

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 216**

51 Int. Cl.:

**G01N 15/14** (2006.01)

**G01N 21/39** (2006.01)

**B01L 3/00** (2006.01)

**G02B 21/32** (2006.01)

**G01N 21/77** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2017 PCT/GB2017/051427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17203224**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2017 E 17725758 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3465141**

54 Título: **Caracterización de partículas en cavidad de resonador óptico abierta**

30 Prioridad:

**23.05.2016 GB 201609017**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.01.2021**

73 Titular/es:

**OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED  
(100.0%)  
Buxton Court, 3 West Way  
Oxford, Oxfordshire OX2 0JB, GB**

72 Inventor/es:

**TRICHET, AURÉLIEN;  
SMITH, JASON MICHAEL y  
VALLANCE, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 803 216 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Caracterización de partículas en cavidad de resonador óptico abierta

5 La presente invención se refiere a la caracterización de partículas.

10 La capacidad para lograr la caracterización de partículas libre de etiquetas, que pueden ser nanopartículas, en la solución es importante para un amplio rango de aplicaciones industriales y científicas. Los campos tan diversos como el cuidado de la salud, la ciencia de los materiales, la ciencia ambiental, y la seguridad todos implican la detección e identificación de partículas. Las técnicas capaces de identificar nanopartículas entre 30 nm y 300 nm de tamaño en concentraciones muy bajas son particularmente útiles en las ciencias de la vida y las aplicaciones de seguridad, ya que los virus y partículas tales como exosomas (que son actores claves en el transporte de información genética) deben encontrarse típicamente en este intervalo de tamaño. Las metodologías que permiten la caracterización de múltiples propiedades al nivel de partícula única son particularmente valiosas para el monitoreo en tiempo real y la identificación de partículas sin el conocimiento anterior de los contenidos de la muestra de fluido.

20 La técnica más común usada para la detección y caracterización de partículas en la práctica es la dispersión de luz dinámica (DLS). En la DLS, una solución se ilumina con luz láser, y las fluctuaciones temporales en la distribución espacial de la intensidad dispersa se usan para determinar una distribución del tamaño de las partículas en base a su coeficiente de fricción y la viscosidad del fluido circundante. Esta técnica se emplea generalmente para caracterizar grandes conjuntos de partículas, pero puede adaptarse además a nanopartículas individuales (un instrumento ilustrativo que es Malvern Instruments NanoSight) de manera que se conoce como Análisis de rastreo de nanopartículas (NTA). Puede combinarse con otras técnicas, por ejemplo, la electroforesis para caracterizar los potenciales zeta de partículas.

25 La información del tamaño por sí sola a menudo es insuficiente para identificar una partícula en una muestra, y se necesita información adicional sobre la forma, el material constituyente, o las propiedades químicas. Un parámetro que puede ayudar en la identificación es la polarizabilidad dieléctrica  $\alpha$ , que depende del tamaño, la forma, y el índice de refracción. Un método para medir la polarizabilidad es a través de la intensidad de dispersión que para pequeñas partículas escala como  $\alpha^2$ , pero esto presenta dificultades debido al amplio intervalo dinámico de la señal en muestras polidispersas y la necesidad de la calibración cuidadosa de las intensidades ópticas. Para pequeñas partículas, la interferencia entre un haz reflejado (o transmitido) y disperso proporciona una señal que es proporcional a  $\alpha$ , pero esto no es adecuado para medir partículas en movimiento, para las que la fase relativa de la luz dispersa es fuertemente dependiente del tiempo. Se han desarrollado métodos interferométricos tales como la detección de heterodino para transferir la necesidad de estabilidad de fase desde la muestra al instrumento, pero permanecen los desafíos para producir un instrumento robusto en el que el interferómetro sea estable a las perturbaciones ambientales.

40 La captura y manipulación de partículas en haces ópticos enfocados se establece bien además. Típicamente, se usan haces gaussianos de láseres altamente enfocados, de manera que la partícula se atrapa cerca de la región focal. La intensidad de campo define un potencial de captura que restringe, pero no elimina el movimiento browniano de la partícula. El movimiento de la partícula puede monitorearse de modo similar a la DLS, al medir las fluctuaciones en la señal de luz dispersa (o de manera equivalente la señal transmitida) para indicar la posición de la partícula en la captura. Sin embargo, el análisis cuantitativo del movimiento difusivo de una partícula en una captura para extraer el tamaño de partícula se obstaculiza por la necesidad de una calibración precisa del parámetro de rigidez de captura, para lo que es necesario un conocimiento anterior de la polarizabilidad de la partícula. El problema de la calibración de intensidades de dispersión para obtener la polarizabilidad permanece.

50 En años recientes han surgido unos cuantos informes de cavidades ópticas de resonancia tales como las cavidades de cristal fotónico que se usan para atrapar y caracterizar partículas. En estos sistemas, la presencia de la partícula provoca un cambio espectral en el modo de cavidad que resulta de la diferencia entre su índice de refracción y el del medio circundante. Estos cambios espectrales pueden monitorearse para estudiar el movimiento de la partícula. La magnitud máxima del cambio proporciona una medida directa de la polarizabilidad de partículas en base a la distribución de la intensidad de campo conocida en la captura y, por lo tanto, ofrece gran potencial para combinar la caracterización de partículas totalmente calibradas en base al movimiento difusivo con la medición de otras propiedades de partículas.

55 Tales métodos que usan cavidades de cristal fotónico ofrecen el requisito de resonancias de alta calidad y volúmenes de pequeño modo para atrapar y caracterizar pequeñas partículas, pero a menudo se limitan por la falta de reproducibilidad en el modo de cavidad, provocado parcialmente por hecho de que el potencial de captura en estos diseños de cavidades es generalmente más fuerte ya sea coincidente con o muy cerca de la interfaz con el medio dieléctrico sólido del cristal fotónico. Los detalles de la fuerza de contacto entre la partícula y la estructura de cavidad sólida pueden por lo tanto volverse importantes, a medida que hace el cambio en el coeficiente de fricción para la partícula que se difunde en el medio líquido. La acción posterior autoinducida, de manera que la intensidad de campo de captura sea dependiente de la posición de la partícula, puede mitigar este problema, pero es difícil de calibrar. Se presentan desafíos adicionales en la sintonización espectral de los modos de cavidad de cristal fotónico con relación a la longitud de onda de excitación del láser, con el requisito de fuentes láser sintonizables costosas que limitan su potencial comercial, y en el acoplamiento de la luz dentro y fuera del modo de cavidad, lo que requiere técnicas de guía de ondas ópticas avanzadas. Algunos trabajos

se han realizado además en cavidades ópticas a nanoescala en base a los plasmones de superficie, pero estos son difíciles de fabricar de manera reproducible y no permiten aún el análisis cuantitativo de partículas atrapadas.

5 Kiesel y otros. (PNAS, vol. 110, núm. 35, 12 de agosto de 2013, páginas 14180 - 14185, el documento XP055391773) describen el enfriamiento de la cavidad de una partícula submicrométrica ópticamente levitada. Se utiliza una cavidad óptica que tiene una longitud de 10,97 milímetros.

10 El documento WO2013/164642 describe un método de detección química que utiliza una cavidad óptica que tiene una longitud de a lo máximo 50 micrómetros.

Hay una clara necesidad para el desarrollo de técnicas que permiten la caracterización cuantitativa de partículas y que pueden implementarse mediante el uso de dispositivos simples, no costosos.

15 De acuerdo con la presente invención se proporciona un método para detectar características de partículas polarizables en un fluido de acuerdo con la reivindicación 1. Características opcionales se mencionan en las reivindicaciones dependientes.

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para detectar características de partículas polarizables en un fluido, el método que usa una cavidad óptica abierta que comprende reflectores ópticos opuestos que contienen el fluido entre los mismos, el método que comprende: introducir al menos una partícula a través del fluido en la cavidad óptica; iluminar la cavidad óptica que contiene la partícula con luz que excita la resonancia de un modo óptico de la cavidad óptica que se afecta por una partícula individual; medir la salida de luz de la cavidad óptica; derivar al menos una medición de al menos un parámetro de la resonancia excitada; y derivar al menos una característica de la al menos una partícula de la al menos una medición, caracterizada porque la cavidad óptica tiene un volumen de modo óptico de  $10 \mu\text{m}^3$  o menos.

25 Por lo tanto, el método proporciona la detección de características de partículas polarizables mediante el uso de una cavidad óptica abierta que comprende reflectores ópticos opuestos. Esto permite que las partículas se introduzcan en la cavidad óptica al disponer las partículas en un fluido que puede contenerse en la cavidad óptica entre los reflectores ópticos opuestos. Esta construcción es fácil de implementar y facilita la introducción de partículas para la medición. La resonancia de un modo óptico de la cavidad óptica que se afecta por una partícula individual se excita y se deriva una medición de al menos un parámetro de la resonancia excitada. La resonancia se perturba por la partícula como un resultado de la diferencia en las propiedades ópticas (por ejemplo, el índice de refracción) entre la partícula y el fluido circundante. Esto permite la caracterización de la partícula con la perturbación mínima a sus propiedades intrínsecas. Tal método puede usarse en un amplio rango de aplicaciones, desde las ciencias biomédicas y ambientales a la seguridad y la fabricación.

30 La cavidad óptica y la luz de iluminación pueden disponerse de manera que la resonancia atrapa ópticamente la partícula en la cavidad óptica. Esto proporciona numerosas ventajas. En primer lugar, permite la captura y medición de la partícula durante períodos de tiempo que son significativamente más largos que los períodos de difusión típicos durante los que la partícula permanecería de cualquier otra manera en la cavidad óptica. En segundo lugar, el parámetro medido proporciona información sobre el movimiento de la partícula dentro del potencial de captura, que aumenta significativamente la información cuantitativa útil sobre las características de la partícula que pueden derivarse por el análisis de mediciones repetidas. Por ejemplo, pueden derivarse medidas de parámetros que dependen de la dispersión de la luz por la partícula. Además, las medidas de las características de la partícula que dependen del movimiento de la partícula en la cavidad óptica pueden derivarse de una distribución de mediciones repetidas. Los ejemplos de características que pueden estudiarse incluyen la polarizabilidad de la partícula, la temperatura de la partícula, el coeficiente de fricción de la partícula y/o el tamaño de la partícula.

35 El método puede implementarse mediante el uso de equipos con un costo relativamente bajo y con facilidad de fabricación.

40 Ventajosamente, la etapa de iluminar la cavidad óptica comprende además sintonizar a través de la resonancia, de manera que la al menos una medición de al menos un parámetro de la resonancia excitada puede derivarse por el análisis de la salida en el dominio del tiempo. En ese caso, la sintonización puede lograrse mediante el uso reflectores opuestos que sean relativamente móviles, que sintoniza a través de la resonancia al mover relativamente los reflectores opuestos para sintonizar la longitud de la cavidad. Esto permite que el método se implemente fácilmente y con equipos de bajo costo. La fuente de la luz iluminada puede tener una frecuencia fija que permita el uso de una fuente simple tal como un láser de diodo, que evita la necesidad de una fuente de luz de ancho de línea estrecha sintonizable. De manera similar, el detector de la iluminación puede ser un dispositivo simple tal como un fotodiodo que evita la necesidad de la medición espectroscópica de alta resolución. Esto brinda la ventaja adicional de que el método pueda escalarse fácilmente hasta un dispositivo en serie para la detección paralela mediante el uso de una serie de cavidades ópticas o una cavidad plana extendida en combinación con detectores de imágenes de resolución temporal comúnmente disponibles.

45 Para permitir mejor comprensión, las modalidades de la presente invención se describirán ahora a modo de ejemplo no limitativo con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

50 La Figura 1 es una vista en sección transversal de una cavidad óptica abierta;

La Figura 2 es una vista en perspectiva esquemática de una cavidad óptica abierta extendida;

La Figura 3 es una vista en planta esquemática de un dispositivo que comprende diversas cavidades ópticas del tipo mostrado en la Figura 1;  
 La Figura 4 es una imagen del microscopio electrónico de barrido de un sustrato de un dispositivo del tipo mostrado en la Figura 3;  
 5 La Figura 5 es una imagen en sección transversal de una simulación de una cavidad óptica del tipo mostrado en la Figura 1;  
 La Figura 6 es un gráfico de la energía del borde de la banda en el caso de una cavidad óptica del tipo mostrado en la Figura 2 como una función de la posición en presencia de nanopartículas;  
 La Figura 7 es un diagrama de flujo de un método para caracterizar una partícula;  
 10 La Figura 8 es un diagrama esquemático de un sistema para realizar el método;  
 La Figura 9 es un gráfico de dos trazas de la salida de un detector de medición del sistema derivado experimentalmente a través de dos exploraciones de sintonización diferentes;  
 Las Figuras 10 y 11 son gráficos de frecuencias de resonancia medidas repetidamente en el tiempo;  
 15 La Figura 12 es un gráfico de dispersión de la frecuencia de resonancia y el ancho de línea de la resonancia para un conjunto de múltiples mediciones repetidas derivadas experimentalmente;  
 La Figura 13 es un gráfico de la Probabilidad de ocupación contra el cambio normalizado para un conjunto de múltiples mediciones repetidas derivadas experimentalmente;  
 La Figura 14 es un gráfico de la función de autocorrelación normalizada derivada de mediciones experimentales, para una secuencia de cambios de modo registrados; y  
 20 La Figura 15 es los gráficos de los parámetros de rigidez media calculados contra las constantes de desintegración correspondientes de las funciones de correlación medidas para tres potencias diferentes de un láser de medición.

