



MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITA' E DELLA RICERCA

Programmi di ricerca cofinanziati - Modello E Relazione scientifica conclusiva sui risultati di ricerca ottenuti - ANNO 2007 prot. 2007S8PCE5

1. Area Scientifico Disciplinare principale	<i>09: Ingegneria industriale e dell'informazione</i>
2. Coordinatore Scientifico del programma di ricerca	<i>BARILLARO Giuseppe</i>
- Università	<i>Università di PISA</i>
- Facoltà	<i>Facoltà di INGEGNERIA</i>
- Dipartimento/Istituto	<i>Dip. INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE: ELETTRONICA, INFORMATICA, TELECOMUNICAZIONI</i>
3. Titolo del programma di ricerca	<i>Microsistemi Optofluidici a Cristalli Fotonici per Biosensori</i>
4. Settore principale del Programma di Ricerca:	<i>ING-INF/01</i>
5. Costo originale del Programma:	<i>290.000 €</i>
6. Quota Cofinanziamento MIUR:	<i>132.000 €</i>
7. Quota Cofinanziamento Ateneo:	<i>56.571 €</i>
8. Finanziamento totale:	<i>188.571 €</i>
9. Durata:	<i>24 mesi</i>

10. Obiettivo della ricerca eseguita

L'obiettivo Generale della ricerca eseguita è stato quello di realizzare e caratterizzare un prototipo di microsistema integrato di tipo optofluidico a cristalli fotonici (CF), in silicio, quale biochip per la rivelazione di biomolecole senza marcatori, quindi basato su variazioni di indice di rifrazione del materiale inserito all'interno del cristallo fotonico.

Le tre unità operative, con competenze complementari, hanno collaborato nell'ambito del progetto in maniera efficiente e sinergica, contribuendo al raggiungimento degli obiettivi svolgendo, nei tempi previsti e con precisione, i propri compiti, definiti fin dall'inizio del progetto:

- Compito dell'UO1: realizzazione di un microsistema optofluidico che integra: i) una sezione ottica, costituita da un substrato di silicio microlavorato, mediante la tecnica del micromachining elettrochimico, contenente un dispositivo a cristallo fotonico (DCF) monodimensionali (1D) e un percorso ottico in aria, costituito da scavi di dimensioni opportune in ingresso e in uscita del DCF, tale da permetterne la caratterizzazione; ii) una sezione fluidica, costituita da un substrato di vetro microlavorato, che sigilla superiormente il DCF, contenente i canali e i fori per l'ingresso e l'uscita dei fluidi necessari alla caratterizzazione e funzionalizzazione del DCF.

- Compito dell'UO2: caratterizzazione ottica dei DCF per ottenere l'andamento della riflettività spettrale dei DCF nell'intervallo di lunghezze d'onda comprese tra 1.0 e 1.7 μm , al variare dell'indice di rifrazione del fluido inserito nel sistema, e valutazione della responsività del sistema con microspecchio;

- Compito dell'UO3: messa a punto di un protocollo per la funzionalizzazione delle superfici di silicio microlavorate dei DCF, tramite immobilizzazione del biorecettore, e successiva caratterizzazione del sistema, prendendo in considerazione l'interazione di tipo antigene/anticorpo per la rivelazione della proteina C reattiva.

L'obiettivo FINALE raggiunto è la realizzazione di un prototipo di microsistema optofluidico con microspecchio a CFID adatto per misure di indice di rifrazione di fluidi e la realizzazione di un prototipo di un biochip optofluidico con microspecchio a CFID per la rivelazione della proteina C reattiva (CRP) quale marker della sepsi.

Gli aspetti innovativi della proposta, rispetto allo stato dell'arte nazionale ed internazionale, sono individuabili:

- nell'utilizzo della tecnica del micromachining elettrochimico per la fabbricazione di dispositivi a CFID, con elevato rapporto d'aspetto (rapporto altezza/larghezza);*
- nell'integrazione, sullo stesso substrato di silicio, di un DCF e degli alloggiamenti per le fibre ottiche di misura, reso possibile dall'elevato rapporto d'aspetto delle microstrutture fabbricate;*
- nella fabbricazione di un microsistema optofluidico a CF per la realizzazione di (bio)sensori ottici senza marcatori, basato quindi sulla rivelazione di variazioni di indice di rifrazione, contenente sia la sezione ottica, che integra il DCF con gli scavi per gli alloggiamenti delle fibre ottiche di misura, sia la sezione microfluidica, che integra il DCF con un canale fluidico utilizzato per l'inserimento dei fluidi necessari per la funzionalizzazione/caratterizzazione dello stesso.*

Le estese campagne di misura svolte su vari dispositivi hanno permesso di:

- 1) dimostrare il buon accordo fra le caratteristiche ottiche dei cristalli fotonici (riflettività spettrale dei microspecchi) attese teoricamente e quelle sperimentali;*
- 2) ricavare la distribuzione delle caratteristiche ottiche in vari punti di un campione e tra campioni nominalmente uguali;*
- 3) fornire un feedback sulla qualità e la funzionalità dei dispositivi, importante per migliorare sia il progetto delle strutture che il processo di fabbricazione;*
- 4) dimostrare la sufficiente robustezza delle microstrutture e la loro idoneità per applicazioni di microoptofluidica;*
- 5) dimostrare la possibilità di effettuare saggi immunologici di tipo sandwich, funzionalizzando la superficie del cristallo fotonico, per rivelare in maniera specifica la proteina C reattiva;*
- 6) valutare le variazioni della riflettività spettrale di dispositivi microoptofluidici a cristalli fotonici dovute al flusso di liquidi con vari indici di rifrazione tra le pareti di silicio;*
- 7) valutare le variazioni della riflettività spettrale di dispositivi microoptofluidici a CF dovute alla formazione di strati biomolecolari sulle pareti di silicio, in seguito alle varie fasi del saggio immunologico.*

In considerazione della connotazione innovativa, a livello nazionale e internazionale, del progetto di ricerca proposto, un ulteriore importante obiettivo è stato la divulgazione dei risultati ottenuti nelle varie fasi dell'attività, mediante comunicazioni a conferenze e pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali di livello elevato.

Nonostante il Progetto sia stato finanziato per una quota pari a circa il 65% del budget totale richiesto, l'obiettivo generale della Ricerca non è stato modificato, in fase di rimodulazione, in modo significativo. Il supporto economico del MIUR è stato fondamentale per l'acquisto del materiale e della strumentazione necessaria per lo svolgimento delle attività del progetto. Altri fondi su tematiche affini, resi disponibili nel periodo 2008-2010, sono stati utilizzati in maniera sinergica per il raggiungimento dell'obiettivo.

Grazie a questo progetto si è formato un gruppo di lavoro interdisciplinare composto da unità con competenze complementari, che hanno collaborato in maniera efficace e sinergica durante il progetto e che continueranno a collaborare per lo sviluppo di biosensori a CF in silicio microlavorato anche oltre la data di chiusura del progetto PRIN 2007.

11. Descrizione della Ricerca eseguita e dei risultati ottenuti

Il microsistema optofluidico a CF realizzato dall'UO1 è composto da due parti: 1) un substrato di silicio microlavorato che, nella versione finale, integra un microspecchio a CF (mCF), unitamente ai canali microfluidici, per l'inserimento delle soluzioni di funzionalizzazione e dei campioni biologici (nell'utilizzo come biosensore) o più in generale di opportuni liquidi (per applicazioni optofluidiche) all'interno del CF, e agli alloggiamenti per il posizionamento/allineamento delle fibre ottiche di misura; 2) un substrato di vetro che sigilla superiormente il silicio microlavorato e che contiene i fori di ingresso/uscita per l'inserimento dei liquidi nel dispositivo a CF. In Figura 1 sono riportate foto al microscopio elettronico (SEM) di un tipico microsistema optofluidico a CF (MG3-1), che rappresenta il risultato dei due anni di ricerca dell'UO1 nell'ambito del Progetto. Questo microsistema è stato ottenuto attraverso un processo di valutazione critica di una serie di risultati intermedi, sia in termini di microfabbricazione, sia di caratterizzazione ottica/optofluidica e funzionalizzazione/rivelazione, in un processo di feedback continuo fra le unità del Progetto.

