



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103865789 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201310060247. 8

(22) 申请日 2013. 02. 26

(30) 优先权数据

13/716, 709 2012. 12. 17 US

(71) 申请人 台湾积体电路制造股份有限公司

地址 中国台湾新竹

(72) 发明人 张仪贤 郑创仁

(74) 专利代理机构 北京德恒律治知识产权代理

有限公司 11409

代理人 章社泉 孙征

(51) Int. Cl.

C12M 1/36 (2006. 01)

C12M 1/34 (2006. 01)

C12Q 1/68 (2006. 01)

G01N 33/53 (2006. 01)

G01N 21/00 (2006. 01)

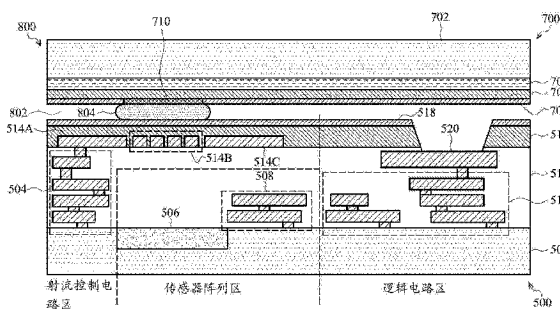
权利要求书2页 说明书11页 附图6页

(54) 发明名称

集成生物实体操作和处理半导体器件的系统及方法

(57) 摘要

公开了一种用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件。器件包括连接至射流控制电路的微流通道,连接至传感器控制电路的光电传感器阵列,与光电传感器阵列对准以在光信号到达光电传感器阵列之前操作光信号的光学元件,以及连接至微流通道并通过电润湿提供生物实体样本液滴的传输的微流栅格。器件进一步包括连接至射流控制电路和传感器控制电路的逻辑电路,其中,在第一衬底上形成射流控制电路、传感器控制电路和逻辑电路。本发明还提供了集成生物实体操作和处理半导体器件的系统及方法。



1. 一种用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件,所述器件包括:
微流通道,所述微流通道与射流控制电路连接;
光电传感器阵列,与传感器控制电路连接;以及
逻辑电路,与所述射流控制电路和所述传感器控制电路连接,并且所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路形成在第一衬底的正面上。
2. 根据权利要求 1 所述的集成半导体器件,其中,所述微流通道的第一面形成在所述第一衬底上并且所述微流通道的第二面形成在第二衬底上,所述第二衬底连接至所述第一衬底,以提供用于包含生物实体样本的液滴的所述微流通道。
3. 根据权利要求 1 所述的集成半导体器件,其中,所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路被内嵌在金属间介电(IMD)层中,并且所述集成半导体器件进一步包括位于所述 IMD 层上方的多个电极,所述多个电极连接至所述射流控制电路。
4. 根据权利要求 2 所述的集成半导体器件,其中,所述微流通道的所述第一面包括:
高 k 介电层;以及
疏水涂层,覆盖所述高 k 介电层。
5. 根据权利要求 1 所述的集成半导体器件,进一步包括:
抗反射涂层,所述抗反射涂层形成在所述第一衬底的背面上,所述第一衬底被减薄并接合至载具晶圆;以及
多个电极,与所述射流控制电路连接,所述多个电极形成在所述抗反射涂层的上方。
6. 根据权利要求 5 所述的集成半导体器件,其中,与所述射流控制电路连接的所述多个电极中的一些是透明电极。
7. 根据权利要求 4 所述的集成半导体器件,其中,所述疏水涂层是自组装单层或聚四氟乙烯层。
8. 根据权利要求 3 所述的集成半导体器件,进一步包括位于所述光电传感器阵列之上的彩色滤波器阵列。
9. 一种用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件,所述器件包括:
微流通道,所述微流通道与射流控制电路连接;
光电传感器阵列,与传感器控制电路连接;
光学元件,与所述光电传感器阵列对准以在光信号到达所述光电传感器阵列之前操作所述光信号;
微流栅格,与所述微流通道连接并通过电润湿提供用于生物实体样本液滴的传输;以及
逻辑电路,与所述射流控制电路和所述传感器控制电路连接,其中所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路形成在第一衬底上。
10. 一种用于通过集成半导体器件操作和处理生物实体样本的方法,所述方法包括:
通过第一容器提供生物实体样本液滴,所述第一容器连接至微流栅格;
使用电润湿效应,将所述生物实体样本液滴从所述微流栅格传输到微流通道中,所述生物实体样本液滴与所述微流通道中的表面处理部接触,其中,所述微流通道的一个面设置在所述第一衬底上;以及
用光电传感器阵列检测光子信号,通过所述生物实体样本液滴和所述表面处理部的相

互作用来增强所述光子信号,在所述第一衬底上形成所述光电传感器阵列。

集成生物实体操作和处理半导体器件的系统及方法

技术领域

[0001] 本发明一般地涉及半导体技术领域,更具体地来说,涉及半导体器件及其使用方法。

背景技术

[0002] 包括设备制造以及制药和生物制剂制造的医疗技术行业在过去的几十年里经历了显著的商业和技术增长。自从发现 DNA,由于多年来 DNA 测序技术的发展,我们对其在病原体与所有生物的发展、操作以及相互作用中的生物信息作用的理解显著增加。凭借 DNA 测序检测技术的进步,科学家和医生基于病人的遗传倾向,对他们的疾病有了更深的了解以及更有效的治疗。因此,DNA 测序结果在医疗保健中的使用和作用显著增加。