En los métodos descritos en la presente descripción, la luz usada puede ser: luz ultravioleta (que puede definirse en la presente descripción como que tiene longitudes de onda en el intervalo desde 10 nm a 380 nm); luz visible (que puede definirse en la presente descripción como que tiene longitudes de onda en el intervalo desde 380 nm a 740 nm); luz infrarroja (que puede definirse en la presente descripción como que tiene longitudes de onda en el intervalo desde 740 nm a 300  $\mu$ m). La luz puede ser una mezcla de longitudes de onda. En la presente descripción, los términos 'óptico' y 'ópticos' se usan para referirse generalmente a la luz a la que se aplican los métodos.  
 25

30 En los métodos descritos en la presente descripción, la partícula puede ser de los siguientes tipos.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden aplicarse a cualquier tipo de partícula polarizable de interés. En principio, cualquier partícula que sea polarizable afectará la resonancia y de esta manera proporcionará una respuesta, aunque el grado de polarizabilidad pueda afectar el tamaño de la respuesta.  
 35

La partícula puede ser de cualquier tamaño, con la condición de que la cavidad óptica necesite ser del tamaño suficiente para acomodar la partícula. Tales restricciones de tamaño pueden evitar que se caractericen partículas relativamente grandes mediante el uso de cavidades ópticas relativamente pequeñas.  
 40

La partícula puede ser una nanopartícula que tiene una dimensión promedio del orden de nanómetros, decenas de nanómetros o cientos de nanómetros. En muchas aplicaciones útiles, las partículas pueden tener una dimensión promedio en el intervalo desde 30 nm a 300 nm, particularmente en las ciencias de la vida y las aplicaciones de seguridad. Sin embargo, esto no es limitativo y las partículas pueden ser más grandes, que incluyen partículas que tienen una dimensión promedio del orden de micrómetros o por encima.  
 45

La partícula puede ser una molécula o colección de moléculas. Tal molécula puede ser una molécula no bioquímica, por ejemplo, un catalizador químico. Tal molécula puede ser una molécula bioquímica, por ejemplo, una proteína, un virus o un exosoma.  
 50

La partícula puede tener un sitio de unión para otra partícula, que puede ser un sitio de unión química o bioquímica. Como tal los métodos pueden realizarse durante unas reacciones químicas o bioquímicas para monitorear y caracterizar las propiedades de cambio de las partículas en la reacción.  
 55

Pueden realizarse otros métodos de caracterización en paralelo con el presente método. Tales otros métodos de caracterización pueden ser métodos espectroscópicos. Tales otros métodos de caracterización pueden ser, por ejemplo, métodos que usan fluorescencia, dispersión de Raman o transferencia de energía de resonancia.  
 60

El método puede aplicarse para caracterizar partículas en cualquier aplicación donde las características de las partículas sean de interés, que proporcionan un amplio rango de aplicaciones. Algunos ejemplos no limitativos son: detección e identificación de partículas, tales como virus o aerosoles; estudio de reacciones químicas, tales como eventos de unión y catálisis que pueden ocurrir en una superficie de partículas; y estudio de cambios de partículas con el tiempo.  
 65

En los métodos descritos en la presente descripción, el fluido puede ser de cualquier tipo que sea capaz de transportar la partícula. La partícula puede estar en suspensión.

Sin limitación, el fluido puede ser agua o una solución acuosa, o puede ser una solución no acuosa.

Los presentes métodos usan una cavidad óptica abierta que comprende reflectores ópticos opuestos que contienen el fluido entre los mismos.

5 La cavidad óptica puede ser una "microcavidad de acceso abierto". Tales microcavidades han sido en años recientes el objeto de mayores estudios, y se han demostrado algunos métodos de detección básicos que usan cavidades abiertas. Tales cavidades brindan un número de ventajas para detectar que incluyen la capacidad de fluir el fluido a través de la región de intensidad de campo máxima y el acoplamiento fácil al espacio libre externo o la fibra óptica. Además, estas cavidades pueden fabricarse con un alto grado de reproducibilidad, un requisito previo para las mediciones cuantitativas.

10 La cavidad óptica puede tener una longitud de la cavidad de a lo máximo 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente a lo máximo 50  $\mu\text{m}$ .

15 Para proporcionar el confinamiento lateral y la separación de modos ópticos, al menos uno de los reflectores puede ser cóncavo en dos dimensiones ortogonales. La longitud de la cavidad puede ser menor que el radio de curvatura del reflector cóncavo. Tales cavidades ópticas proporcionan modos ópticos estables confinados en todas las tres dimensiones espaciales cuando la longitud de la cavidad es menor que el radio de curvatura del reflector cóncavo. Al menos uno de los reflectores que es cóncavo puede tener un radio de curvatura de a lo máximo 50  $\mu\text{m}$  en las dos dimensiones ortogonales.

20 La cavidad óptica abierta puede ser del tipo descrito en el documento WO-2013/164642.

25 Ventajosamente, la cavidad óptica puede tener un volumen de modo óptico de 10  $\mu\text{m}^3$ , por ejemplo, de orden de 1  $\mu\text{m}^3$ , o menos y/o la cavidad óptica puede tener una finura de 100 o más, o preferentemente de 1000 o más. La realización de cavidades ópticas con tales volúmenes de modo y finuras permite que se detecten las perturbaciones de partículas individuales, que permite que las partículas se caractericen.

30 Alternativamente, ambos de los reflectores pueden ser planos. En este caso, la longitud de la cavidad puede variar desde 100  $\mu\text{m}$  a unos cuantos cientos de nanómetros, es decir el único límite anti-nodo. En esta configuración, los modos ópticos se confinan en la dimensión que se extiende entre los reflectores, pero no se confinan en las dimensiones ortogonales a eso y pueden propagarse transversalmente. Un área de hasta unos cuantos cientos de  $\mu\text{m}^2$  puede estudiarse lo que permite un aumento significativo en la multiplexación.

35 Los ejemplos de una cavidad óptica abierta 1 que pueden usarse en los presentes métodos se muestran en las Figuras 1 y 2 y se disponen como sigue.

40 En tanto los ejemplos de las Figuras 1 como 2, la cavidad óptica 1 comprende reflectores ópticos 2, 3 opuestos. Los reflectores 2, 3 son reflectores de Bragg dieléctricos formados en sustratos 4, 5 respectivos, aunque en principio podrían usarse otras formas del reflector. Los sustratos 4, 5 son suficientemente transparentes para permitir que la luz ilumine la cavidad óptica 1.

En el ejemplo de la Figura 1, un reflector 2 es plano y el otro reflector 3 es curvo, de manera que la cavidad óptica 1 confina un modo óptico 6. Por el contrario, en el ejemplo de la Figura 2, tanto los reflectores 2 como 3 son planos.

45 En tanto los ejemplos de las Figuras 1 como 2, los reflectores 2, 3 pueden ser relativamente móviles, al mover los sustratos 4, 5 en relación entre sí. La cavidad óptica 1 se abre entre los reflectores ópticos 2, 3 opuestos que permiten el acceso a la misma. En uso, la cavidad óptica 1 contiene un fluido 7 que puede fluirse en la cavidad óptica 1 mediante el uso de un sistema de fluidos. El fluido 7 puede contener partículas 8 como se muestra esquemáticamente en las Figuras 1 y 2. El fluido 7 puede contener partículas 8 en concentración relativamente baja. Dado el pequeño tamaño de la cavidad óptica 1, puede introducirse una partícula 8 individual en la cavidad óptica 1 a la vez.

50 Los métodos pueden aplicarse a un dispositivo 10 que comprende una serie de diversas cavidades ópticas 1 que cada una comprende reflectores ópticos opuestos, y por ejemplo cada una puede ser una cavidad óptica 1 como se muestra en la Figura 1. Esto permite que las partículas 8 individuales se introduzcan en cavidades ópticas 1 diferentes, respectivas, mientras todas las cavidades ópticas 1 se iluminan simultáneamente, por ejemplo, con luz de la misma fuente de luz. Por lo tanto, las resonancias de un modo óptico de las cavidades ópticas que contienen una partícula se afectan por las partículas respectivas. Eso permite que se deriven mediciones paralelas que proporcionan información sobre las poblaciones de partículas 8. Para la iluminación simultánea, la luz de la misma fuente de luz puede dividirse mediante el uso de divisores de haz convencionales y dirigirse a cavidades ópticas 1 diferentes. En principio, una alternativa sería usar una fuente de luz que tiene un haz que es suficientemente ancho para iluminar cavidades ópticas 1 diferentes, pero que aumenta el requisito de potencia de la fuente de luz necesaria para proporcionar luz de potencia suficiente a cada cavidad óptica 1.

60 Donde el dispositivo comprende una serie de diversas cavidades ópticas 1, los reflectores ópticos opuestos de las diversas cavidades ópticas 1 pueden formarse de sustratos 4, 5 opuestos comunes.

65

Alternativamente, los métodos pueden aplicarse a un dispositivo 10 que comprende una única cavidad óptica 1 que puede ser, por ejemplo, una cavidad óptica 1 como se muestra en la Figura 2. Esto permite que diversas partículas 8 se introduzcan en la cavidad óptica 1, mientras un área de la cavidad óptica 1 se ilumina simultáneamente, por ejemplo, con una luz láser de onda plana de la misma fuente de luz. Por lo tanto, las resonancias de un modo óptico de las cavidades ópticas en regiones localizadas alrededor de partículas individuales que se afectan por las partículas individuales pueden excitarse, y pueden derivarse mediciones de las resonancias excitadas con respecto a dichas regiones localizadas. Eso permite que se deriven mediciones paralelas que proporcionan información sobre las poblaciones de partículas 8, de manera similar al caso de usar diversas cavidades ópticas 8 como se describió anteriormente. Para la iluminación simultánea, la luz de la misma fuente de luz puede dividirse o expandirse mediante el uso de componentes ópticos convencionales, por ejemplo, divisores de haz, y dirigirse a regiones diferentes de la cavidad óptica 8. En principio, una alternativa sería usar una fuente de luz que tiene un haz que es suficientemente ancho para iluminar una región extendida de la cavidad óptica 1.

Un detector puede detectar la luz de salida de cada cavidad óptica 1 junta, en el caso de un dispositivo 10 que comprende diversas cavidades ópticas 1, o de regiones localizadas diferentes juntas, en el caso de un dispositivo 10 que comprende una única cavidad óptica 1 en la que diversas partículas 8 se introducen. Por ejemplo, el detector puede ser un sensor de imágenes que detecta luz de un área extendida de la cavidad óptica 1 que tiene resolución espacial suficiente para detectar de manera separada regiones localizadas diferentes. Eso permite, que las resonancias en las regiones localizadas diferentes se detecten y rastreen a medida que las partículas 8 se mueven.

En un dispositivo 10 que comprende una serie de diversas cavidades ópticas 1, las cavidades ópticas 1 pueden tener frecuencias de resonancia diferentes. De manera similar, en un dispositivo 10 que comprende una única cavidad óptica 1 en la que se introducen diversas partículas 8, la cavidad óptica 1 puede tener frecuencias de resonancia diferentes en regiones diferentes.

Pueden lograrse frecuencias de resonancia diferentes al variar el diseño de los reflectores para variar la frecuencia de resonancia, por ejemplo, al variar la longitud de la cavidad (por ejemplo, al compensar los reflectores) y/o al variar los radios de curvatura, en el caso de diversas cavidades ópticas 1 que se forman en el mismo dispositivo 10.

Frecuencias de resonancia diferentes pueden lograrse además al inclinar relativamente los sustratos 4, 5 sobre los que se forman los reflectores en un ángulo distinto de cero para variar la longitud de la cavidad a lo largo de los sustratos 4, 5 inclinados. Esto puede aplicarse a un dispositivo 10 que comprende una serie de diversas cavidades ópticas 1 o a un dispositivo 10 que comprende una única cavidad óptica 1 en la que se introducen diversas partículas 8.

Como un resultado de tener frecuencias de resonancia diferentes, la luz de salida de cada cavidad óptica 1, o de regiones localizadas diferentes de la cavidad óptica 1, pueden detectarse juntas por el detector, pero las resonancias excitadas de modos ópticos de las cavidades ópticas 1 en frecuencias de resonancia diferentes se separan y por lo tanto pueden distinguirse. Por lo tanto, el uso de cavidades ópticas 1 con frecuencias de resonancia diferentes proporciona resolución espacial de las cavidades ópticas 1 diferentes, o de regiones localizadas diferentes de la cavidad óptica 1, en el dominio de la frecuencia (o longitud de onda).

Sin embargo, como una alternativa, la luz de salida de cada cavidad óptica 1 puede detectarse de manera separada, por ejemplo, al dirigir la luz de salida a diversos detectores separados, o mediante el uso de un detector de imágenes que puede resolver espacialmente la luz de salida de cada cavidad óptica 1. En ese caso, es posible usar una serie de diversas cavidades ópticas 1 que tienen la misma frecuencia de resonancia, o una cavidad óptica 1 en la que se introducen diversas partículas 8.