Il progetto dei dispositivi a CF monodimensionali (CF1D) è stato effettuato, in una prima fase, mediante metodo analitico e verificato, in una seconda fase, mediante calcolo degli spettri di riflettività teorici ottenuti utilizzando il metodo della matrice di trasferimento. Inizialmente, sono stati progettati, fabbricati, e misurati microspecchi a CF (mCF-1) con massimo di riflettività (bandgap) a $1.55 \mu\text{m}$ e microspecchi a CF (mCF-2) con minimo di riflettività (notch) a $1.55 \mu\text{m}$.

Le diverse tipologie di dispositivi a CF sono state realizzate utilizzando la tecnologia dell'attacco elettrochimico (ECM, electrochemical micromachining), sviluppata presso l'UO1 precedentemente al Progetto ed ottimizzata nel corso del Progetto per la fabbricazione di strutture e microsistemi a CF1D con elevato aspect-ratio (rapporto altezza/larghezza) e buona robustezza meccanica in presenza di liquidi, nella versione finale caratterizzati da strutture silicio/aria con aspect-ratio dell'ordine di 50 e periodo spaziale di $8 \mu\text{m}$. L'immagine al SEM di un mCF-1 con periodo di $8 \mu\text{m}$ ed altezza di $100 \mu\text{m}$ è riportato in Figura 2.

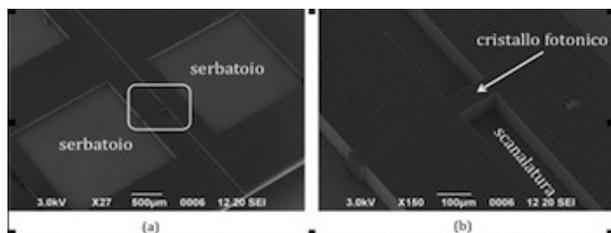


Figura 1. Immagini al microscopio elettronico (SEM) di un microsistema optofluidico a cristallo fotonico integrato in un substrato di silicio. Nell'immagine si possono notare: i) i due serbatoi per il liquido; ii) il cristallo fotonico tra i due serbatoi; iii) gli alloggiamenti per le fibre ottiche di misura di fronte al cristallo fotonico. L'immagine a destra mostra un dettaglio del microsistema che mette in evidenza il cristallo fotonico integrato sul chip.

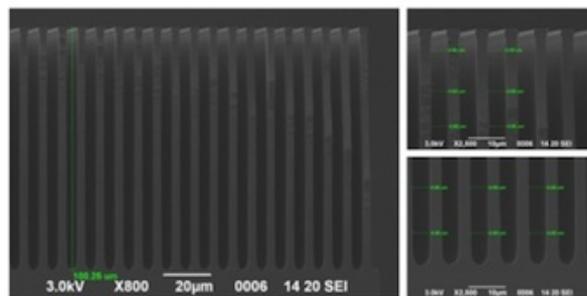


Figura 2. Immagine al microscopio elettronico a scansione di una sezione di un cristallo fotonico con periodo di $8 \mu\text{m}$, altezza di $100 \mu\text{m}$ ed aspect-ratio di circa 33. Si può notare l'elevata uniformità orizzontale e verticale della struttura fotonica fabbricata.

Per caratterizzare sperimentalmente i vari dispositivi, l'UO2 ha allestito diverse configurazioni di misura, di complessità crescente dal punto di vista ottico, meccanico e fluidico. Il nucleo centrale degli allestimenti sperimentali è collocato in modo permanente sul banco ottico del laboratorio di Elettroottica del Dipartimento di Elettronica di Pavia dedicato alle attività di microoptofluidica. La flessibilità della tecnologia in fibra ottica permette di riconfigurare gli schemi di misura in base al tipo di caratterizzazione da effettuare sui singoli dispositivi. Nel limite del possibile, si è cercato di usare componenti attivi e passivi disponibili commercialmente, già sviluppati e largamente utilizzati in campo telecom, con costi compatibili con il finanziamento ottenuto.

In Figura 3 viene riportata la configurazione strumentale per misure di riflettività spettrale su mCF, con monitoraggio della superficie frontale del dispositivo, utilizzata anche per effettuare scansioni su due assi ed interrogare il campione con elevata risoluzione spaziale. In questo schema, la fibra ottica di lettura ed il dispositivo sono montati su supporti meccanici diversi. La radiazione proveniente dalla sorgente di luce bianca incorporata nell'analizzatore di spettro ottico (OSA), oppure da sorgenti ASE esterne di elevata potenza (es. SLED), viene lanciata in un ramo dell'accoppiatore 50/50%, da cui entra nella fibra di lettura con lente, affacciata al campione da investigare. Dal campione, la radiazione viene riflessa e riaccoppiata nella fibra di lettura che, sempre attraverso l'accoppiatore, la immette nell'ingresso del monocromatore dell'OSA.

Per quanto riguarda i CF1D, l'UO2 ha effettuato misure di riflettività spettrale nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e $1.7 \mu\text{m}$ su vari campioni di: 1) CF1D di altezza $50 \mu\text{m}$ e $90 \mu\text{m}$ e periodo di 3 , 4 e $8 \mu\text{m}$, confrontando le prestazioni di fibre ottiche monomodali standard per telecomunicazioni con terminazioni diverse, con e senza lente, come fibra di lettura del segnale ottico (Figura 4); 2) CF1D di periodo $8 \mu\text{m}$ e altezza $50 \mu\text{m}$, effettuando scansioni dei dispositivi su due assi per valutare l'uniformità dei campioni (Figura 5); 3) CF1D di periodo $8 \mu\text{m}$ e altezza $90 \mu\text{m}$ infiltrati con isopropanolo (IPA) e etanolo (EtOH) (Figura 6).

I risultati teorici degli spettri di riflettività ottenuti con il modello analitico sviluppato dall'UO1, che tiene conto delle non idealità del CF (rugosità delle pareti di silicio) e del setup di misura (resolution bandwidth dell'OSA) sono in ottimo accordo con quelli sperimentali ottenuti dall'UO2 (Figure 5-7) ed hanno permesso di effettuare una stima della rugosità dei piani di silicio che compongono il CF (variazione picco-valle di 20 - 30 nm). Sfruttando le potenzialità del modello sviluppato, è stato inoltre effettuato (insieme all'UO2) uno studio della variazione delle proprietà di riflettività spettrale dei dispositivi di tipo mCF-1 e mCF-2 in funzione della posizione di misura (sia in diverse posizioni del singolo dispositivo, che nella stessa posizione di dispositivi differenti), che ha permesso di quantificare l'effetto delle tolleranze del processo di fabbricazione (in termini di rugosità delle pareti di silicio) sulle caratteristiche ottiche dei CF fabbricati. I risultati di tale studio sono riportati in Figura 8.

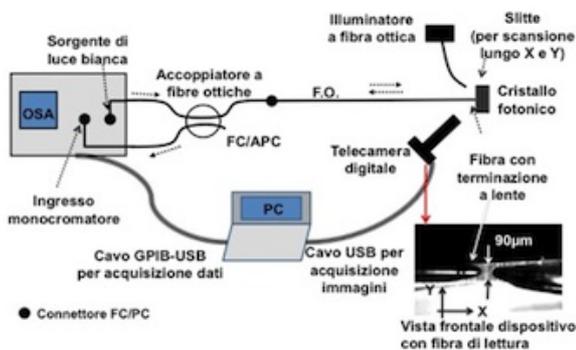


Figura 3. Configurazione strumentale per misure di riflettività spettrale su microspecchi a cristalli fotonici in silicio microlavorato, con monitoraggio della superficie frontale del dispositivo, utilizzata anche per effettuare scansioni su due assi ed interrogare il campione con elevata risoluzione spaziale. In questo schema, la fibra ottica di lettura ed il dispositivo sono montati su supporti meccanici diversi. La radiazione proveniente dalla sorgente di luce bianca incorporata nell'analizzatore di spettro ottico (OSA), oppure da sorgenti ASE esterne di elevata potenza (es. SLED), viene lanciata in un ramo dell'accoppiatore 50/50%, da cui entra nella fibra di lettura (con lente), affacciata al campione da investigare. Dal campione, la radiazione viene riflessa e riaccoppiata nella fibra di lettura che, sempre attraverso l'accoppiatore, la immette nell'ingresso del monocromatore dell'OSA.

