es la longitud de detección, λ es la longitud de onda de la luz propagada, I_0 e I son las intensidades de luz a la entrada y la salida del dispositivo respectivamente. Los subíndices S y R hacen referencia a los brazos de sensado y referencia.

Los MZI, así como todos los transductores fotónicos se evalúan mediante las curvas de sensibilidad en Bulk, las cuales relacionan las variaciones en el índice de refracción efectivo del brazo de sensado con respecto a cambios en el índice de refracción dentro del volumen ocupado por toda el área sensora. La sensibilidad del dispositivo debida a la variación de los índices efectivos afecta directamente la diferencia de fase entre las señales de ambos brazos del interferómetro, la cual está dada por la ecuación (3). mientras que la sensibilidad en Bulk está dada por la ecuación (5):

$$S_{Bulk} = \frac{\partial(\Delta\Phi)}{\partial n_{clad}} = \frac{2\pi L}{\lambda} \eta_{bulk} \quad (5)$$

Donde n_{clad} es el índice de refracción del recubrimiento, L es la longitud del área sensora y η_{bulk} se conoce como sensibilidad intrínseca y está dada por la ecuación (6):

$$\eta_{Bulk} = \frac{\partial(\Delta n_{eff})}{\partial n_{clad}}; \Delta n_{eff} = n_s - n_r \quad (6)$$

Donde n_s es el índice de refracción efectivo del brazo de sensado y n_r es el índice efectivo del brazo de referencia.

Para obtener las curvas de la sensibilidad en Bulk se debe realizar un análisis modal de la sección transversal tanto del brazo de referencia como del brazo de sensado, para obtener los índices efectivos. En el brazo de referencia el índice efectivo se mantiene constante, mientras que en el brazo de sensado se deben inducir pequeños cambios en el índice de refracción del recubrimiento (n_{clad}) para luego calcular los índices efectivos.

En la Fig. 6 se presenta la gráfica de sensibilidad en bulk para un biosensor basado en un MZI con guías de onda tipo Rib como las descritas en la sección anterior. La longitud del área sensora es de 20 μm y la longitud de onda de operación es de 1550 nm.

La curva de sensibilidad en bulk muestra como pequeñas variaciones inducidas en la superficie del área sensora debidas a la interacción del analito con el campo evanescente, generan variaciones de fase con comportamiento lineal en la señal interferométrica a la salida del MZI.

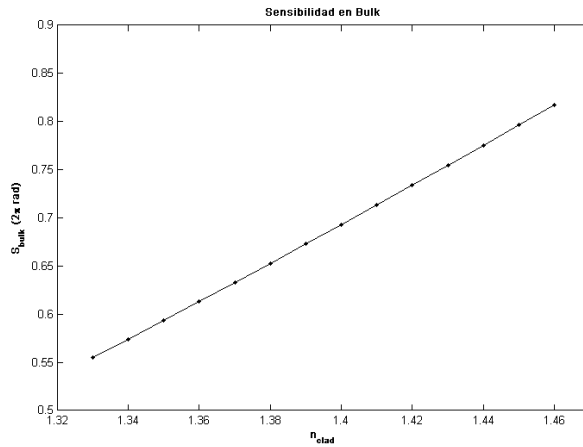


Fig. 6. Sensibilidad en bulk de un biosensor basado en un MZI.

4. Conclusiones

Se presentó el proceso de diseño y análisis de un MZI utilizado como transductor fotónico para aplicaciones de biosensado mediante la herramienta computacional COMSOL Multiphysics. El dispositivo analizado fue diseñado mediante guías de onda tipo Rib.

Se describió el proceso de análisis de los guías de onda tipo Rib, en el cual se utilizaron las curvas de cutoff para diferentes relaciones de espesor (r). Este análisis permitió concluir que para lograr una condición de propagación monomodo se debe trabajar con un parámetro r superior a 0.5 y anchos del Rib menores a 1 μm .

El análisis modal de los guías de onda también es importante para el análisis de sensibilidad de los transductores diseñados, ya que proporciona información del índice efectivo en el área sensora. Parámetro que varía cuando se aplican pequeñas modificaciones en el índice de refracción de la capa bioreceptora, que es justamente lo que sucede cuando ocurre un evento de biodetección en los biosensores reales.

5. Referencias

- Chung, Chi-Jui et al. 2018. "Silicon-Based Hybrid Integrated Photonic Chip for K H_2PO_4 Band Electromagnetic Wave Sensing." *Journal of Lightwave Technology* 36(9): 1568–75. <http://ieeexplore.ieee.org/document/8219397/> (August 3, 2018).
- Cunningham, B T et al. 2016. "Recent Advances in Biosensing With Photonic Crystal Surfaces: A Review." *IEEE sensors journal* 16(10): 3349–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27642265> (October 11, 2018).

- Estevez, M.C., M. Alvarez, and L.M. Lechuga. 2012. "Integrated Optical Devices for Lab-on-a-Chip Biosensing Applications." *Laser & Photonics Reviews* 6(4): 463–87. <http://doi.wiley.com/10.1002/lpor.201100025>.
- Gavela, Adrián Fernández, Daniel Grajales García, Jhonattan C. Ramirez, and Laura M. Lechuga. 2016. "Last Advances in Silicon-Based Optical Biosensors." *Sensors (Switzerland)* 16(3): 1–15.
- González-Guerrero, A.B. et al. 2011. "Advanced Photonic Biosensors for Point-of-Care Diagnostics." *Procedia Engineering* 25: 71–75. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877705811056876> (August 6, 2018).
- Justino, Celine I L, Armando C Duarte, and Teresa A P Rocha-Santos. 2017. "Recent Progress in Biosensors for Environmental Monitoring: A Review." *Sensors (Basel, Switzerland)* 17(12). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244756> (August 6, 2018).
- Liu, Qing et al. 2015. "Mach–Zehnder Interferometer (MZI) Point-of-Care System for Rapid Multiplexed Detection of MicroRNAs in Human Urine Specimens." *Biosensors and Bioelectronics* 71: 365–72. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566315300476> (August 3, 2018).
- Washburn, Adam L., and Ryan C. Bailey. 2011. "Photonics-on-a-Chip: Recent Advances in Integrated Waveguides as Enabling Detection Elements for Real-World, Lab-on-a-Chip Biosensing Applications." *Analyst* 136(2): 227–36.

Los puntos de vista expresados en este artículo no reflejan necesariamente la opinión de la Asociación Colombiana de Facultades de Ingeniería.

Copyright © 2019 Asociación Colombiana de Facultades de Ingeniería (ACOFI)