La Figura 3 muestra un ejemplo de un dispositivo 10 que comprende diversas cavidades ópticas 1 del tipo mostrado en la Figura 1, que se dispone como sigue. En este ejemplo, existen dieciséis cavidades ópticas 1, pero en general puede proporcionarse cualquier número de cavidades ópticas 1. El dispositivo 10 comprende sustratos 4, 5 respectivos, similares al ejemplo de la Figura 1, pero cada uno que comprende una serie de reflectores 2, 3 respectivos para formar las diversas cavidades ópticas 1 entre los sustratos 4, 5 comunes. Las ubicaciones de las cavidades ópticas 1 se ilustran en contorno de puntos en la Figura 3, pero se forman entre los sustratos 4, 5.

La Figura 4 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de un sustrato 5 de un dispositivo 10 del tipo mostrado en la Figura 3. La Figura 4 muestra la serie de reflectores cóncavos 3. En este ejemplo, los reflectores cóncavos 3 tienen un Radio de curvatura (RoC) de aproximadamente 4  $\mu\text{m}$  (sujeto a la variación discutida más abajo). Dos cavidades ópticas 1 referidas como una cavidad de captura 1a y una cavidad de referencia 1b se rodean y se usan como se describe más abajo.

En el dispositivo 10 formado mediante el uso del sustrato 5 mostrado en la Figura 4, las cavidades ópticas 1 de cada hilera de cavidades ópticas 1 tienen radios de curvatura diferentes pero las cavidades ópticas 1 dentro de cada hilera tienen el mismo radio de curvatura. Como se describe más abajo, este dispositivo 1 puede usarse opcionalmente con los sustratos 4, 5 relativamente inclinados en un ángulo distinto de cero a lo largo de las hileras para variar la longitud de la cavidad y por lo tanto la frecuencia de resonancia a lo largo de cada hilera.

- El sustrato 5 mostrado en la Figura 4 y el sustrato 4 correspondiente de un dispositivo 10 del tipo mostrado en la Figura 3 se formaron como sigue. Se produjeron concavidades en el sustrato 5 mediante el uso de un Haz de iones enfocado (FIB) para controlar su topografía en la escala nanométrica. El sustrato 4 era plano. Los reflectores 2, 3 se formaron al recubrir los sustratos 4, 5 con pilas del Reflector Bragg dieléctrico (DBR) hechas de 16 capas de  $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$  con alto índice de refracción para la última capa para minimizar la penetración de campo en los espejos. Los grosores de capa en los reflectores 2, 3 se diseñaron para proporcionar reflectividad máxima en una longitud de onda de 640 nm. Los reflectores cóncavos 2 se situaron en un sustrato que era aproximadamente cuadrado con la longitud lateral de 300  $\mu\text{m}$ , como se muestra en la Figura 4.
- Al alinear el sustrato 4 opuesto al sustrato 5, las cavidades ópticas 1 se formaron con longitudes de la cavidad del orden de 1  $\mu\text{m}$ . En esta longitud de la cavidad, las partes planas de los reflectores 2, 3 en los sustratos 4, 5 se separan por aproximadamente 400 nm que proporcionan espacio suficiente a través del que las partículas 8 pueden difundirse en las cavidades ópticas 1.
- Con esta longitud de la cavidad el modo óptico confinado tiene cuatro antinodos (máxima de intensidad de campo) entre los reflectores. La Figura 5 muestra una simulación de FDTD (dominio de tiempo de diferencia finita) del modo óptico TEM<sub>00</sub> de la cavidad óptica 1 (en donde TEM significa electromagnético transversal y 00 se refiere al orden del modo que es el modo fundamental del orden más bajo). La Figura 5 ilustra la distribución de intensidad de campo eléctrico en un plano de sección transversal vertical, superpuesto en un mapa sombreado del índice de refracción. Los cuatro antinodos 12 se numeran desde el 1 al 4. Una partícula 8 puede atraparse ópticamente dentro de cualquiera de los cuatro antinodos 12. En la Figura 5, la partícula 8 tiene un diámetro de 200 nm para propósitos ilustrativos.
- Las cavidades ópticas 1 tienen un volumen de modo de aproximadamente 0,3  $\mu\text{m}^3$  con una cintura de modo de aproximadamente 730 nm. El factor de calidad Q de las cavidades ópticas 1 se midió para ser 18 000 (correspondiente a una finura de 3000).
- En una configuración alternativa, el dispositivo 10 puede formarse por reflectores 2 y 3 que son planos como se muestra en la Figura 2 con la extensión extendida. Esto se referirá en la presente descripción como el dispositivo 10 que tiene una "configuración plana extendida". En la configuración plana extendida, las energías de modos planos forman un continuo para el que cada energía corresponde a un momento transversal  $k_t$  diferente. La energía más baja  $E_0$  de este continuo no se propaga transversalmente y por lo tanto no tiene momento transversal  $k_t$ . Cualquier perturbación, tal como la presencia de la partícula 8, localiza los modos e induce una resonancia que tiene un cambio de modo de resonancia en una región localizada de la cavidad óptica 1 como se muestra en la Figura 6. En términos diferentes, la perturbación del medio óptico provocada por la partícula 8 crea la unión de banda local.
- Como una consecuencia, puede medirse el cambio de resonancia del modo en la energía  $E_0$  al medir la luz de salida perpendicularmente a la cavidad 1 en las regiones localizadas alrededor de las partículas 8 individuales e inferir propiedades de la partícula 8 del mismo modo que el método anterior descrito. Las regiones localizadas alrededor de una partícula 8 individual en esta configuración alternativa son por lo tanto funcionalmente equivalentes a las diversas cavidades ópticas 1 en el dispositivo de la Figura 3 y pueden usarse del mismo modo. Este enfoque ofrece el interés de aumentar el número de partículas 8 que pueden medirse simultáneamente. Esta configuración alternativa puede usarse además para atrapar las partículas 8 longitudinalmente.
- Las resonancias en las regiones localizadas diferentes se detectan y rastrean a medida que las partículas 8 se mueven, por ejemplo, mediante el uso de un detector que es un sensor de imágenes que resuelve espacialmente la luz de un área extendida de la cavidad óptica 1.
- Un método para usar la cavidad óptica 1 para caracterizar una partícula se muestra en la Figura 7 y se realiza como sigue. El método se describe con referencia a una partícula 8 individual introducida en una única cavidad óptica 1, pero puede realizarse igualmente con respecto a partículas 8 individuales introducidas en las diversas cavidades ópticas 1, por ejemplo, mediante el uso del dispositivo 10 mostrado en la Figura 3, o con respecto a diversas partículas 8 introducidas en una única cavidad óptica 8, por ejemplo, mediante el uso del dispositivo 10 que tiene la configuración plana extendida.
- En la etapa S1, se introduce una partícula 8 individual en la cavidad óptica 1.
- En la etapa S2, la cavidad óptica que contiene la partícula 8 se ilumina con luz que excita la resonancia de un modo óptico de la cavidad óptica 1. La luz puede ser de un láser.
- En la etapa S3, se derivan mediciones de al menos un parámetro de la resonancia excitada. La presencia de la partícula 8 en la cavidad óptica 1 perturba la resonancia como un resultado de la diferencia en el índice de refracción entre la partícula 8 y el fluido 7 circundante. Por lo tanto, las mediciones dependen de la polarizabilidad de la partícula 8 y su ubicación dentro de la cavidad óptica 1, y de esta manera caracterizan intrínsecamente la partícula 8 en la cavidad óptica 1.
- En la etapa S3, la partícula 8 puede atraparse ópticamente dentro de la cavidad óptica 1. En ese caso, la partícula 8 se retiene dentro del pozo potencial de la cavidad óptica 1 donde se somete al movimiento browniano de manera que su

posición dentro del modo óptico varía con el tiempo. Esto es ventajoso porque las mediciones entonces dependen de la ubicación de la partícula 8 dentro de la cavidad óptica 1 y de esta manera proporcionan información sobre la interacción entre la partícula 8 y el modo óptico a medida que la partícula 8 se difunde en el potencial de captura.

5 A medida que la partícula 8 se atrapa en el campo óptico confinado dentro de un ambiente de fluido, está libre de contacto con superficies y es posible el estudio extendido de la partícula 8 con la perturbación mínima de sus propiedades. La captura óptica opera en bajas potencias ópticas, lo que minimiza el calentamiento de la partícula 8. Estas características son de uso particular donde la partícula 8 atrapada puede ser altamente sensible a su ambiente local, como es a menudo el caso en las ciencias de la vida.

10 La captura óptica es ventajosa pero no esencial. El método puede aplicarse alternativamente a una cavidad óptica 1 en donde la partícula 8 no se atrapa de manera que las mediciones se derivan a medida que la partícula 8 pasa a través de la cavidad óptica 1.

15 El al menos un parámetro puede ser cualquier parámetro de la resonancia. El al menos un parámetro puede incluir sin limitación y en cualquier combinación la frecuencia de resonancia, la fase, la amplitud o el ancho de línea de la resonancia. El parámetro puede ser una frecuencia de resonancia, fase, amplitud, ancho, u otro parámetro de una resonancia en un modo para el que se ha levantado la degeneración de polarización.

20 Se describen más abajo algunos ejemplos específicos y el procesamiento adicional de los parámetros derivados en la etapa S4.

25 Donde el método se realiza con respecto a diversas partículas 8 introducidas en una única cavidad óptica 8, la etapa S1 se modifica para introducir diversas partículas 8 en la cavidad óptica 1, la etapa S2 se modifica para iluminar la cavidad óptica 1 con luz que excita la resonancia de un modo óptico de la cavidad óptica 1 en regiones localizadas alrededor de partículas 8 individuales que se afectan por las partículas 8 individuales, y la etapa S3 se modifica para tomar mediciones de al menos un parámetro de las resonancias excitadas con respecto a las regiones localizadas. Sin embargo, de cualquier otra manera el método es el mismo.

30 Donde se usan diversas cavidades ópticas 1 que tienen frecuencias de resonancia diferentes, o se detectan diversas resonancias en regiones localizadas que tienen frecuencias de resonancia diferentes, las resonancias se separan en frecuencia (y por lo tanto además en longitud de onda). Esta separación proporciona resolución espacial de las cavidades ópticas 1 al permitir al menos que un parámetro se derive con respecto a cada resonancia y por lo tanto con respecto a cada partícula 8.

35 En la etapa S4, las mediciones derivadas en la etapa S3 pueden procesarse opcionalmente para derivar información adicional que caracteriza la partícula 8.

40 Ahora se describirá un ejemplo de un sistema 20 para realizar un método de este tipo. El sistema 20 puede incluir cualquier tipo de dispositivo 10 descrito en la presente descripción, que incluye el dispositivo 10 como se describió anteriormente que tiene diversas cavidades ópticas 1 como se muestra en la Figura 3, o el dispositivo 10 que tiene la configuración plana extendida.

45 El dispositivo 10 se ubica en un conjunto de celda de flujo 21 que permite la inyección del fluido 7 que contiene las partículas 8 entre los reflectores mientras que se realizan las mediciones ópticas. El conjunto de celda de flujo 21 comprende una base 22 y una tapa 23. El sustrato 5 se monta en la base 22 y el sustrato 4 se monta en la tapa 23. La base 22 y la tapa 23 se fijan juntas y se sellan mediante un sello periférico 19, de manera que las cavidades ópticas 1 se formen entre los sustratos 4, 5.

50 La base 22 comprende además una entrada de fluido 24 y una salida de fluido 25 para pasar fluido 7 entre los sustratos 4, 5 mediante el uso de un sistema de fluidos (no mostrado).

55 En esta modalidad, la base 22 y la tapa 23, y por lo tanto los sustratos 4, 5 son relativamente móviles para cambiar la longitud de la cavidad de las cavidades ópticas 1. Un actuador de medición 30 y un actuador de control 31 se disponen para mover relativamente la base 22 y la tapa 23, y por lo tanto los sustratos 4, 5. El actuador de medición 30 es un actuador piezoeléctrico accionado en frecuencias de AC y el actuador de control 31 es un actuador piezoeléctrico accionado en DC.

60 Los sustratos 4, 5 son transparentes y la base 22 y la tapa 23 tienen aberturas centrales alineadas con los sustratos 4, 5 para permitir el paso de luz a través del dispositivo 10, y en particular las cavidades ópticas 1, dentro del conjunto de celda de flujo 21.

65 Un láser de medición 26 y un láser de control 27 se disponen para cada uno iluminar el dispositivo 10. La luz de salida del láser de medición 26 y el láser de control 27 se muestra esquemáticamente por diferentes trayectorias en la Figura 8, pero de hecho la luz del láser de medición 26 y el láser de control 27 ambas pasan a través del dispositivo 10.

El láser de medición 26 y un láser de control 27 emiten luz de frecuencias diferentes. En este ejemplo, el láser de medición 26 y un láser de control 27 son fuentes de banda estrecha que cada una emite luz de una única frecuencia. Por ejemplo, el láser de medición 26 y el láser de control 27 pueden tener un ancho de línea de 5 MHz. En un ejemplo el láser de medición 26 y el láser de control 27 tienen una salida de potencia máxima de 150 mW.