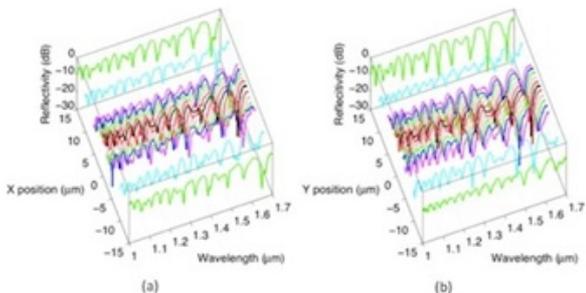


Figura 5. Spettri di riflettività sperimentali acquisiti nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 µm con l'analizzatore di spettro ottico utilizzando per la lettura una fibra ottica con lente focalizzante WT&T su un microspecchio a cristalli fotonici monodimensionali di periodo 8 µm e altezza 50 µm. Il diametro della macchia è di 5 µm, la distanza di lavoro 25 µm. Gli spettri sono il risultato delle scansioni del campione lungo X (a) e lungo Y (b) effettuate grazie all'uso di slitte motorizzate di precisione, controllate da computer, per lo spostamento del campione. E' possibile anche collegare la distribuzione degli spettri di riflettività alle caratteristiche geometriche del campione.

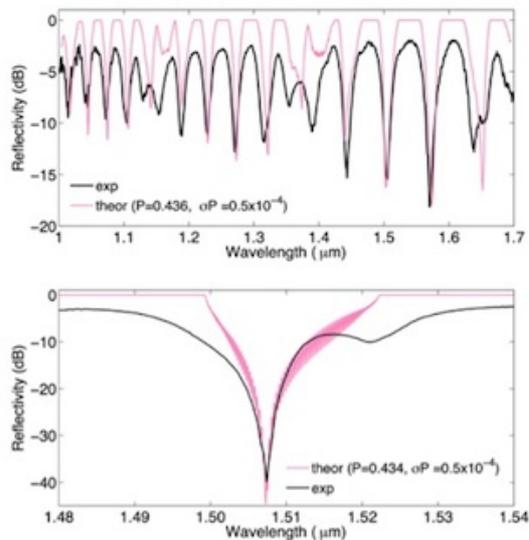


Figura 4. Confronto fra lo spettro di riflettività ottenuto teoricamente (porosità $P=0.43$) e lo spettro di riflettività sperimentale acquisito con l'analizzatore di spettro ottico (OSA) utilizzando per la lettura una fibra ottica con lente focalizzante OZOptics, su un campione di microspecchio a cristallo fotonico di periodo 8 µm e altezza 50 µm. Il diametro della macchia è di 5 µm, la distanza di lavoro 26 µm. (a) Lo spettro nell'intervallo da 1.0 a 1.7 µm è stato acquisito con risoluzione 10 nm utilizzando come sorgente la lampada a luce bianca incorporata nell'OSA. (b) Lo spettro nell'intervallo 1.48-1.54 µm è stato acquisito utilizzando uno SLED come sorgente ASE ad elevata potenza, che permette di ottenere un buon rapporto segnale-rumore ed una elevata dinamica di misura anche con banda di risoluzione di 0.1 nm (100 volte più stretta rispetto a quanto è possibile con la lampada). Il fattore di merito della risonanza è circa 3800, dimostrando così l'elevata qualità ottica delle superfici del cristallo fotonico.

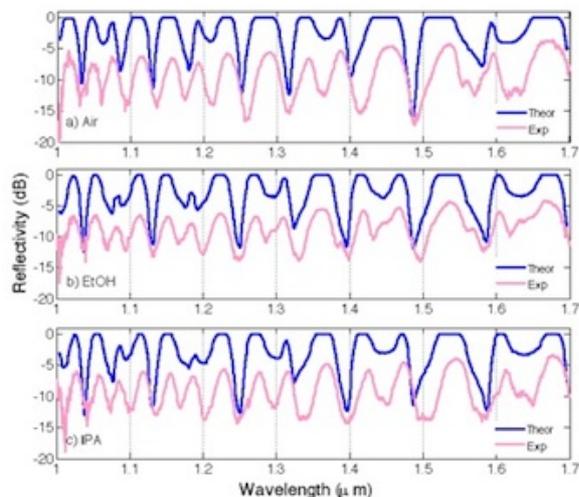


Figura 6. Confronto fra spettri di riflettività ottenuti teoricamente (porosità $P=0.6$) e spettri di riflettività sperimentale, acquisiti su un microspecchio a cristalli fotonici monodimensionali di periodo 8 µm e altezza 90 µm con l'analizzatore di spettro ottico (OSA) con risoluzione 10 nm, utilizzando per la lettura una fibra terminata con lente sferica WT&T e la lampada a luce bianca incorporata nell'OSA. (a) spettri di riferimento del cristallo in aria; (b) spettri in presenza di etanolo (EtOH); (c) spettri in presenza di isopropanolo (IPA).

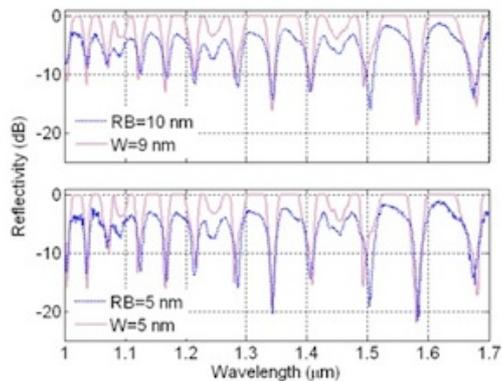


Figura 7. Spettri sperimentali (curve tratteggiate) e calcolati (curve a tratto continuo) di un cristallo fotonico monodimensionale con periodo di 8 micron e rugosità delle superfici dei piani dell'ordine di 30 nanometri, per differenti "resolution bandwidth" (RB) dell'OSA.

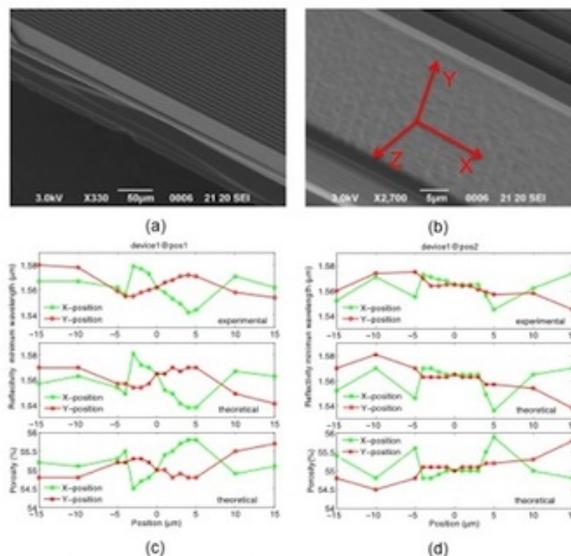


Figura 8. Immagini al SEM (a e b) di un microspecchio a cristallo fotonico con periodo di 8 μm e relativa variazione di porosità (e quindi dello spessore dei piani di silicio) sperimentale e teorica (c e d) in funzione della posizione di misura nel piano x-y.

I microspecchi a CF con periodo di 8 μm sono stati quindi accoppiati superiormente con un substrato di vetro microlavorato contenente i canali e i fori necessari all'ingresso e all'uscita dei fluidi. La microlavorazione del vetro è stata effettuata mediante una tecnica del tipo "rapid prototyping", messa a punto dall'UO1 nel corso del Progetto, che utilizza una fresa a controllo numerico dotata di punta diamantata. Tale tecnica si è dimostrata molto efficace, versatile e rapida, se confrontata con altre tecniche utilizzate in letteratura, sia in termini di geometrie realizzabili che di rugosità delle superfici microlavorate (dell'ordine di qualche centinaia di nanometri). In Figura 9 viene mostrato (a sinistra) un esempio di substrato di vetro microlavorato mediante fresa a controllo numerico e un'immagine topologica di una regione delle superfici lavorate (a destra).

I due substrati microlavorati, di silicio e vetro, sono stati quindi sigillati mediante un processo di saldatura anodica (microsistemi di prima generazione - MG1), ottimizzato nel corso del Progetto per il caso di substrati con ridotte superfici di contatto (Figura 10). Un prototipo di microsistema MG1 è riportato in Figura 11, in cui si può anche vedere un dettaglio del canale di riempimento del CF realizzato sul substrato di silicio insieme al CF stesso.