5 El láser de medición 26 se dispone para iluminar simultáneamente diversas cavidades ópticas 1 en el dispositivo 10, o diversas regiones de la misma cavidad óptica 1. En particular, la luz del láser de medición 26 se divide por un divisor de haz 36 y se dirige a diversas cavidades ópticas 1 (no necesariamente todas las cavidades ópticas 1 en el dispositivo 10), o diversas regiones de la misma cavidad óptica 1 (no necesariamente a través de su área total). El divisor de haz 36 podría en principio omitirse al emitir luz del láser de medición 26 en un único haz que sea suficientemente ancho para iluminar las diversas cavidades ópticas 1, pero que aumente significativamente los requisitos de potencia del láser de medición 26.

15 El láser de medición 26 tiene la frecuencia seleccionada para excitar la resonancia de un modo óptico de las cavidades ópticas 1, o de regiones localizadas de la cavidad óptica 1 alrededor de partículas individuales 8. Por ejemplo, en el sistema 20, el láser de medición 26 puede emitir luz de 640 nm para excitar el modo óptico TEM<sub>00</sub> de la cavidad óptica 1. En el caso de un dispositivo 10 que tiene una configuración plana extendida, el acoplamiento ideal se hará por un incidente de onda plana sobre la cavidad 1 para abordar sólo un tipo de modo del continuo de modos planos.

20 Los lazos de medición y control se muestran en el lado izquierdo y derecho de la Figura 8 y se disponen como sigue.

Un detector de medición 28 y un detector de control 29 se disponen para recibir la luz que pasa a través del dispositivo 10, aunque como una alternativa podrían disponerse para recibir la luz reflejada del dispositivo 10.

25 El detector de medición 28 detecta la salida de luz de las cavidades ópticas 1, o regiones localizadas de la cavidad óptica 1, a la longitud de onda del láser de medición 26. El detector de medición 28 puede detectar la salida de luz de todas las cavidades ópticas 1 iluminadas juntas, o todas las regiones localizadas de la cavidad óptica 1 juntas. En este caso, el detector de medición 28 puede ser, por ejemplo, un fotodiodo de avalancha (APD).

30 Como una alternativa, el detector de medición 28 puede detectar la salida de luz de cavidades ópticas 1 iluminadas diferentes de manera separada, o regiones localizadas diferentes de la cavidad óptica 1 de manera separada, por ejemplo al formarse por elementos detectores diferentes tales como APDs separados o como un sensor de imágenes que puede resolver espacialmente la luz de salida de cada cavidad óptica 1 iluminada o un área extendida de la cavidad óptica 1 que incluye las regiones localizadas diferentes. El uso de tal detector que resuelve espacialmente un área extendida de la cavidad óptica 1 que incluye regiones localizadas diferentes permite que las resonancias en regiones localizadas diferentes alrededor de las partículas 8 se detecten y rastreen a medida que las partículas 8 se mueven.

35 La salida del detector de medición 28 puede registrarse por un osciloscopio 35.

40 Durante la iluminación en la etapa S2, la cavidad o cavidades ópticas 1 se sintoniza o sintonizan a través de la resonancia como sigue. La sintonización se realiza en este ejemplo al mover relativamente los sustratos 4, 5 mediante el uso del actuador de medición 30. La longitud de la cavidad puede cambiarse linealmente para permitir que el eje de tiempo de la salida del detector de medición 28 se calibre a una longitud de onda promedio relativa para la luz del láser de medición 26 en la cavidad o cavidades ópticas 1. La salida del detector de medición 28 se detecta durante la sintonización para derivar la forma general de la resonancia.

50 Un generador de señal 32 proporciona una señal de accionamiento de AC adecuada para el actuador de medición 30, por ejemplo, en la forma de un diente de sierra. El movimiento relativo de los sustratos 4, 5 sintoniza la longitud de la cavidad a través de la resonancia de la cavidad o cavidades ópticas 1 en la longitud de onda del láser de medición 26. La sintonización a través de la resonancia se realiza repetidamente en exploraciones sucesivas. El generador de señal 32 proporciona además un disparador para los barridos de tiempo del osciloscopio 35.

55 La frecuencia de exploración de las exploraciones de sintonización repetidas puede ser al menos de 100 Hz, preferentemente al menos de 1 kHz. Convenientemente, la frecuencia de exploración es suficientemente alta para que la longitud de difusión libre de la partícula 8 entre dos mediciones sea mucho menor que las longitudes características del modo de cavidad y la longitud de difusión de la partícula 8 de manera que la potencia intracavitaria pueda considerarse como continua en el tiempo.

60 El tiempo de respuesta del detector de medición 28 es suficientemente corto para resolver las mediciones tomadas durante una exploración de sintonización. Por ejemplo, el tiempo de respuesta puede ser menor que 1 nanosegundo, para proporcionar una función de respuesta detallada para cada exploración de sintonización.

65 Durante cada exploración, las mediciones de la intensidad tomadas por el detector de medición 28 se registran en el osciloscopio 35. El osciloscopio 35 y/o el procesador de datos pueden etiquetar las mediciones con información de tiempo para permitir el análisis computacional de datos en el procesador de datos.

Las mediciones registradas en el osciloscopio 35 se procesan por un procesador de datos 40. El procesador de datos 40 puede implementarse en un aparato informático. Para lograr esto, puede proporcionarse un programa de computadora capaz de la ejecución por el aparato informático. El programa de computadora se configura de manera que, en la ejecución, provoque que el aparato informático procese los datos.

5 El aparato informático puede ser cualquier tipo de sistema informático, pero es típicamente de construcción convencional. El programa de computadora puede escribirse en cualquier lenguaje de programación adecuado. El programa de programa de computadora puede almacenarse en un medio de almacenamiento legible por computadora, que puede ser de cualquier tipo, por ejemplo: un medio de grabación que sea insertable en un disco del sistema informático y que pueda almacenar información magnéticamente, ópticamente u opto-magnéticamente; un medio de grabación fijo del sistema informático tal como un disco duro; o una memoria de computadora.

15 En la etapa S3, durante cada exploración, las mediciones de intensidad se procesan por el procesador de datos 24 para derivar una medición de al menos un parámetro de la resonancia a través de la que la cavidad o cavidades ópticas 1 se explora o exploran. Por lo tanto, las mediciones repetidas de al menos un parámetro de la resonancia se derivan en exploraciones repetidas a través de resonancia.

20 Por ejemplo, en el caso de que el parámetro sea la frecuencia de resonancia, puede derivarse al determinar el tiempo en una exploración en el que ocurre el pico de la resonancia, que corresponde a la frecuencia de resonancia debido a la sintonización. Otros parámetros tales como la fase, la amplitud o el ancho de línea de la resonancia pueden derivarse de manera similar.

25 Donde se usan diversas cavidades ópticas 1, una o más cavidades ópticas 1 pueden actuar como cavidades de captura 1a en las que se introduce una partícula 8. Donde existen diversas cavidades de captura 1a, las mediciones pueden derivarse de cada cavidad de captura 1a en paralelo, lo que aumenta de esta manera la cantidad de datos recogidos.

Donde se usan diversas cavidades ópticas 1, una o más cavidades ópticas 1 pueden actuar como cavidades de referencia 1b en las que no se introduce partícula 8. Esto puede lograrse en varios de cualquiera de los siguientes modos.

30 En las modalidades donde se usa la captura óptica, puede proporcionarse una cavidad de referencia 1b al iluminar una cavidad óptica 1 con luz de una intensidad que esté por debajo del umbral requerido para la captura óptica, pero suficientemente alta para proporcionar una señal clara en el detector de medición 28.

35 En principio, podría proporcionarse una cavidad de referencia 1a al evitar que las partículas 8 alcancen una cavidad óptica 1 particular, pero eso es difícil de lograr en la práctica.

Puede proporcionarse además una cavidad de referencia 1b al tratar una cavidad óptica 1 dentro de la serie donde la resonancia no se perturba como una cavidad de referencia 1b.

40 Donde existe una cavidad de referencia 1b, la al menos una medición de un parámetro de la resonancia de cada cavidad de captura es una medición diferencial tomada entre la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b. Por ejemplo, al considerar la frecuencia de resonancia como un parámetro, tal medición diferencial de la frecuencia de resonancia es la diferencia entre las frecuencias de resonancia de la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b. Esta medición diferencial de la frecuencia de resonancia se refiere en la presente descripción como un "cambio de modo", porque puede considerarse como un cambio de la frecuencia de resonancia del modo óptico provocado por la presencia de la partícula 8 en una cavidad de captura 1a en comparación con una cavidad de referencia 1b en la que no se introduce la partícula 8.

50 De esta manera, las mediciones diferenciales pueden compensar el ruido de modo común que afecta tanto la cavidad de captura 1a como la cavidad de referencia 1b. El uso de una cavidad de referencia 1b proporciona un método efectivo para eliminar cualquier ruido de modo común que afecte ambos modos de cavidad, tales como las vibraciones mecánicas que modulan la separación del espejo.

55 El rechazo de ruidos es más efectivo cuando la longitud de onda de modo de la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b son muy similares, ya que el ancho de banda del rechazo de ruidos se determina por la diferencia de tiempo entre las dos resonancias de transmisión. Por lo tanto, es conveniente para que la sintonización de la resonancia se explore a una frecuencia relativamente alta aumentar el ancho de banda de rechazo de ruidos. En la práctica, la velocidad a la que se explora la sintonización de la resonancia en el sistema 20 puede limitarse por la frecuencia de resonancia del actuador de medición 30, particularmente cuando se forma por un actuador piezoeléctrico. Los actuadores además de un actuador piezoeléctrico, tal como los voladizos mecánicos, pueden ofrecer frecuencias de resonancia más altas y por lo tanto lograr mejoras adicionales en el rechazo de ruidos.

60 De manera similar, cuando se usa una única cavidad 1 en la que se introducen diversas partículas 8, la al menos una medición de un parámetro de la resonancia de cada región localizada alrededor de una partícula 8 puede ser una medición diferencial tomada entre una región localizada alrededor de una partícula y otra región de la cavidad óptica 1 que no contiene una partícula 8. Por ejemplo, al considerar la frecuencia de resonancia como un parámetro, tal medición

diferencial de la frecuencia de resonancia es la diferencia entre las frecuencias de resonancia de la región alrededor de una partícula 8 y una región que no contiene una partícula 8. Esta medición diferencial de la frecuencia de resonancia se refiere en la presente descripción como un "cambio de modo", porque puede considerarse como un cambio de la frecuencia de resonancia del modo óptico provocado por la presencia de la partícula 8 en comparación con una región sin una partícula 8. Esto es análogo a una medición diferencial entre una cavidad de captura 1a y una cavidad de referencia 1b, como se describió anteriormente, y puede realizarse de la misma manera con ventajas equivalentes.

Por lo tanto, el sistema 20 proporciona la sintonización de la resonancia en el dominio de tiempo, en particular por momento relativo de los reflectores 2, 3. La salida de luz de la cavidad óptica 1 se detecta durante la sintonización a través de la resonancia, de manera que se detecta la forma de la resonancia, lo que permite de esta manera que se mida el parámetro de la resonancia.

Esta capacidad de exploración simple se proporciona por el uso de una cavidad o cavidades ópticas 1 abiertas y brinda ventajas sustanciales para la detección de partículas 8. El sistema 20 es fácil de implementar y permite la toma de mediciones con óptica fácil que incluye un láser de medición 26 de frecuencia fija y una forma simple del detector de medición 28, por ejemplo, como un fotodiodo. Ya que el modo óptico sólo se ilumina cuando está en resonancia, su intensidad se pulsa en la frecuencia de exploración de la sintonización. La intensidad es sin embargo suficiente para lograr la captura óptica. Ya que el modo óptico siempre pasará a través de la resonancia con el láser una vez por ciclo de exploración, el potencial de captura promedio no depende de la posición de la partícula 8, o la capacidad del sistema para controlar las longitudes de onda relativas del modo láser y óptico.

Sin embargo, el método puede modificarse de diversos modos para proporcionar una medición de un parámetro de la resonancia, por ejemplo, como sigue.

En un tipo de modificación, la sintonización a través de la resonancia en el dominio del tiempo puede lograrse de otra manera, por ejemplo, al variar la frecuencia de la luz emitida por el láser de medición 26. La salida de luz de la cavidad óptica 1 se detecta de nuevo durante la sintonización a través de la resonancia, de manera que se detecta la forma de la resonancia, lo que permite de esta manera que se mida el parámetro de la resonancia. El al menos un parámetro de la resonancia puede derivarse del mismo modo como se describió anteriormente, pero durante la exploración de sintonización del láser de medición 26. Sin embargo, esta modificación requiere una forma más costosa de láser.

En otro tipo de modificación, la resonancia de una cavidad 1 en una serie de cavidades ópticas 1 se bloquea en un láser de longitud de onda fija, de manera que otras cavidades 1 en la serie tienen resonancias fijas que se desintonizan ligeramente del láser. De este modo la presencia de una partícula 8 que ingresa en la cavidad óptica 1 puede cambiar el modo de cavidad en resonancia con el láser, por lo tanto, se ilumina la cavidad 1 y se produce una señal en el detector. La iluminación del modo de cavidad aplica una fuerza a la partícula 8 hacia el centro del modo. La partícula 8 puede quedar atrapada por esta fuerza de 'acción posterior autoinducida' en la que el modo se ilumina sólo cuando la posición de la partícula 8 resulta en una resonancia entre el láser y el modo de cavidad. La salida del detector 28 cuando esto ocurre por lo tanto representa un parámetro de la resonancia.