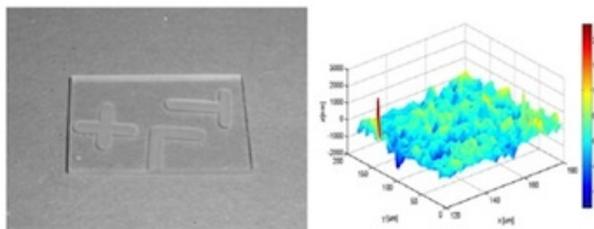


Figura 9. Substrato di vetro microlavorato mediante fresa a controllo numerico (foto a sinistra) e immagine topologica di una regione delle superfici lavorate ottenuta mediante profilometro a stilo tridimensionale (immagine a destra).

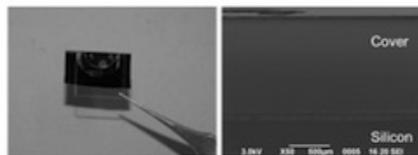


Figura 10. Substrato di silicio contenente un cristallo fotonico saldato anodicamente con un substrato di vetro contenente i fori di ingresso/uscita per le soluzioni da inserire all'interno del cristallo stesso (foto a sinistra). Dettaglio al microscopio elettronico a scansione della sezione di misura del microsistema (immagine a destra).

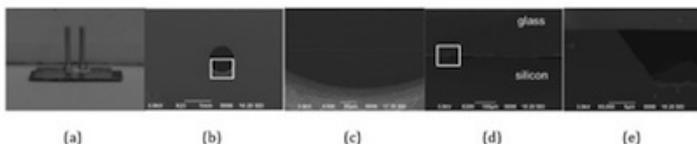


Figura 11. Microsistema di prima generazione (MG1): a) foto ottica del microsistema nel suo complesso; b) immagine SEM (dall'alto) di uno dei fori di ingresso del microsistema, effettuati nel substrato di vetro mediante punta diamantata; c) ingrandimento al SEM (dall'alto) del foro di ingresso che mette in evidenza il cristallo fotonico integrato nel substrato di silicio; d) immagine al SEM (sezione) dei microcanali di riempimento del cristallo fotonico integrati sul substrato di silicio; e) ingrandimento al SEM (sezione) di uno dei microcanali di riempimento del cristallo fotonico.

Sui dispositivi MG1, completi di canali microfluidici nel vetro e tubi per l'inserimento/rimozione dei fluidi, l'UO2 ha effettuato misure di variazioni di riflettività spettrale (1.0 e 1.7 μm) indotte dalla presenza di IPA, ETOH e acqua nelle intercapedini tra i muri di silicio del mCF. I risultati degli esperimenti relativi ad un dispositivo MG1 sono riportati in Figura 12. I risultati sperimentali ottenuti dall'UO2 indicano come il processo di saldatura anodica non deteriora le caratteristiche ottiche del CF, garantendo allo stesso tempo una saldatura robusta ed ermetica dei due substrati. Gli spettri acquisiti sono caratterizzati, infatti, da buona riflettività in corrispondenza dei bandgap. Inoltre, l'inserimento di acqua, ETOH o IPA all'interno del mCF produce variazioni dello spettro, in accordo con la teoria. È stato possibile ricavare sperimentalmente un parametro che quantifica la sensibilità del sensore di indice di rifrazione. Infatti, il picco di riflettività dei vari ordini di bandgap trasla verso lunghezze d'onda maggiori al crescere dell'indice di rifrazione del liquido inserito, da cui si può definire la sensibilità come $S = dl/dn$ dove dl è la variazione di indice di rifrazione corrispondente allo spostamento dl del bandgap. Da queste misure si è ricavata la sensibilità sperimentale $S = 1000 \text{ nm}/\text{RIU}$ circa ($\text{RIU} = \text{Refractive Index Unit}$), in accordo con i valori ottenuti teoricamente. Tuttavia questa prima generazione di microsistemi si è rivelata non ottimale dal punto di vista del funzionamento optofluidico a circuito chiuso (vedi sezione Problemi).

Nell'ottica di risolvere i problemi dei dispositivi MG1, si è quindi passati allo sviluppo dei microsistemi di seconda generazione - MG2. Nei microsistemi del tipo MG2 sono stati rimossi i canali microfluidici su silicio per il riempimento del CF, in modo da limitare il passaggio di liquido all'interno del CF alle sole intercapedini

che si trovano in corrispondenza dei fori di ingresso/uscita e/o microcanali del cover di vetro. E' stata inoltre inserita intorno al CF una struttura di ancoraggio, costituita da una matrice quadrata di fori con periodo di 4 μm . Un prototipo di MG2 è riportato in Figura 13. Sebbene tale approccio si sia dimostrato efficace in termini fluidici, eliminando il problema delle perdite, come confermato da esperimenti effettuati da UO1, UO2 e UO3, ha tuttavia messo in evidenza come, da un punto di vista sperimentale, le proprietà ottiche del CF risultante, a due sezioni (silicio/liquido e silicio/aria), siano governate dalla sola sezione che si trova più vicino alla fibra ottica di misura, in questo caso silicio/aria, rendendo di fatto impossibile monitorare la presenza di un liquido nella sezione a questa in serie. I dispositivi MG2 sono stati tuttavia utili per verificare che la struttura di ancoraggio a matrice quadrata garantisce una buona chiusura ermetica in seguito al processo di bonding anodico. La struttura di ancoraggio giocherà un ruolo fondamentale per i microsistemi di terza generazione. La Figura 14 mostra alcune immagini al microscopio ottico di un microsistema MG2.

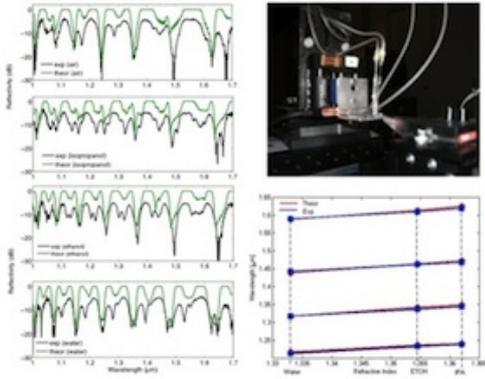


Figura 12. Sinistra: Confronto fra spettri di riflettività ottenuti teoricamente ($P=0.73$) e spettri di riflettività sperimentale acquisiti nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 μm in presenza di aria, isopropanolo, etanolo e acqua nelle intercapedini tra i muri di silicio del cristallo fotonico, incorporato in un dispositivo opto-fluidico a singola sezione; Destra in alto: Foto di un campione di dispositivo opto-fluidico con la fibra di lettura; Destra in basso: Variazione della lunghezza d'onda del picco di riflettività di bandgap di vari ordini in funzione dell'indice di rifrazione del liquido inserito.

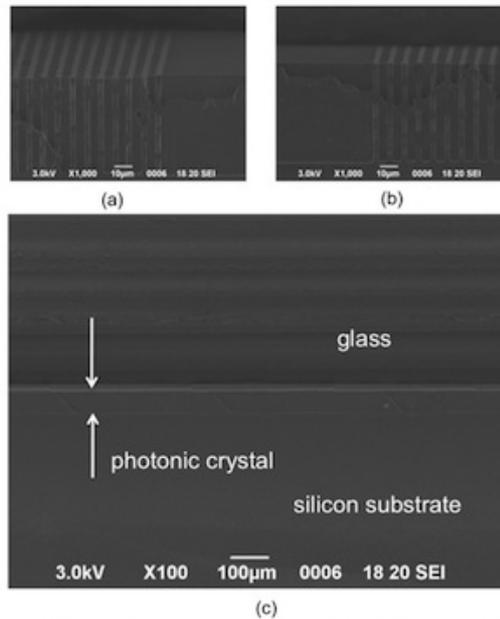


Figura 13. Microsistema di seconda generazione (MG2): (a e b) immagini al SEM della parte laterale sinistra e destra del microsistema in cui il cristallo fotonico si congiunge alla struttura di ancoraggio; (c) immagine al SEM del cristallo fotonico nella parte centrale del microsistema in cui si possono notare il danneggiamento dei primi piani del cristallo durante l'operazione di taglio.