Este método de operación tiene la ventaja de exponer la partícula 8 a una potencia óptica promedio más baja que otros métodos de captura, y de no requerir ninguna exploración de ya sea el modo de cavidad o la longitud de onda del láser. El tiempo de las señales del detector proporciona información en las dinámicas de difusión de la partícula 8 y por lo tanto el tamaño de la partícula 8. El bloqueo de la longitud de la cavidad a la frecuencia de láser fija puede lograrse mediante el uso de técnicas bien conocidas.

En otro tipo de modificación, la luz emitida por el láser de medición 26 es una fuente de banda ancha que tiene un ancho de banda que se extiende a través de la resonancia de la cavidad o cavidades ópticas 1, en cuyo caso el detector de medición 28 se implementa como un detector espectral. En este caso, el al menos un parámetro de la resonancia puede derivarse de la salida espectral del detector de medición 28.

Aunque el láser de medición 26 se describió anteriormente como que excita la resonancia de un único modo óptico de la cavidad o cavidades ópticas 1, alternativamente la resonancia de dos o más modos en la misma cavidad óptica 1 puede monitorearse para proporcionar información más detallada sobre la partícula 8. Esto puede lograrse mediante el uso de diversos láseres de medición 26 o un láser de medición 26 de banda ancha.

La resonancia del modo óptico puede tener un campo eléctrico polarizado, proporcionado por la luz de iluminación que se polariza. En ese caso, la forma de la partícula 8 puede caracterizarse a través de los cambios en la respuesta a medida que la partícula 8 gira en relación con la dirección de la polarización.

El detector de control 29 detecta luz en la longitud de onda del láser de control 27 y puede ser un fotodiodo (PD) estándar. Las mediciones de la intensidad tomadas por el detector de control 29 alimentan a un controlador de retroalimentación 33 que puede ser un controlador PID (proporcional-integral-derivado) que produce una señal de control que acciona el actuador de control 31.

De esta manera, el detector de control 28 usa la luz del láser de control 27 para proporcionar la medición óptica de la longitud de la cavidad, y el controlador de retroalimentación 33 controla el movimiento relativo de los reflectores opuestos en respuesta al mismo para estabilizarse contra la inclinación que ocurre durante un período de tiempo más largo que las exploraciones individuales. Tal inclinación puede provocarse, por ejemplo, por cambios de presión en el medio intracavitario y los efectos térmicos.

Como tal, la longitud de onda del láser de control 27 se elige para estar en una región donde los reflectores 2, 3 tienen una reflectividad relativamente baja de manera que la intensidad transmitida sigue una modulación aproximadamente sinusoidal con la longitud de la cavidad. Por ejemplo, puede elegirse una longitud de onda de 532 nm, que es una longitud de onda más corta que la banda de alta reflectividad de los reflectores 2, 3.

El tiempo de respuesta del detector de control 28 y el controlador de retroalimentación 33 se elige para responder a los efectos de la inclinación. Se logra buen rendimiento si el ancho de banda de respuesta es mayor que 10 Hz, por ejemplo, del orden de 100 Hz.

La medición óptica de la longitud de la cavidad puede obtenerse de la intensidad de la luz monocromática reflejada de dos posiciones en el dispositivo 10 con longitudes diferentes para formar un gráfico de Lissajous, por ejemplo, como sigue.

El detector de control 28 puede detectar la intensidad del láser de control 27 en dos posiciones en la parte plana de los reflectores 2, 3 para proporcionar señales X e Y. Los espejos se alinean para producir un ligero ángulo entre ellos de manera que las franjas estén fuera de fase (por ejemplo, por un cuarto de ciclo). El gráfico de Y contra X es entonces un gráfico de Lissajous que puede monitorearse en tiempo real y proporciona una lectura directa de cambios en la longitud de la cavidad. Estos cambios medidos pueden usarse para establecer una longitud de cavidad deseada en relación con un punto de referencia tal como una cavidad óptica 1 cerrada, o pueden usarse para estabilizar contra fluctuaciones no deseadas por la retroalimentación de una señal de corrección a un actuador de control 31 en la forma de una pila piezoeléctrica de posicionamiento de DC. Al hacer el tiempo constante del lazo de retroalimentación más lento que la velocidad de exploración de la longitud de la cavidad usada para registrar las perturbaciones de modo, estas modulaciones no afectan la señal de retroalimentación. El sistema 20 mostrado en la Figura 8 puede usar un ancho de banda del lazo de retroalimentación de 50 Hz y el actuador de control tiene un intervalo de movimiento de 2  $\mu\text{m}$  para permitirle compensar las fluctuaciones de temperatura significativas.

A modo de ejemplo ilustrativo, las Figuras 9 y 10 muestran algunas mediciones derivadas por el sistema 20 que incluyen un dispositivo 10 del tipo mostrado en la Figura 3. En este ejemplo, las partículas 8 eran esferas de poliestireno de diámetro nominal de 200 nm y el índice de refracción de 1,58, y el fluido 7 que contiene las partículas 8 era agua. El actuador de medición 26 se accionó por una señal de accionamiento del diente de sierra en una frecuencia de 5 kHz. El parámetro medido fue el cambio de modo, es decir una medición diferencial de la frecuencia de resonancia. Cuando el modo de cavidad de interés estaba dentro del rango de exploración sobre el que ocurrió la sintonización, las mediciones del cambio de modo  $\delta\lambda(t)$  por lo tanto se derivaron en una velocidad de muestreo de 5 kHz. La velocidad de exploración de 5 kHz corresponde a una longitud de difusión de -20 nm que es cómodamente menor que las longitudes características del modo de cavidad y la longitud de difusión de una partícula 8.

El láser de medición 26 se dispuso para iluminar simultáneamente dos cavidades ópticas 1, en particular la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b. El dispositivo 10 se usó con los sustratos 4, 5 relativamente inclinados en un ángulo distinto de cero a lo largo de las hileras de manera que la longitud de la cavidad y por lo tanto la frecuencia de resonancia diferían entre la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b.

El detector de medición 28 y el osciloscopio 35 se duplicaron. Sin embargo, ambos detectores de medición 28 detectaron la luz de salida de tanto la cavidad de captura 1a como la cavidad de referencia 1b, con las frecuencias de resonancia diferentes de los mismos que se usan para proporcionar resolución espacial, como se describe más abajo.

Se usó un osciloscopio 35 para monitorear los eventos en tiempo real de manera que el usuario pudiera identificar cuándo una partícula 8 se capturó en la cavidad óptica 1 (en un sistema automatizado, el monitoreo del estado de la cavidad óptica 1 podría informatizarse). El otro osciloscopio 35 se usó para registrar datos para procesar por el procesador de datos 40. Se descartaron eventos ocasionales que indican la presencia de una partícula 8 que se difunde a través de la cavidad de referencia.

La Figura 9 muestra un par de trazas 41, 42 de la salida del detector de medición 28 para un dispositivo 10 en el que la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b tienen longitudes de cavidad diferentes y por lo tanto frecuencias de resonancia diferentes. Cada traza 41, 42 es la salida para una única sintonización de exploración a través de resonancia, las dos trazas 41, 42 que se registran en dos tiempos diferentes  $t$  (específicamente en  $t = 0$  s y  $t = 1,45$  s). Estas son dos de las 5000 trazas registradas por segundo que se han seleccionado para ilustrar la forma de la respuesta, los modos para los dos barridos de sintonización diferentes. Las señales de salida se registran en el dominio de tiempo y el eje horizontal se ha convertido en una longitud de onda promedio relativa de la luz de 640 nm en la cavidad óptica 1. La dispersión grafica las salidas medidas, mientras las líneas de puntos representan ajustes de las mismas.

La forma de las señales de salida mostradas en la Figura 9 es como sigue.

5 Cada traza 41, 42 tiene dos resonancias correspondientes a las resonancias de la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b, las dos resonancias que se separan debido a la diferencia en las longitudes de la cavidad entre la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b, lo que permite de esta manera la resolución espacial de la cavidad de captura 1a y la cavidad de referencia 1b debido a la separación en el dominio de frecuencia (longitud de onda). Las resonancias tienen formas de línea lorentzianas para cada una de las resonancias que demuestra que no ocurrió distorsión debido a las vibraciones del dispositivo 10 durante la exploración de sintonización a través de la resonancia.

10 Ambas trazas 41, 42 que incluyen una resonancia en una longitud de onda relativa de  $\lambda = 0,75$  nm (aproximadamente) son las resonancias de la cavidad de referencia 1b.

En el tiempo  $t = 0$  s, no había partícula 8 en la cavidad de captura 1a y de esta manera la traza 41 que incluye una resonancia de la cavidad de captura 1b está en una longitud de onda relativa de  $\lambda = 0,05$  nm (aproximadamente).

15 En el tiempo  $t = 1,45$  s, no había partículas 8 en la cavidad de captura 1a y de esta manera la traza 42 que incluye una resonancia de la cavidad de captura 1b está en una longitud de onda relativa de  $\lambda = 0,2$  nm (aproximadamente). El cambio de la resonancia de aproximadamente 0,15 nm en comparación con la traza en el tiempo  $t = 0$  s se provoca por la presencia de la partícula 8 en la cavidad óptica 1 que perturba la resonancia como se describió anteriormente.

20 El cambio de la resonancia depende de las propiedades ópticas de la partícula 8 (principalmente su índice de refracción que se refiere a su polarizabilidad) y de la posición de la partícula 8 dentro de la distribución de campo de la cavidad óptica 1, que afecta su interacción con el modo óptico. Como un resultado de la dependencia de la posición de la partícula 8, el cambio cuando una partícula 8 se atrapa ópticamente en la cavidad de captura 1a varía en el tiempo a medida que la partícula 8 se mueve.

25 A modo de ilustración, la Figura 10 muestra un ejemplo de la frecuencia de resonancia de la cavidad de captura 1b que contiene una partícula 8 medida repetidamente en el tiempo, esto es al derivar la frecuencia de resonancia de las resonancias medidas durante cada exploración de sintonización (como se muestra en la Figura 9).

30 En la Figura 10, la traza superior 43 grafica la longitud de onda relativa (en la misma escala que el eje horizontal de la Figura 9 pero cambiada para mover la longitud de onda relativa de  $\lambda = 0$  nm en comparación con la Figura 9) correspondiente a la frecuencia de resonancia de la resonancia de la cavidad de referencia 1b. Como puede verse, la frecuencia de resonancia de la resonancia de la cavidad de referencia 1b es relativamente constante en una longitud de onda relativa de  $\lambda = 0,75$  nm (aproximadamente) pero sujeta a algún ruido.

35 En la Figura 10, la traza 44 inferior grafica la longitud de onda relativa correspondiente a la frecuencia de resonancia de la resonancia de la cavidad de captura 1a. Antes del tiempo  $t = 0,3$  s, no hay partícula 8 en la cavidad de captura 1a de manera que la frecuencia de resonancia está en una longitud de onda relativa de  $\lambda = 0$  nm. La similitud en la forma entre las trazas 43, 44 antes del tiempo  $t = 0,3$  s demuestra el valor de usar posiciones diferenciales para lograr el rechazo de ruidos en modo común.

40 En un tiempo  $t = 0,3$  s, una partícula 8 se queda atrapada en la cavidad óptica 1 y de esta manera la frecuencia de resonancia cambia a una longitud de onda relativa negativa. A partir de entonces, la partícula 8 se difunde en el potencial de captura lo que provoca cambios rápidos continuados en la resonancia durante un período que excede 1,5 s. Esta duración excede grandemente el tiempo de difusión libre  $\tau_{diff}$  de aproximadamente 80 ms, a medida que se indica por la barra blanca en la Figura 10, lo que demuestra de esta manera la captura óptica. Las fluctuaciones significativas durante este tiempo muestran además que la partícula 8 continúa para difundirse libremente dentro del potencial de captura.

45 Ahora se describirá el procesamiento realizado en la etapa S4 en las mediciones de al menos un parámetro derivado en la etapa S3. Este procesamiento deriva información adicional que caracteriza la partícula 8. En términos generales, este procesamiento deriva una o más medidas de una característica de la partícula que depende del movimiento de la partícula 8 en la cavidad óptica 1, de una distribución de las mediciones repetidas, lo que aprovecha de esta manera las mediciones repetidas para proporcionar información adicional. Por ejemplo, las medidas pueden comprender medidas de, sin limitación, uno o más del coeficiente de fricción para el movimiento de la partícula 8, la polarizabilidad de la partícula 8, el índice de refracción de la partícula 8, la absorción óptica de la partícula 8 o la sección transversal de dispersión óptica de la partícula 8.

50 La medida puede ser una medida de una característica que dependa de la forma de la partícula 8, por ejemplo, un tensor de polarizabilidad total o parcial, o una medida de la elipticidad de la nanopartícula. El modo fundamental de la microcavidad se degenera el doble en la polarización. Una partícula alargada induciría un efecto de birrefringencia y elevaría esta degeneración. El modo fundamental por lo tanto se dividiría en dos modos bajo el efecto de la partícula anisotrópica. Idealmente, la microcavidad necesita iluminarse por una luz polarizada circularmente para excitar igualmente los dos modos. Esta división sería máxima si la nanopartícula se encuentra transversalmente y sería mínima si la partícula se encuentra longitudinalmente. Durante un evento de captura, la partícula exploraría todas las configuraciones espaciales posibles debido a su movimiento browniano. La división máxima correspondería a la partícula que se encuentra transversalmente. La división puede conectarse directamente al grado de anisotropía de la partícula por un modelo (tal

como el modelo dipolo de pareja o el factor de despolarización por ejemplo). Puede estudiarse además el estado de polarización de la luz (es decir sus parámetros de Stokes) en la salida de la microcavidad para medir la división del modo y por lo tanto la anisotropía de las partículas.

5 La siguiente descripción hace referencia a los resultados obtenidos mediante el uso del sistema 20 descrito para medir las mismas partículas 8 y el fluido 7 como se discutió anteriormente con referencia a las Figuras 9 y 10. Para facilidad de referencia, alguna de la siguiente descripción se refiere a ejemplos donde la cavidad óptica 1 es del tipo mostrado en la Figura 1, pero esto no es limitativo y los ejemplos podrían aplicarse de manera similar a otros tipos de cavidad óptica 1, que incluyen la cavidad óptica 1 del tipo mostrado en la Figura 2.

10 Un primer tipo de procesamiento en la etapa S4 es como sigue.

Este procesamiento usa el parámetro de frecuencia de resonancia de la resonancia derivada en la etapa S3, combinada con la captura prolongada de la partícula 8 para derivar una medida de la polarizabilidad de la partícula 8.

15 La Figura 11 muestra un gráfico típico de frecuencia de resonancia en el tiempo provocada por una partícula 8 atrapada en una cavidad óptica 1 durante un período de 4 segundos.

20 Puede determinarse una medida de la polarizabilidad de la partícula 8 del cambio máximo en la frecuencia de resonancia observada (el máximo que se determina dentro de una ventana de tiempo de 80 ms), como se conoce que esto corresponde a la partícula 8 que se ubica en la intensidad de campo máxima del modo de cavidad 6 confinado. Por ejemplo, en los datos mostrados en la Figura 11, un cambio de 370 pm corresponde a una polarizabilidad de  $8,4 \times 10^5 \text{ nm}^3$ , que está en buen acuerdo con la predicción de la teoría de Mie que otorga una polarizabilidad de  $10,5 \times 10^5 \text{ nm}^3$  para el diámetro de partícula nominal.

25 Los datos en la Figura 11 revelan que el cambio máximo en la frecuencia de resonancia exhibe etapas como una función de tiempo (como se muestra por la línea gruesa dibujada en la parte superior de los datos graficados) entre cuatro niveles. Este comportamiento se atribuye al salto de la partícula 8 atrapada entre los cuatro antinodos 12 del modo óptico como se muestra en la Figura 5. El mayor cambio ocurre en el antinodo donde la intensidad de campo es la más fuerte, ubicada en la cintura del haz próxima al reflector plano 2.

30 Se observan además cambios en el ancho de línea del modo medido, y se atribuyen a la dispersión o absorción de fotones de la cavidad por la partícula 8. Una propiedad interesante de las cavidades 1 se revela al registrar el cambio en el ancho de línea del modo a medida que la partícula 8 se difunde. La Figura 12 muestra un gráfico de dispersión del ancho de línea como una función del cambio, con una escala de color relacionada con la densidad de puntos.

35 Un segundo tipo de procesamiento en la etapa S4 es como sigue.

Este procesamiento usa los parámetros de frecuencia de resonancia de la resonancia y el ancho de línea de la resonancia derivada en la etapa S3. El ancho de línea de la resonancia es de interés porque depende del grado de dispersión por la partícula 8. Otros parámetros que dependen de la dispersión podrían usarse de manera similar.

40 La Figura 12 es un conjunto de gráficos de dispersión de estos dos parámetros uno contra otro para mediciones repetidas. El gráfico principal en la Figura 12 es para todas las mediciones. Esto indica que el grado de dispersión por la partícula 8 es sustancialmente más bajo que el previsto por la aproximación dipolo o la teoría de Mie que se muestran por las líneas de puntos 46, 47. Esto se provoca por la densidad óptica reducida de los estados en la cavidad óptica 1, que disminuye la sección transversal de dispersión al proporcionar menos estados para que los fotones se dispersen del modo óptico.

45 Los recuadros en la Figura 12 son gráficos de dispersión separados para cuatro subconjuntos de los datos correspondientes a la partícula 8 que está en los cuatro antinodos 12, que se determina como se describió anteriormente. Esto muestra que el grado de dispersión difiere entre la partícula 8 que está presente en los cuatro antinodos 12, de esta manera se ilustran los grados de dispersión diferentes en cada uno.

50 Un tercer tipo de procesamiento en la etapa S4 es como sigue.

55 Este procesamiento usa el parámetro de frecuencia de resonancia de la resonancia (cambio de modo) derivada en la etapa S3. La distribución de ese parámetro se usa para derivar una medida de la resistencia de captura (la relación de la profundidad del potencial de captura con la energía térmica) y a su vez para derivar una medida de la polarizabilidad de la partícula 8 y una medida de la temperatura de la partícula 8, como sigue.

60 En general un cambio de modo particular (frecuencia de resonancia) puede provocarse por un número de posiciones diferentes de la partícula 8 en el potencial de captura, y de esta manera puede definirse una densidad de estados  $\rho$  que representa el número relativo de posiciones que la partícula 8 puede tomar para otorgar un cambio de modo particular. La variable para la densidad de estados se elige para ser  $\nu = 1 - \Delta\tilde{\lambda}$  donde  $\Delta\tilde{\lambda}$  es el cambio de modo normalizado (es decir  $\Delta\tilde{\lambda} = 1$  corresponde al cambio de modo máximo en un conjunto de datos), ya que es conveniente para esta variable ser cero en el mínimo del potencial de captura. Para una profundidad de captura  $U$  la energía potencial de la partícula 8 sobre

el centro de captura entonces es igual a  $\nu U$ , y la probabilidad de que ocurra un cambio de modo particular se otorga por una distribución de población de Boltzmann de los estados disponibles de acuerdo con

$$N(\nu) = N_0 \rho(\nu) e^{-f\nu} \quad (1)$$

dónde  $N_0$  es una constante de normalización y  $U$  es la profundidad potencial de la captura. La población de estados disponibles  $N(\nu)$  se refiere en la presente descripción como la Probabilidad de Ocupación (PO). El parámetro

$$f = \frac{U}{k_B T} \quad (2)$$

se conoce como la resistencia de captura, mientras la profundidad de captura  $U$  se refiere a la polarizabilidad  $\alpha$  de la partícula 8 y la intensidad de campo eléctrico máxima en la captura  $I_0$  por

$$U = \frac{\alpha I_0}{nc\epsilon_0} \quad (3)$$

donde  $n$  es el índice de refracción del fluido 7,  $c$  es la velocidad de la luz en vacío, y  $\epsilon_0$  es la permitividad de espacio libre. La temperatura  $T$  depende además de la intensidad de campo intracaptura a través de la expresión

$$T(P_0) = T_0 + \beta P_0 \quad (4)$$

donde  $T_0$  es la temperatura ambiente,  $P_0$  es la potencia intracavitaria y  $\beta$  es una constante.

Ya que  $P_0$  es proporcional a la potencia del láser de 640 nm usada para iluminar el modo de cavidad y  $\rho(\nu)$  es independiente de  $P_0$ , graficar la distribución medida de los cambios de modo  $N(\nu)$  en una selección de potencias láser permite la determinación de los dos parámetros  $U$  y  $\beta$ , que son las medidas de la profundidad de captura y la temperatura de la partícula 8, respectivamente. La profundidad de captura  $U$  por lo tanto se establece como una función de la potencia láser incidente.

Para ilustrar este procesamiento, la Figura 13 muestra la Probabilidad de ocupación  $N(\nu)$  medida experimentalmente en tres potencias diferentes del láser de medición 26, que es el 80 %, el 88 % y el 100 % de la potencia láser máxima. En la Figura 13, la Probabilidad de ocupación  $N(\nu)$  se grafica contra el cambio de modo normalizado  $\Delta\tilde{\lambda}$ . Los gráficos de dispersión muestran datos experimentales para tres potencias láser  $P$  diferentes, mientras las líneas continuas representan ajustes a la ecuación (1), el producto de la densidad de captura de estados con la función de distribución térmica de Boltzmann. El recuadro muestra la resistencia de captura derivada de las mediciones en las tres potencias diferentes del láser de medición 26 como una función de la potencia óptica intracavitaria. La línea en el recuadro es el ajuste de las ecuaciones 2 y 4 para estos puntos de datos que pasa además a través el origen, que proporciona un límite superior en el parámetro de temperatura  $\beta$ .

Las tres potencias del láser de medición 26 mostradas en la Figura 13 sólo son suficientes para colocar un límite superior en el parámetro  $\beta$ , de manera que podamos asegurar que la temperatura se eleva no más de 50 K. La medición en un número mayor de potencias del láser de medición 26 aumentaría la precisión en la determinación de este parámetro de ajuste y proporcionaría un valor más preciso para el parámetro  $\beta$ .

La densidad extraída de la función de estados  $\rho(\nu)$  proporciona información detallada sobre el potencial de captura. Aquí el potencial de captura modelado se usa para lograr un ajuste a la Probabilidad de ocupación  $N(\nu)$  medida. El alto grado de reproducibilidad en la distribución del modo de cavidad de estas cavidades ópticas 1 significa que el uso de simulaciones FDTD de intensidad de campo es confiable, pero  $\rho(\nu)$  en principio puede extraerse además de las distribuciones medidas de manera que no se requiera un conocimiento anterior del potencial de captura.

Un cuarto tipo de procesamiento en la etapa S4 es como sigue.

El método descrito anteriormente establece una medida de la polarizabilidad de la partícula 8 y calibra la profundidad de captura para la intensidad incidente de la luz que se usa para iluminar la cavidad óptica 1. El cuarto tipo de procesamiento usa el parámetro de frecuencia de resonancia de la resonancia (cambio de modo) derivada de la etapa S3 para derivar una medida del coeficiente de fricción (o difusividad) que a su vez se usa para derivar una medida del tamaño de la partícula 8.

La medida del coeficiente de fricción se deriva como sigue mediante el uso de una función de autocorrelación del cambio de modo.

La función de autocorrelación para los cambios de modo dependientes del tiempo se otorga por

$$C(\tau) \equiv \frac{\langle \Delta\tilde{\lambda}(t-\tau)\Delta\tilde{\lambda}(t) \rangle}{\langle \Delta\tilde{\lambda}(t)^2 \rangle} \quad (5)$$

En la cavidad óptica 1, se encuentra la función de autocorrelación del cambio de modo como una función de tiempo para tomar la forma de una desintegración biexponencial. Los dos componentes de desintegración corresponden a los dos valores de rigidez de captura diferentes en las direcciones axial y transversal dadas por

$$C(\tau) = C_0 \left( \frac{1}{3} e^{-\frac{\tau}{\tau_z}} + \frac{2}{3} e^{-\frac{\tau}{\tau_{x,y}}} \right) \quad (6)$$

Las dos constantes de tiempo de desintegración  $\tau_z$  y  $\tau_{x,y}$  se relacionan con los valores promedio de la rigidez de captura en las direcciones axial y transversal dadas por

$$\tau_z = \frac{\gamma}{2\langle k_z \rangle} \quad (7a)$$

$$\tau_{x,y} = \frac{\gamma}{2\langle k_{x,y} \rangle} \quad (7b)$$

dónde  $\gamma$  es el coeficiente de fricción (arrastre hidrodinámico) de la partícula en el fluido 7, y  $\langle k_z \rangle$  y  $\langle k_{x,y} \rangle$  son las rigideces de captura promedio que pueden calcularse mediante el uso de la teoría de equipartición dada

$$\langle k_i \rangle \langle x_i^2 \rangle = \frac{k_B T}{2} \quad (8)$$

con las posiciones cuadráticas medias calculadas de la distribución de energías de Boltzmann y la relación entre cambio y desplazamiento de longitud de onda normalizados calculada de los datos de modelado de FDTD de acuerdo con

$$\langle x_i^2 \rangle = \frac{1}{2} \int_{-1}^0 x_i^2 (\Delta \tilde{\lambda}) f e^{-f \cdot (1-\Delta \tilde{\lambda})} d\Delta \tilde{\lambda} \quad (9)$$

Ilustrar este procesamiento, la Figura 14 muestra la función de autocorrelación normalizada derivada de mediciones experimentales, para una secuencia de cambios de modo registrados. El gráfico de dispersión es el dato experimental, mientras las líneas continuas representan los ajustes a la ecuación (6), cuyas constantes de tiempo corresponden a las resistencias de captura diferentes en las direcciones transversal (x,y) y longitudinal (z). El parámetro  $k = 1/3$  (o  $2/3$ ) en la ecuación (6) indica la contribución a la función de correlación normalizada de cada dimensión espacial en la captura.

Como puede verse, se logra un buen ajuste biexponencial con las constantes de tiempo de desintegración  $\tau_z = 0,32 \text{ ms} \pm 0,02 \text{ ms}$  y  $\tau_{x,y} = 7,1 \text{ ms} \pm 0,1 \text{ ms}$ .