Gli esperimenti condotti sui prototipi di tipo MG1 e MG2 hanno messo in evidenza che il maggior limite verso il funzionamento optofluidico ottimale di tali microsistemi è da ricercarsi nell'operazione di taglio del CF, con conseguente danneggiamento di alcuni dei piani di silicio del CF stesso. Sulla base dell'esperienza maturata con MG1 e MG2 si è dunque passati allo sviluppo di una terza generazione di microsistemi a CF (MG3), spingendosi verso una soluzione tecnologicamente molto avanzata. I microsistemi MG3 integrano, infatti, sullo stesso chip di silicio: 1) il dispositivo a CFID; 2) i canali microfluidici per riempire il CF con liquidi; 3) gli alloggiamenti per l'allineamento/posizionamento delle fibre ottiche di misura davanti al CF stesso; 4) le strutture di ancoraggio per il CF. Da sottolineare che le caratteristiche di tale microsistema vanno oltre gli obiettivi fissati, almeno in termini di microfabbricazione, in fase di stesura del Progetto. Infatti, sia la sezione ottica che la sezione microfluidica vengono nei dispositivi MG3 integrati sullo stesso chip di silicio con un unico passo di processo di microlavorazione. In Figura 1 sono state già mostrate immagini al SEM di un MG3. Sono state fabbricate diverse tipologie di MG3, che si distinguono per una o più sezioni del layout: MG3-1, microsistema con ancoraggio di periodo 4 μm , serbatoi di area 2mm x 2mm in collegamento con CF di periodo 8 μm attraverso un canale microfluidico con larghezza di circa 50 μm ; MG3-2, microsistema con ancoraggio di periodo 8 μm , serbatoi di area 2mm x 2mm in collegamento con CF di periodo 8 μm i cui piani sporgono all'interno del serbatoio stesso; MG3-3, microsistema analogo al MG3-2 ma con un CF di periodo 10 μm . Alcune foto di un MG3 sono riportate in Figura 15.

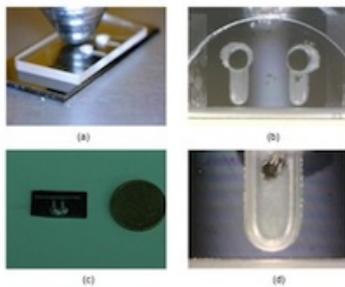


Figura 14. Immagini ottiche di un microsistema di seconda generazione (MG2): a) microsistema silicio/vetro durante la fase di saldatura anodica; b) dettaglio della microlavorazione del substrato di vetro posto al di sopra di quello di silicio; c) dettaglio di uno dei canali fluidici microlavorati all'interno del substrato di vetro; d) microsistema completo di tubi per l'ingresso/uscita dei liquidi.



Figura 15. Immagini ottiche di un microsistema di terza generazione: a) confronto tra un chip di silicio contenente due microsistemi di tipo MG3 ed una moneta di 5 centesimi di euro; b) microsistema completo di tubi per l'iniezione di liquidi nel cristallo fotonico; c) microsistema di tipo MG3 durante la caratterizzazione optofluidica a circuito chiuso mediante syringe-pump.

I dispositivi MG3 presentano importanti vantaggi rispetto allo stato dell'arte internazionale nel campo dei microsistemi a CF per misure di indice di rifrazione: 1) incorporano nel substrato (nel piano orizzontale) sia il cammino fluidico che quello ottico; 2) l'interazione della radiazione con il fluido è volumetrica e non superficiale; 3) l'interfacciamento con fibre ottiche di lettura avviene con ridotte perdite di inserzione e ridotta criticità di allineamento grazie al fatto che la dimensione della parete del CF è confrontabile con quella della sezione della fibra ottica; 4) la misura può essere fatta efficacemente in riflessione, richiedendo quindi l'allineamento della fibra ottica di lettura su un solo lato e avendo quindi ingresso ed uscita dalla stessa parte del sensore. L'UO2 ha effettuato su campioni di MG3-1 di altezza 90 μm , aperti, misure di variazioni riflettività spettrale tra 1.0 e 1.7 μm indotte dall'inserimento di IPA, ETOH e acqua nelle intercapedini tra i muri di silicio che formano il CF. I liquidi, depositi nei serbatoi con una micropipetta, entrano nel CF per capillarità. Essendo aperti, è stato possibile usare le fibre ottiche con lente già usate in precedenza, ma è stato essenziale allestire una configurazione di misura di elevatissima stabilità meccanica, con la possibilità di monitorare dall'alto, tramite microscopio e telecamera digitale, la posizione delle fibre nelle scanalature. I risultati degli esperimenti relativi a questi microsistemi aperti sono riportati in Figura 16. Come già visto per i dispositivi MG1, il picco di riflettività dei vari ordini di bandgap trasla verso lunghezze d'onda maggiori al crescere dell'indice di rifrazione del liquido inserito, da cui si può definire la sensibilità come $S = dl/dn$ dove dn è la variazione di indice di rifrazione corrispondente allo spostamento dl del bandgap. Si è ricavata la sensibilità sperimentale, che risulta essere $S = 500 \text{ nm/RIU}$ (circa), in accordo con il fatto che la porosità del campione è più bassa rispetto al caso precedente. L'altra variabile interessante è il rapporto r fra la potenza

riflessa a due lunghezze d'onda opportune. Riportando ad esempio $r=Pr(l1)/Pr(l2)$ in funzione dell'indice di rifrazione, con $l1=1184\text{nm}$ e $l2=1195\text{nm}$, è stata ricavata una sensibilità $S' = dr/dn = 72/RIU$ (circa). Su un altro campione aperto di MG3-1, di altezza $90\ \mu\text{m}$, l'UO2 ha effettuato test con fluidi con componenti saline e proteiche, misurando le variazioni di riflettività spettrale indotte dalla presenza di soluzione tampone a base di fosfato (PBS) e di soluzione di albumina (BSA) al 2% disciolta in PBS. Gli spettri relativi a queste misure sono riportate in Figura 17.

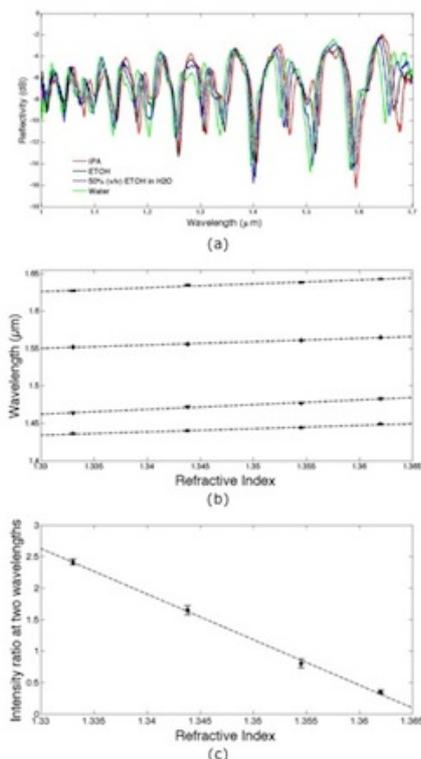


Figura 16. (a) Spettri di riflettività sperimentale acquisiti nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 μm in presenza di IPA, ETOH e acqua nelle intercapedini tra i muri di silicio del CF, incorporato in un dispositivo MG3-1 aperto; (b) Variazioni della lunghezza d'onda del picco di riflettività di diversi ordini di bandgap in funzione dell'indice di rifrazione del liquido inserito. Le rette tracciate corrispondono al fitting lineare dei punti sperimentali; (c), rapporto fra la potenza riflessa a due lunghezze d'onda ($l1=1184\ \text{nm}$ e $l2=1195\ \text{nm}$) in funzione dell'indice di rifrazione del liquido inserito.

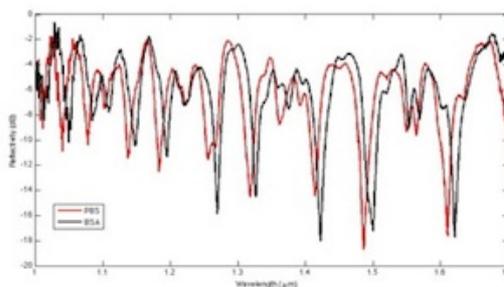


Figura 17. Spettri di riflettività sperimentale acquisiti nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 μm in presenza di soluzione tampone a base di fosfato (PBS) e di soluzione di albumina (BSA) al 2% disciolta in PBS nelle intercapedini tra i muri di silicio del CF, incorporato in un dispositivo MG3-1 aperto.