La Figura 15 muestra los gráficos 48, 49 de los parámetros de rigidez media calculados  $k$  contra las constantes de desintegración correspondientes  $\tau$  de las tres funciones de correlación medidas, para las tres potencias del láser de medición 26, el gráfico 48 que es para las direcciones transversales (x,y) y el gráfico 49 que es para las direcciones longitudinales (z). Cada uno de los gráficos 48, 49 muestra una relación inversa que puede usarse para calcular el coeficiente de fricción mediante el uso de ecuaciones (7a) y (7b), que otorgan valores del coeficiente de fricción de  $\gamma_z = 4,8 \times 10^{-9} \text{ kg s}^{-1}$  y  $\gamma_{x,y} = 3,1 \times 10^{-9} \text{ kg s}^{-1}$ .

La medida del tamaño de la partícula 8 puede derivarse de la medida del coeficiente de fricción que tiene en cuenta la dependencia del coeficiente de fricción de su tamaño y de las propiedades del fluido 7 circundante, como sigue.

El coeficiente de fricción para una partícula 8 de radio  $r$  en un entorno de fluido masivo con viscosidad isotrópica  $\eta$  se otorga por  $\gamma = 6\pi\eta r$ . Dado un radio  $r = 100 \text{ nm}$ , si la partícula 8 se difundiera libremente en agua a temperatura ambiente ( $\eta \approx 10^{-3} \text{ Pa.s}$ ) uno esperaría  $\gamma_z = \gamma_{x,y} = 1,7 \times 10^{-9} \text{ kg s}^{-1}$ . En los resultados presentados aquí, la presencia de los reflectores 2, 3 aumenta el arrastre experimentado por la partícula 8, que aumenta el coeficiente de fricción, y la geometría de la cavidad óptica 1 conduce a aumentos diferentes a lo largo de  $z$  y  $x,y$ .

La magnitud puede derivarse mediante el uso de la expresión analítica para una partícula 8 a una distancia  $h$  de una superficie fija, de manera que  $\gamma$  se aumenta de acuerdo con

$$\gamma = \frac{6\pi\eta r}{1 - \frac{9}{16} \left(\frac{r}{h}\right) + \frac{1}{8} \left(\frac{r}{h}\right)^3 + \frac{45}{256} \left(\frac{r}{h}\right)^4 - \frac{1}{16} \left(\frac{r}{h}\right)^5} = 6\pi(1 + \chi_h)\eta r \quad (10)$$

dónde  $\chi_h$  se ha definido como un parámetro de corrección para la expresión masiva. En el dispositivo 10, el valor adecuado de  $h$  depende del antinodo de campo en el que la partícula 8 se atrapa: para partículas 8 de diámetro de 200 nm atrapadas en los antinodos de campo directamente adyacentes a los espejos (1 y 4) donde la separación promedio del centro de una partícula 8 del espejo es

$$\frac{\lambda}{4n_2}$$

el parámetro de corrección se calcula para ser  $\chi_h = 0,51$  mientras que para aquellos atrapados en antinodos de campo 12 numerados 2 y 3, donde la separación promedio del centro de una partícula 8 del espejo es

$$\frac{3\lambda}{4n_2}$$

encontramos que  $\chi_h = 0,18$ .

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para detectar características de partículas polarizables (8) en un fluido (7), el método que usa una cavidad óptica abierta (1) que comprende reflectores ópticos opuestos (2, 3) que contienen el fluido (7) entre los mismos, el método comprende:  
 10 introducir al menos una partícula (8) a través del fluido (7) en la cavidad óptica (1);  
 iluminar la cavidad óptica (1) que contiene la partícula (8) con luz que excita una resonancia de un modo óptico (6) de la cavidad óptica (1) que se afecta por una partícula individual;  
 15 medir la salida de luz de la cavidad óptica (1);  
 derivar al menos una medición de al menos un parámetro de la resonancia excitada de la luz medida; y  
 derivar al menos una característica de la al menos una partícula (8) de la al menos una medición, caracterizado porque la cavidad óptica (1) tiene un volumen de modo óptico de  $10 \mu\text{m}^3$  o menos.
- 20 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa de iluminar la cavidad óptica (1) comprende además sintonizar a través de la resonancia, opcionalmente en donde los reflectores opuestos (2, 3) son relativamente móviles y la etapa de sintonizar a través de la resonancia comprende mover relativamente los reflectores opuestos (2, 3) para sintonizar la longitud de la cavidad, y opcionalmente en donde la etapa de sintonizar a través de la resonancia se realiza repetidamente y la etapa de derivar al menos una medición comprende derivar mediciones repetidas de al menos un parámetro de resonancias sintonizadas repetidamente.
- 25 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además monitorear la longitud de la cavidad durante dicha etapa de sintonización al realizar la medición óptica, y controlar el movimiento relativo de los reflectores opuestos (2, 3) en respuesta a la longitud de la cavidad monitoreada para estabilizarse contra la inclinación.
- 30 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa de iluminar la cavidad óptica (1) comprende además sintonizar a través de la resonancia y la etapa de medir la salida de luz de la cavidad óptica (1) se realiza durante la etapa de sintonización a través de la resonancia.
- 35 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa de iluminar comprende una o ambas de: iluminar la cavidad óptica (1) que contiene la partícula (8) con luz de un láser; la luz de iluminación se polariza y la resonancia del modo óptico (6) tiene un campo eléctrico polarizado.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cavidad óptica (1) tiene una finura de 100 o más.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde ya sea al menos uno de los reflectores ópticos opuestos (2, 3) es cóncavo en dos dimensiones ortogonales, o ambos de los reflectores ópticos opuestos (2, 3) son planos.
- 40 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se proporcionan una serie de diversas cavidades ópticas (1), que incluye la primera cavidad óptica definida, cada cavidad óptica (1) que comprende reflectores ópticos opuestos (2, 3), al menos uno de los que es cóncavo en dos dimensiones, que contiene el fluido (7), y el método comprende  
 45 introducir partículas individuales (8) a través del fluido (7) en las cavidades ópticas (1) respectivas;  
 iluminar las cavidades ópticas (1) con la luz que excita las resonancias de un modo óptico (6) de las cavidades ópticas (1) que se afectan por las partículas (8) con respecto a las cavidades ópticas (1) que contienen una partícula (8), y  
 50 derivar al menos una medición de al menos un parámetro de las resonancias excitadas con respecto a cada cavidad óptica (1) que contiene una partícula (8),  
 opcionalmente en donde todas las cavidades ópticas (1) se iluminan con la luz de la misma fuente de luz que excita las resonancias de los modos ópticos (6) de las cavidades ópticas (1) en frecuencias de resonancia diferentes, opcionalmente en donde las cavidades ópticas (1) tienen modos ópticos (6) en frecuencias de resonancia diferentes, y  
 55 opcionalmente en donde una partícula (8) individual se introduce a través del fluido (7) en más de una de las cavidades ópticas (1).
- 60 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde las diversas cavidades ópticas (1) incluyen una cavidad óptica de referencia en la que no se introduce una partícula, y dicha al menos una medición de al menos un parámetro de todas las resonancias excitadas que se deriva con respecto a cada cavidad óptica (1) que contiene una partícula (8) es una medida diferencial entre la cavidad óptica (1) que contiene una partícula (8) y la cavidad de referencia.
- 65 10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7, en donde introducir diversas partículas (8) a través del fluido (7) en la cavidad óptica (1),

- iluminar la cavidad óptica (1) con luz que excita las resonancias de un modo óptico (6) de la cavidad óptica (1) en regiones localizadas alrededor de partículas individuales (8) que se afectan por las partículas individuales (8), y derivar al menos una medición de al menos un parámetro de las resonancias excitadas con respecto a dichas regiones localizadas de la cavidad óptica (1),
- 5 opcionalmente en donde la cavidad óptica (1) se ilumina con luz de la misma fuente de luz que excita las resonancias de modos ópticos (6) con respecto a las regiones localizadas en frecuencias de resonancia diferentes, y
- 10 opcionalmente en donde dicha al menos una medición de al menos un parámetro de las resonancias excitadas que se deriva con respecto a dichas regiones localizadas es una medición diferencial entre las regiones localizadas de la cavidad óptica (1) que contiene partículas (8) respectivas y una región de la cavidad óptica (1) que no contiene una partícula.
11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la resonancia atrapa ópticamente la partícula (8) en la cavidad óptica (1).
- 15 12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un parámetro comprende al menos una de la frecuencia de resonancia, fase, amplitud, ancho de la resonancia excitada, ancho de una resonancia de un modo para el que se ha levantado la degeneración de polarización, o al menos un parámetro que depende de la dispersión de la luz por la partícula.
- 20 13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa de derivar al menos una medición comprende derivar mediciones repetidas de al menos un parámetro de la resonancia excitada.
- 25 14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además derivar una medida de una característica de la partícula (8) que depende del movimiento de la partícula individual en la cavidad óptica (1), de una distribución de las mediciones repetidas, opcionalmente dicha medida de una característica de la partícula (8) que es una de: i) una medida de la polarizabilidad de la partícula; ii) una medida del tensor de polarizabilidad total o parcial, que es opcionalmente una medida de la elipticidad de la partícula; iii) una medida de la temperatura de la partícula; iv) una medida del coeficiente de fricción de la partícula en el fluido que se deriva mediante el uso de una función de autocorrelación de la distribución de las mediciones repetidas, que comprende además opcionalmente derivar una medida del tamaño de la partícula de la medida del coeficiente de fricción.
- 30

Figura 1

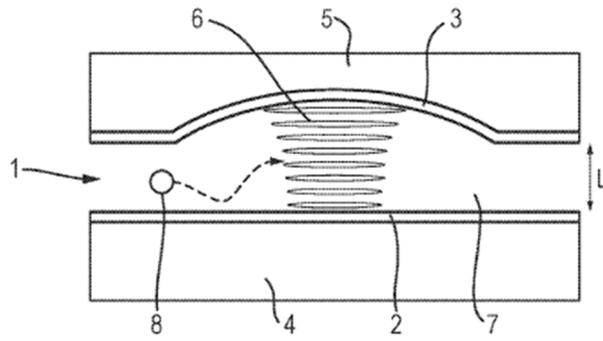


Figura 2

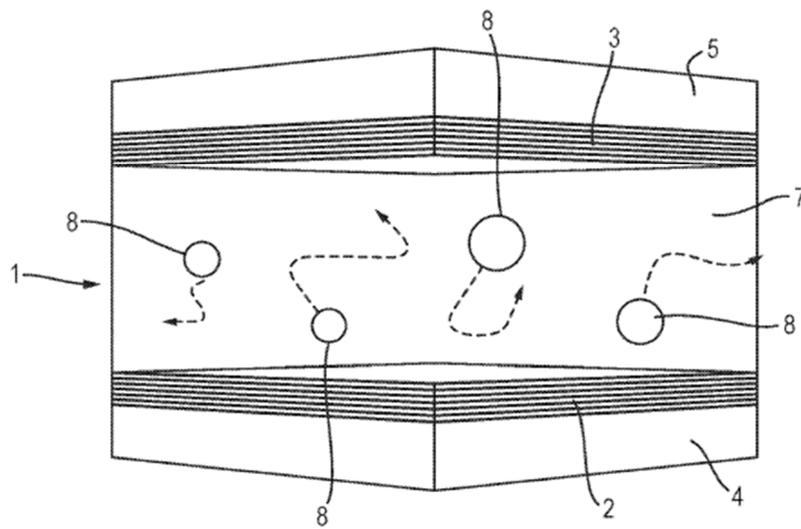


Figura 3

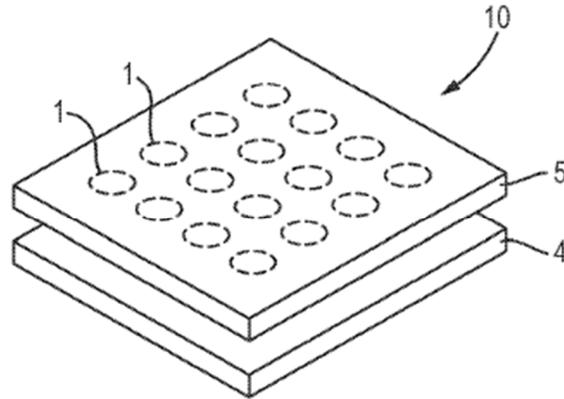


Figura 4

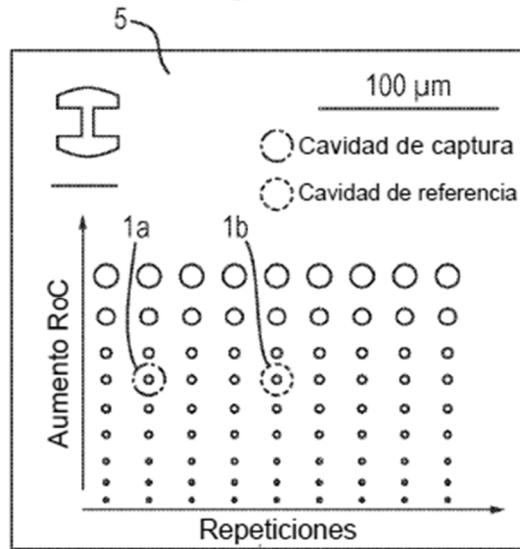


Figura 5

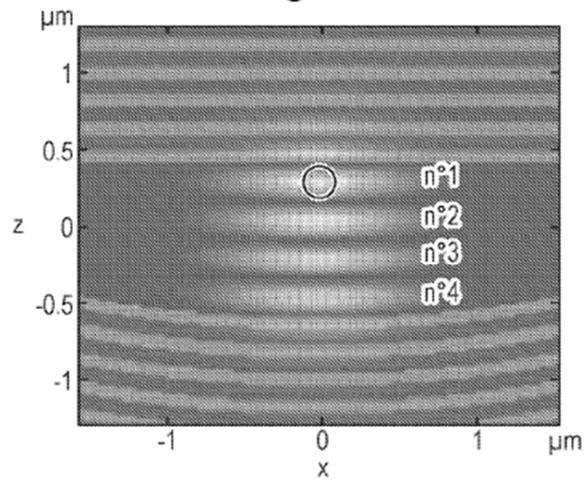


Figura 6

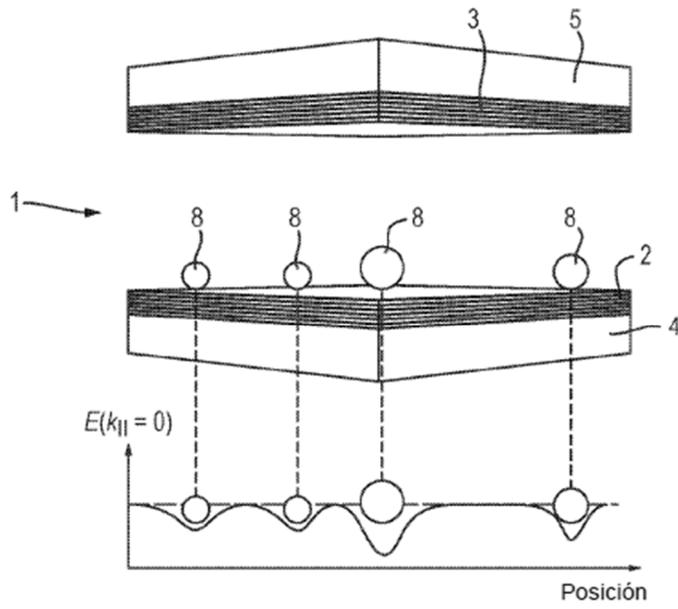


Figura 7

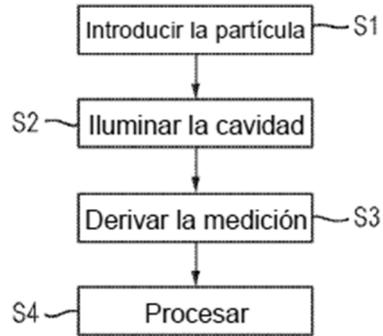


Figura 8

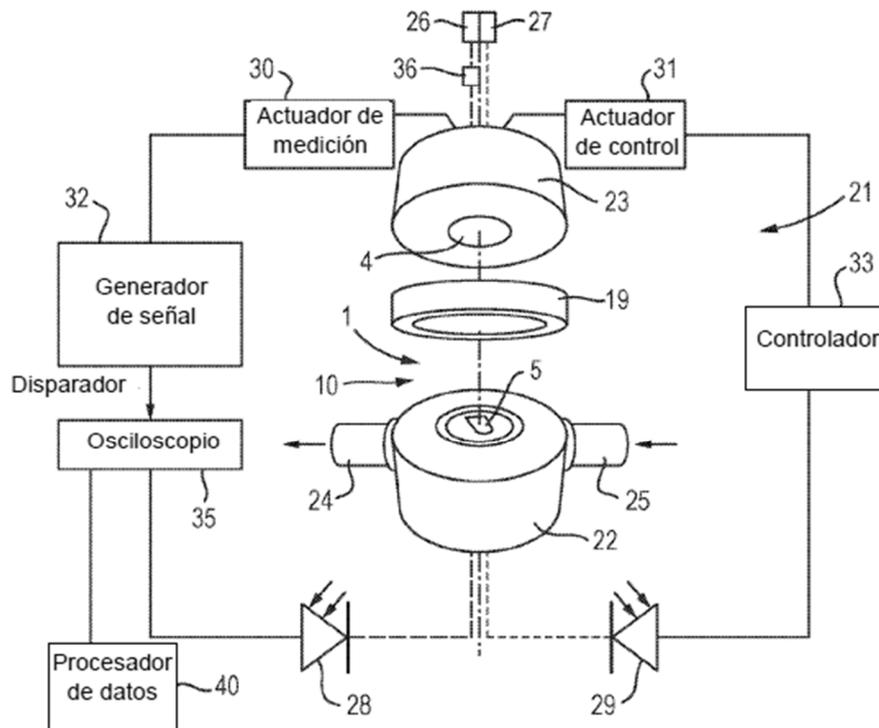


Figura 9

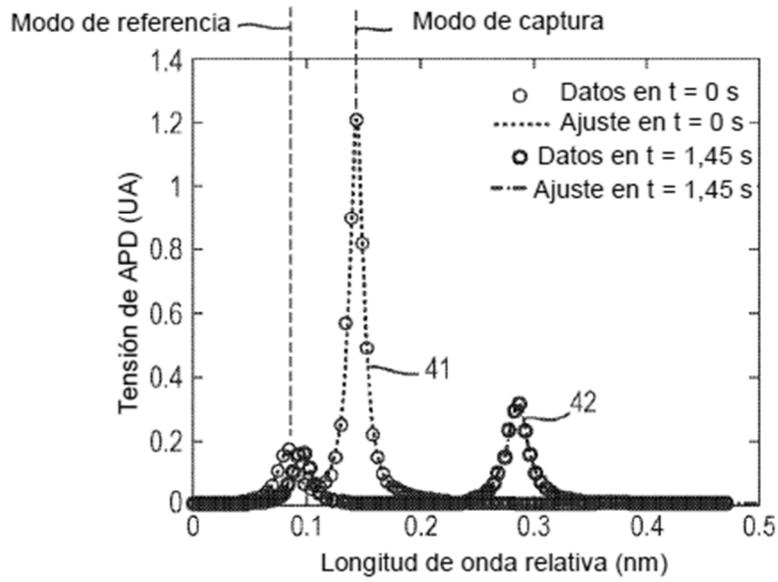


Figura 10

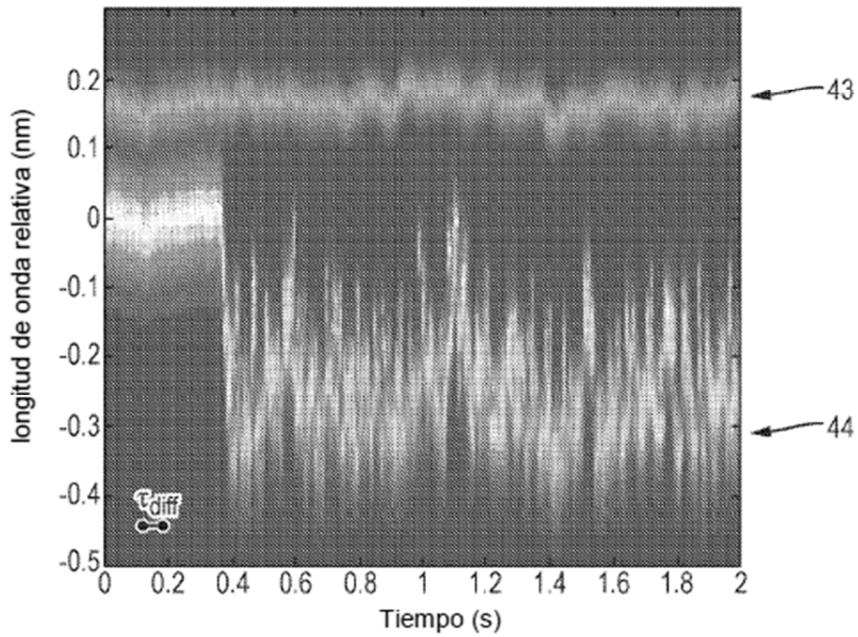


Figura 11

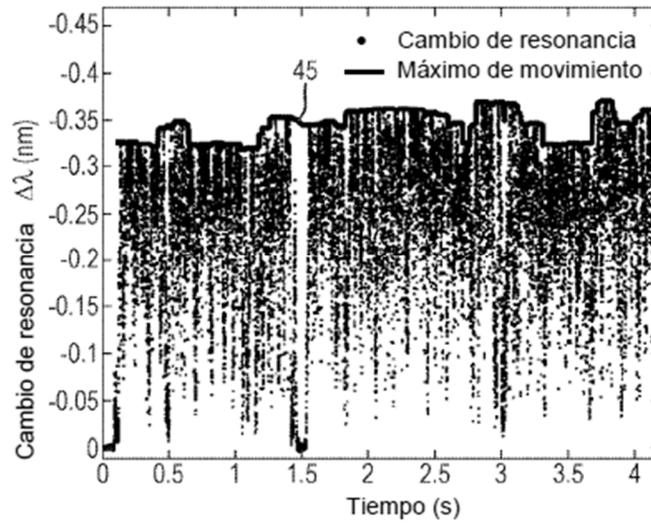


Figura 12

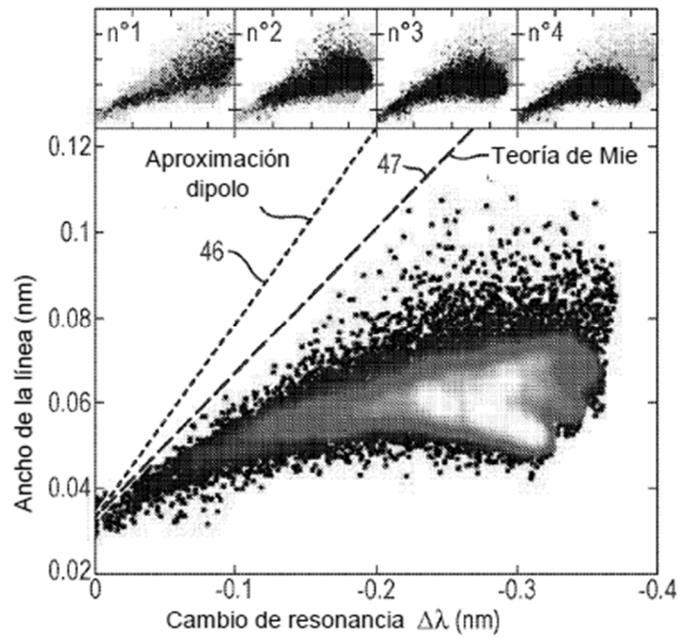


Figura 13

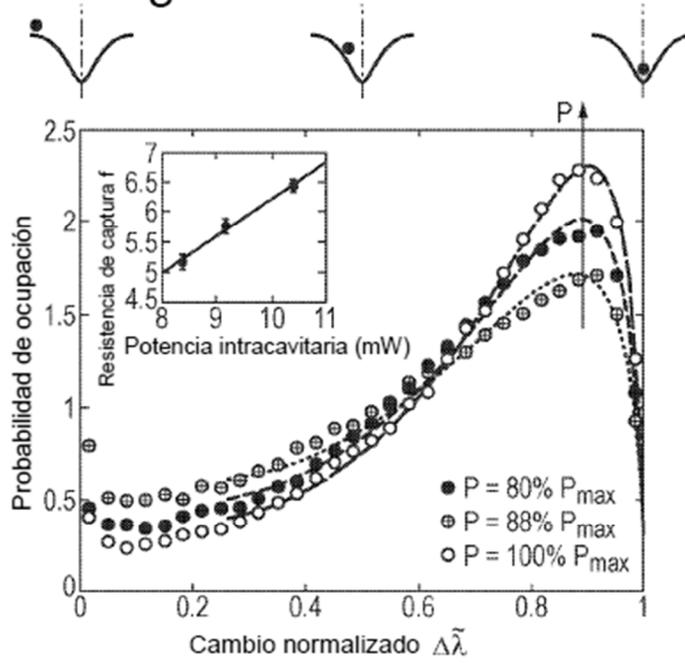


Figura 14

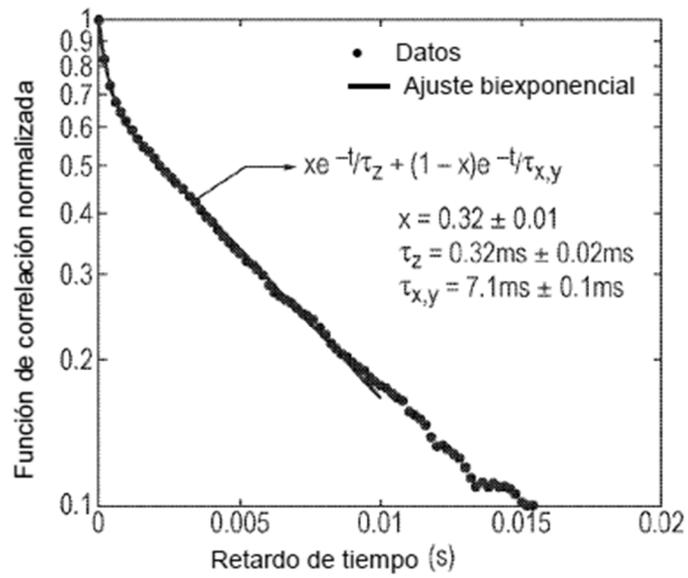


Figura 15