Passando invece a considerare i dispositivi di tipo MG3 chiusi, in seguito all'operazione di saldatura anodica con il cover di vetro microlavorato, la caratterizzazione ottica richiede l'utilizzo di fibre ottiche compatibili con l'altezza del CF integrato nel chip di silicio. A tale proposito, inizialmente la lavorazione del silicio è stata effettuata in modo da ottenere dei CF con altezza di $130\ \mu\text{m}$. In seguito, per diminuire i tempi di fabbricazione, rilassare i problemi tecnologici e garantire un'elevata qualità ottica delle superfici, si è limitata l'altezza a $90\ \mu\text{m}$. L'UO3 ha provveduto all'assottigliamento delle fibre ottiche standard fino ad un diametro di $70\text{-}80\ \mu\text{m}$; utilizzando questo tipo di fibre con terminazione inclinata di circa 1° , dopo aver verificato che l'uso di questo tipo di fibre non creasse sostanziali problemi nello svolgimento delle misure, l'UO2 ha effettuato la caratterizzazione ottica di MG3 chiusi. In particolare, è stato investigato un MG3-2 come sensore di indice di rifrazione effettuando misure di variazione di riflettività spettrale indotte da flussi di liquidi (miscela di ETOH in acqua in varie concentrazioni dal 10% al 90%) ed aria (alternati) ottenuti connettendo il dispositivo ad una pompa a siringa, funzionante in aspirazione. In Figura 18 si riporta la relativa sequenza di spettri. All'aumentare dell'indice di rifrazione, si notano traslazioni di massimi di riflettività verso lunghezze d'onda maggiori, nonché la presenza di punti isosbistici, in accordo con le previsioni teoriche (vedi regioni dello spettro indicate con una linea tratteggiata). In Figura 19 è riportato uno zoom degli spettri nell'intorno di $1550\ \text{nm}$, dove si può osservare un punto isosbistico. Per valutare la sensibilità, si può ad esempio osservare la traslazione del bandgap centrato a circa $1.65\ \mu\text{m}$: in Figura 20 si riportano i dati ottenuti e la retta che meglio li approssima. La sensibilità, calcolata tramite la formula già vista in precedenza, è pari a $590\ \text{nm}/RIU$. In vista della progettazione e della realizzazione di un biosensore a CF, basato sull'immobilizzazione di un opportuno biorecettore sulle superfici delle pareti di silicio, l'UO3 ha effettuato studi preliminari con l'utilizzo di supporti ed immunoreazioni campione. I primi test sono stati eseguiti su tessere quadrate di $1\ \text{cm}^2$ di silicio planare, forniti dall'UO1, sia non trattati che trattati con processo di attacco con acido fluoridrico (HF), in modo da simulare il trattamento subito dal silicio per formare i cristalli fotonici. In seguito, i test sono stati eseguiti su tessere di silicio microlavorato in modo da ottenere strutture a CF. Dal punto di vista delle immunoreazioni campione invece, i test preliminari sono stati eseguiti su saggi immunologici di tipo sandwich in cui l'elemento di riconoscimento (anticorpo secondario) era marcato con un fluoroforo. L'indagine su tali dispositivi è stata eseguita realizzando un sistema di misura ottico da banco (Figura 21). La radiazione prodotta da un diodo laser con emissione a $635\ \text{nm}$ viene focalizzata tramite una lente asferica e filtrata con un filtro passa-banda a $635\ \text{nm}$. Il campione è fissato su una slitta motorizzata sui due assi orizzontali x, y. La fluorescenza emessa viene raccolta da una fibra in plastica da $1\ \text{mm}$ di diametro, formante un angolo di circa 45° con il piano xy, ed allineata con lo spot laser sul campione. La fluorescenza viene quindi collimata e filtrata con un filtro passa-alto con cut-on a $650\ \text{nm}$, ed analizzata tramite uno spettrometro Anritsu TG-CCD. Sia il laser che la fibra di raccolta sono montati su slitte micrometriche manuali sui tre assi x,y,z in modo da ottimizzare la focalizzazione dello spot laser e la raccolta della radiazione emessa per fluorescenza. La slitta motorizzata (scansione x,y) e lo spettrometro (acquisizione) sono controllati e sincronizzati con PC. Lo spostamento è effettuato per passi, ed al termine di ogni passo avviene l'acquisizione con il campione fermo. Il passo successivo si attua solo al termine dell'acquisizione dello spettro.

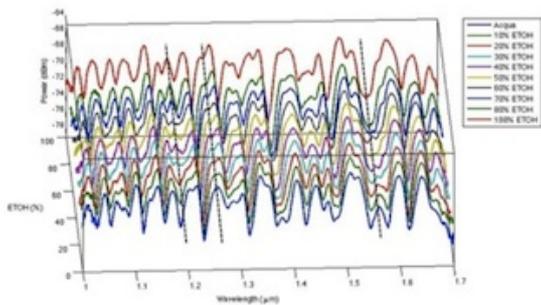


Figura 18. Sequenza di spettri di potenza riflessa in presenza di soluzioni con diverse concentrazioni di etanolo in acqua all'interno del CF.

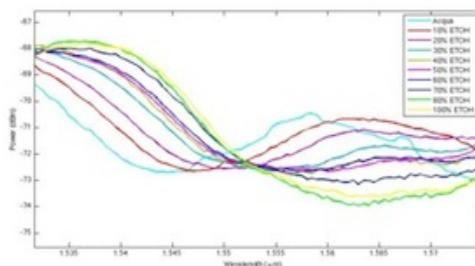


Figura 19. Zoom di Figura 18, che evidenzia un punto isobestico.

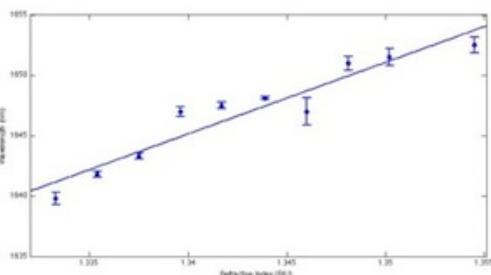


Figura 20. Lunghezza d'onda di picco in funzione dell'indice di rifrazione, ricavato dai dati di Figura 18.

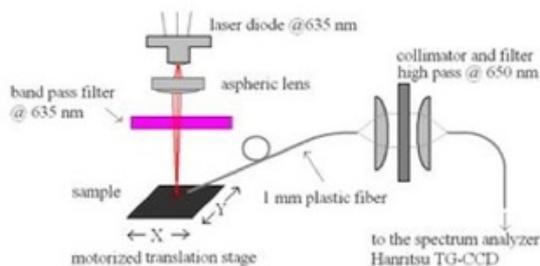


Figura 21. Setup ottico di interrogazione dei campioni planari.

Alla luce dei risultati ottenuti, è stato eseguito un saggio immunologico specifico di tipo sandwich per la proteina C reattiva: si immobilizza sulla superficie solida un anticorpo primario, o anticorpo di cattura, successivamente si ha l'interazione con l'analita, l'antigene specifico per quell'anticorpo, ed infine ha luogo l'interazione con un anticorpo secondario di riconoscimento, marcato con un fluoroforo nel caso si facciano misure di fluorescenza. La scelta di un saggio di tipo sandwich è stata dettata anche da una attenta analisi del dispositivo finale in cui i cristalli fotonici vengono interrogati mediante fibre ottiche per misurarne la variazione di indice di rifrazione. Dal momento che in seguito all'interazione analita/biorecettore, la formazione di diversi strati biologici sulla superficie delle pareti provoca una variazione del profilo d'indice di rifrazione che induce delle variazioni nelle proprietà ottiche della microstruttura in silicio, l'idea di amplificare questo effetto con la formazione di più strati proteici (anticorpo primario, antigene, anticorpo secondario) è stata ritenuta la migliore.

I risultati ottenuti da esperimenti basati su rivelazione di fluorescenza (descritti dettagliatamente nella relazione dell'UO3) hanno dimostrato che un saggio immunologico a sandwich per la rivelazione della CRP utilizzando il Clone C5 come anticorpo primario può essere eseguito con successo all'interno delle strutture a CF. Con lo scopo di valutare l'interferenza o la reazione aspecifica di altri antigeni, il saggio immunologico è stato ripetuto mantenendo come anticorpo di cattura il clone C5 per la CRP ma utilizzando PSA come antigene e anti-PSA* come anticorpo secondario marcato. L'intensità del segnale di fluorescenza ottenuto nel saggio di interferenza è di circa un ordine di grandezza inferiore a quello ottenuto per il saggio specifico per la CRP.

Per dimostrare la fattibilità e la potenzialità del microsistema optofluidico come biosensore, su campioni di MG3-3 e MG3-2, sono stati effettuati saggi immunologici di tipo sandwich per analizzare l'interazione antigene/anticorpo per la rivelazione della CRP. In questa ultima fase del progetto è stata necessaria una completa integrazione del lavoro delle 3 UO; in particolare, sono stati utilizzati campioni forniti dall'UO1 e le misure sono state eseguite con il setup sperimentale ottico dell'UO2. Gli esperimenti in questo caso hanno previsto una prima fase di allineamento della fibra di lettura nel dispositivo e l'acquisizione dei dati in aria, e in presenza di acqua, per una verifica preliminare del funzionamento del microsistema. Si è quindi proceduto con il protocollo chimico. La funzionalizzazione del CF è stata ottenuta per adsorbimento del biorecettore (anticorpo Clone C5) sul silicio. La formazione di diversi strati proteici sulla superficie delle pareti ha indotto variazioni del profilo d'indice di rifrazione che a loro volta hanno causato modifiche dello spettro di riflettività del CF. Il protocollo chimico relativo a due esperimenti è riportato in Tabella 1. La concentrazione 0.01 mg/ml di CRP è il valore di soglia riportato in letteratura per un soggetto sano; oltre questo valore si rientra nella patologia di origine batterica o virale. Si noti che le differenze fra gli indici di rifrazione delle soluzioni con proteine (tranne la BSA) e delle soluzioni tampone di partenza sono inferiori a 0.00002 RIU.

Per quanto riguarda i principali risultati del primo esperimento, in Figura 22(a) si riporta lo spettro ottenuto in presenza di tampone acetato, prima del passaggio dell'anticorpo primario, e due spettri acquisiti in presenza della soluzione con anticorpo primario, all'inizio del flusso e dopo 2 ore. Quest'ultimo risulta diverso dagli altri, risultato che indicherebbe l'adsorbimento da parte del Si dell'anticorpo primario Clone C5. La Figura 22(b), invece mostra lo spettro di riflettività in presenza di tampone HEPES e lo spettro acquisito dopo alcuni minuti di flusso di CRP. Dalla figura è possibile notare una traslazione verso lunghezze d'onda maggiori, risultato che potrebbe essere ricondotto all'interazione specifica tra l'antigene, CRP, e l'anticorpo, clone C5.

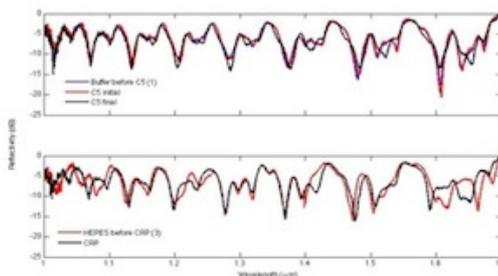


Figura 22. Spettri di riflettività sperimentale acquisiti nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 µm in presenza a) di soluzione tampone acetato e soluzione con anticorpo primario (Clone C5), all'inizio e alla fine del flusso; b) di soluzione tampone HEPES e soluzione con CRP.

Flussi di:	1° Esperimento, con MG3-3	2° Esperimento, con MG3-2
Tampone CH ₃ COONa 10 mM a pH 5.5 (1)	Per 30 minuti	Per 55 minuti
Anticorpo primario per la CRP (clone C5)	Concentrazione: 0.1 mg/ml; Per 2 ore	Concentrazione: 0.01 mg/ml; Per 1 ora
Tampone CH ₃ COONa	Per 5 minuti	-
Tampone HEPES (10 mM HEPES, 2 mM CaCl ₂ ·H ₂ O, pH 7.4) (2)	Per qualche minuto	Per 30 minuti
Passivazione della superficie con BSA	Concentrazione: 3%; Per 15 minuti	Concentrazione: 0.1%; Per 30 minuti
Tampone HEPES (3)	Per 5 minuti	Per 15 minuti
Antigene CRP (clone C6)	Concentrazione: 0.1 mg/ml; Per 30 minuti	Concentrazione: 0.1 mg/ml; Per 30 minuti
Tampone HEPES (4)	Per 5 minuti	Per 30 minuti
Anticorpo secondario (clone C6)	-	Concentrazione: 0.01 mg/ml; Per 15 minuti
Tampone HEPES (5)	-	Per 15 minuti

Tabella 1 - Sequenza di soluzioni nei saggi immunologici per la rivelazione della CRP, utilizzate negli esperimenti su dispositivi MG3

Per il secondo esperimento, si riportano in un solo grafico gli spettri di riflettività nell'intervallo di lunghezze d'onda tra 1.0 e 1.7 µm ottenuti in presenza di soluzione tampone nel CF, corrispondenti alle varie fasi del protocollo (Figura 23): al procedere dell'esperimento, si osserva una variazione degli spettri con traslazione verso lunghezze d'onde più lunghe (si vedano in particolare le zone indicate con le linee tratteggiate), che indicherebbe l'aumento dello spessore degli strati proteici. In Figura 24 infine vengono riportate le lunghezze d'onda di picco del bandgap intorno a 1600 nm in corrispondenza delle varie fasi del protocollo.

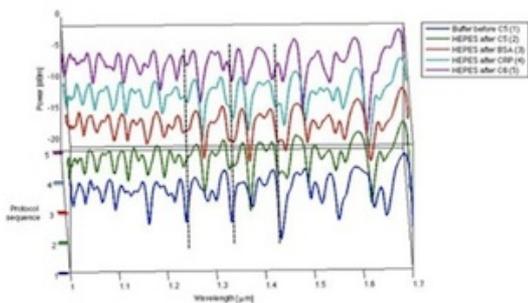


Figura 23. Sequenza di spettri di potenza riflessa in presenza di soluzione tampone all'interno del CF nelle varie fasi del protocollo relative al secondo esperimento.

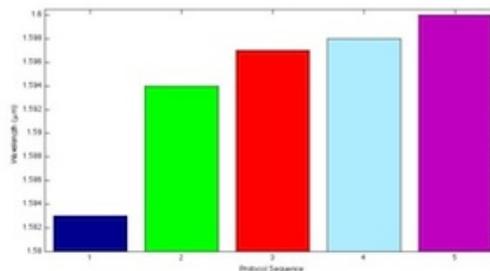


Figura 24. Lunghezza d'onda di picco del bandgap a circa 1580 nm relativa alle varie fasi della sequenza riportata in Figura 23.

12. Problemi riscontrati nel corso della ricerca

I CF con periodo di 8 e 10 micron sono caratterizzati dalla presenza di bandgap con ordine di riflettività molto elevato nell'intervallo spettrale considerato e ciò ha reso necessario l'ottimizzazione del processo di microlavorazione elettrochimica, con particolare riguardo alla rugosità delle superfici dei piani di silicio, in modo da ridurre le imperfezioni di fabbricazione, che ne degradano significativamente lo spettro sia in termini di riflettività assoluta che in termini di rapporto di riflettività massima/minima.

La prima generazione di microsistemi (MG1) si è rivelata non ottimale dal punto di vista del funzionamento optofluidico a circuito chiuso. Infatti, come visibile in Figura 6, il substrato di silicio contenente il CF deve essere sezionato in due parti, dopo la fabbricazione e prima del processo di saldatura anodica, in modo da rendere accessibile il CF per la misure di caratterizzazione. A causa del ridotto periodo spaziale (8 micron) e dell'elevata lunghezza dei piani di silicio (1 cm) del CF, la sezione di taglio non coincide con l'intercapedine di aria che divide due piani di silicio adiacenti (caso ideale); il taglio interessa, invece, più intercapedini successive lungo la sezione, producendo un danneggiamento dei primi piani del CF, con conseguenti perdite di liquido durante le misure optofluidiche. Nell'ottica di risolvere i problemi dei microsistemi MG1, si è quindi passati allo sviluppo dei microsistemi di seconda generazione - MG2 (sistema a due sezioni). Sebbene tale approccio si sia dimostrato efficace in termini fluidici, eliminando il problema delle perdite, le proprietà ottiche del CF risultante, a due sezioni (silicio/liquido e silicio/aria), sono governate dalla sola sezione che si trova più vicino alla fibra ottica di misura, in questo caso silicio/aria, rendendo di fatto impossibile monitorare la presenza di un liquido nella sezione a questa in serie.

Sulla base dell'esperienza maturata con MG1 e MG2 si è dunque passati allo sviluppo di una terza generazione (MG3) di microsistemi che risolvono il principale problema delle due generazioni precedenti: il CF è integrato all'interno degli alloggiamenti per le fibre ottiche di misura e non è più, quindi, necessario il taglio del campione per rendere accessibile il CF alla fibra ottica di misura, eliminando in tal modo il problema del danneggiamento dei piani di silicio del CF stesso. I microsistemi MG3 hanno tuttavia richiesto lo sviluppo ed ottimizzazione di caratteristiche avanzate del processo di microlavorazione ECM. Infatti, oltre al controllo ottimale della fase anisotropa di microlavorazione, fase durante la quale avviene la fabbricazione del CF, si è reso necessario lo sviluppo e l'ottimizzazione di un'ulteriore fase isotropica di microlavorazione che permette, attraverso l'utilizzo di strutture sacrificali, di realizzare i canali microfluidici e gli alloggiamenti per le fibre ottiche dopo la fabbricazione del CF. La fase più critica nella fabbricazione di tali microsistemi è da ricercarsi proprio nella fase isotropica di microlavorazione. La presenza di fori submicrometrici nella base delle strutture di ancoraggio o delle pareti di silicio del CF generati durante la fase isotropica produrrebbe perdite di liquido, importanti durante il funzionamento a circuito-chiuso del microsistema. Al fine di eliminare tale problema ed ottimizzarne il comportamento optofluidico, sono state fabbricate diverse tipologie di MG3.

13. Risorse umane complessivamente ed effettivamente impegnate (da consuntivo)

	(mesi uomo)
TOTALE	
da personale universitario	48
altro personale	27
Personale a contratto a carico del PRIN 2007	19

14. Modalità di svolgimento (dati complessivi)

Partecipazioni a convegni:

	Già svolti (numero)	Da svolgere (numero)	Descrizione
in Italia	7	3	<p>13th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Roma, February 19-21, 2008</p> <p>14th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Pavia, February 24-26, 2009</p> <p>3rd EOS Topical Meeting on Optical Microsystems (OµS'09). Capri, 27-30 Settembre 2009</p> <p>15th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Messina, February 8-10, 2010</p> <p>Fotonica 2010, 10° Convegno Nazionale Convegno Nazionale delle Tecnologie Fotoniche, AEIT, Pisa, May 25-27, 2010</p> <p>MEMS IN ITALY 2010, Otranto, June 30 giugno-July 1, 2010</p> <p>36th International Conference on Micro&Nano Engineering, Genova, September 19-22, 2010</p> <p>16th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Roma, February 7-9, 2011</p>

			<i>Fotonica 2011, 11° Convegno Nazionale Convegno Nazionale delle Tecnologie Fotoniche, AEIT, Genova, May 9-11, 2011</i> <i>International workshop BioPhotonics 2011, Parma, Italy, June 8-10, 2011</i>
all'estero	3	0	<i>7th International Conference Porous Semiconductors - Science and Technology PSST-2010, Valencia (Spain), March 14-19 2010</i> <i>SPIE-Advanced Biomedical and Clinical Diagnostics Systems VII, San Josè, California USA, 24-29 Gennaio 2009</i> <i>The 13th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Jeju, Korea, 1-5 Novembre 2009</i>
TOTALE	10	3	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

Articoli pertinenti pubblicati:

	Numero	Descrizione
su riviste italiane con referee	0	
su riviste straniere con referee	6	<i>G. Barillaro, S. Merlo, L.M. Strambini, Band gap tuning of silicon micromachined 1D photonic crystals by thermal oxidation, IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics (Special Issue on Semiconductor Photonic Materials, 2008) Vol. 14, No. 4, Luglio-Agosto 2008, pp. 1074 - 1081, USA (2008)</i> <i>G. Barillaro, S. Merlo, L.M. Strambini, Optical Characterization of alcohol-infiltrated 1-D silicon photonic crystals, Optics Letters, Vol. 34, No. 12, pp. 1912-1914, June 15 2009, OSA, Washington D.C. USA (2009)</i> <i>G. Barillaro, L.M. Strambini, V. Annovazzi-Lodi, S. Merlo, Optical Characterization of High-Order 1D Silicon Photonic Crystals, IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics (Special Issue on Nanophotonics and Optical MEMS, 2009) Vol. 15, No. 5, September-October 2009, Piscataway, NJ, USA (2009)</i> <i>G. Barillaro, S. Merlo, S. Surdo, L.M. Strambini, F. Carpignano, Optical quality-assessment of high-order one-dimensional silicon photonic crystals with a reflectivity notch at $\lambda \sim 1.55\mu\text{m}$, IEEE Photonics Journal, Vol. 2, No. 6, pp. 981 - 990 (2010)</i> <i>G. Barillaro, L.M. Strambini, Controlling macropore formation in patterned n-type silicon: Existence of a pitch-dependent etching current density lower bound, ELECTROCHEMISTRY COMMUNICATIONS, Vol. 12, No. 10, pp. 1314-1317 (2010)</i> <i>F. Baldini, A. Carloni, A. Giannetti, G. Porro, C. Trono, An optical PMMA biochip based on fluorescence anisotropy: application to C-reactive protein assay, SENSORS AND ACTUATORS B, CHEMICAL, Vol. 139, pp. 64-68 (2009)</i>
su altre riviste italiane	0	
su altre riviste straniere	0	
comunicazioni a convegni/congressi internazionali	3	<i>G. Barillaro, L.M. Strambini, S. Surdo, S. Merlo, V. Annovazzi-Lodi, Advances in silicon-based vertical one-dimensional photonic crystals: towards optofluidic applications, Invited paper, 7th International Conference Porous Semiconductors - Science and Technology PSST-2010, Valencia (Spain), March 14-19 2010, Materials of the 7th International Conference pp. 185-186, ISBN: 978-84-370-7693-5, Edited by: Sergraf Integral, S. L.</i> <i>Vertical One-Dimensional Photonic Crystals for Optofluidic Applications, Oral presentation, Proceedings of the 36th International Conference on Micro&Nano Engineering, Genova, September 19-22, 2010</i> <i>F. Baldini, A. Giannetti, C. Trono, L. Bolzoni, G. Porro, Fluorescence Optical Platform for CRP and PCT Detection. In: Proceedings of ECBO, European Conference on Biomedical Optics 2009, Monaco, 14-18 Giugno 2009</i>
comunicazioni a convegni/congressi nazionali	4	<i>G. Barillaro, A. Diligenti, L.M. Strambini, V. Annovazzi-Lodi, M. Benedetti, S. Merlo, Micromachined hybrid one-dimensional photonic crystals, pp. 406-415 in "Sensors and Microsystems", Proceedings of the 13th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Roma, February 19-21, 2008, C. Di Natale et al. Eds., World Scientific Publishing, 2009</i> <i>G. Barillaro, A. Diligenti, L.M. Strambini, V. Annovazzi-Lodi, M. Benedetti, S. Merlo, S. Riccardi, Advances in silicon periodic microstructures with photonic band gaps in the near infrared region, in "Sensors and Microsystems", Proceedings of the 14th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Pavia, February 24-26, 2009. Sensors and Microsystems, Series: Lecture Notes in Electrical Engineering, Vol. 54, pp. 43-47, P. Malcovati et al. Eds., Springer, 2010</i> <i>G. Barillaro, A. Diligenti, L.M. Strambini, S. Surdo, S. Merlo, Alcohol-infiltrated one-dimensional photonic crystals, in "Sensors and Microsystems", Proceedings of the 15th Italian Conference on Sensors and Microsystems - AISEM, Messina, February 8-10, 2010</i> <i>G. Barillaro, A. Diligenti, L.M. Strambini, S. Surdo, V. Annovazzi-Lodi, M. Benedetti, F. Carpignano, S. Merlo, Silicon micromachined periodic structures: from photonic to optofluidic applications, Proceedings of MEMS IN ITALY 2010,</i>

		<i>Otranto, June 30 - July 1, 2010</i>
rapporti interni	<i>0</i>	
brevetti depositati	<i>0</i>	
TOTALE	13	

Per ogni campo di testo max 8.000 caratteri spazi inclusi

Data 22/12/2010 09:17

Firma

Si autorizza alla elaborazione e diffusione delle informazioni riguardanti i programmi di ricerca presentati ai sensi del D. Lgs. n. 196/2003 del 30.6.2003 sulla "Tutela dei dati personali". La copia debitamente firmata deve essere depositata presso l'Ufficio competente dell'Ateneo.