[0003] DNA 序列是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶的一系列碱基核苷酸,其决定了生物系统中蛋白质的形成。通过分析 DNA 序列,可以收集用于诊断和治疗目的重要信息。此外,对诸如蛋白质、小分子以及病原体的其他生物实体 (bio-entities,生物实体) 的识别和量化已经推动了造福人类的潜在的医学知识。

[0004] 目前,存在现今使用的各种各样的生物实体操作和处理技术,包括在可允许光学检测的各种方法中的放大和标记技术的使用。该技术可通过使用荧光染料和具有模拟数字转换系统的外部光学系统实现,以允许处理所产生的大量数据所需要的密集型计算机处理。然而,仍然存在许多技术障碍,例如控制包含要被观测的生物实体的流体样本。此外,虽然由于完成了人类基因组计划,所以 DNA 测序的价格已大幅下降,但对 DNA 测序的所有能量产生影响之前,需要进一步节省成本。因此,当前的生物实体操作和处理技术不能令人完全满意。

发明内容

[0005] 为了解决现有技术中所存在的缺陷,根据本发明的一方面,提供了一种用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件,所述器件包括:微流通道,所述微流通道与射流控制电路连接;光电传感器阵列,与传感器控制电路连接;以及逻辑电路,与所述射流控制电路和所述传感器控制电路连接,并且所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路形成在第一衬底的正面上。

[0006] 在该集成半导体器件中,所述微流通道的第一面形成在所述第一衬底上并且所述微流通道的第二面形成在第二衬底上,所述第二衬底连接至所述第一衬底,以提供用于包含生物实体样本的液滴的所述微流通道。

[0007] 在该集成半导体器件中,所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路被内嵌在金属间介电 (IMD) 层中,并且所述集成半导体器件进一步包括位于所述 IMD 层上方的多个电极,所述多个电极连接至所述射流控制电路。

[0008] 在该集成半导体器件中,所述微流通道的所述第一面包括:高 k 介电层;以及疏水涂层,覆盖所述高 k 介电层。

[0009] 该集成半导体器件进一步包括：抗反射涂层，所述抗反射涂层形成在所述第一衬底的背面上，所述第一衬底被减薄并接合至载具晶圆；以及多个电极，与所述射流控制电路连接，所述多个电极形成在所述抗反射涂层的上方。

[0010] 在该集成半导体器件中，与所述射流控制电路连接的所述多个电极中的一些是透明电极。

[0011] 在该集成半导体器件中，所述疏水涂层是自组装单层或聚四氟乙烯层。

[0012] 该集成半导体器件进一步包括位于所述光电传感器阵列之上的彩色滤波器阵列。

[0013] 在该集成半导体器件中，所述第二衬底包括：透明衬底；透明电极层，沉积在所述衬底上方；高 k 介电层，位于所述透明电极层上方；以及疏水涂层，位于所述高 k 介电层上方。

[0014] 该集成半导体器件进一步包括表面经过处理的区域，所述表面经过处理的区域是所述疏水涂层接受了可检测地改变接触的生物实体样本的表面处理的部分。

[0015] 在该集成半导体器件中，所述微流通道与微流栅格连接，所述微流栅格与多个容器连接并被配置为允许传输和混合包含在所述多个容器中的液体，所述液体包括生物实体样本和试剂。

[0016] 在该集成半导体器件中，所述疏水涂层包括表面经过处理的区域，所述表面经过处理的区域是所述疏水涂层接受了可检测地改变接触的生物实体样本的表面处理的部分。

[0017] 根据本发明的另一方面，提供了一种用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件，所述器件包括：微流通道，所述微流通道与射流控制电路连接；光电传感器阵列，与传感器控制电路连接；光学元件，与所述光电传感器阵列对准以在光信号到达所述光电传感器阵列之前操作所述光信号；微流栅格，与所述微流通道连接并通过电润湿提供用于生物实体样本液滴的传输；以及逻辑电路，与所述射流控制电路和所述传感器控制电路连接，其中所述射流控制电路、所述传感器控制电路以及所述逻辑电路形成在第一衬底上。

[0018] 在该集成半导体器件中，所述光学元件包括以下元件之一：多个不透明的同心环，相邻的同心环之间具有间隔；矩形光栅；以及直通结构。

[0019] 在该集成半导体器件中，所述微流通道的底面形成在所述第一衬底上而所述微流通道的顶面形成在第二衬底上，所述第二衬底连接至所述第一衬底以提供所述微流通道，并且所述微流通道的所述底面和所述顶面具有疏水涂层。

[0020] 在该集成半导体器件中，所述逻辑电路被配置为提供模拟数字转换。

[0021] 根据本发明的又一方面，提供了一种用于通过集成半导体器件操作和处理生物实体样本的方法，所述方法包括：通过第一容器提供生物实体样本液滴，所述第一容器连接至微流栅格；使用电润湿效应，将所述生物实体样本液滴从所述微流栅格传输到微流通道中，所述生物实体样本液滴与所述微流通道中的表面处理部接触，其中，所述微流通道的一个面设置在所述第一衬底上；以及用光电传感器阵列检测光子信号，通过所述生物实体样本液滴和所述表面处理部的相互作用来增强所述光子信号，在所述第一衬底上形成所述光电传感器阵列。

[0022] 该方法进一步包括：通过连接至所述微流栅格的第二容器提供试剂液滴；以及在所述微流栅格中混合所述生物实体样本液滴和所述试剂液滴以形成制备的样本液滴。

[0023] 在该方法中，将所述生物实体样本液滴从所述微流栅格传输到微流通道包括将所

述制备的样本液滴传输到所述微流通道。

[0024] 在该方法中,在所述光电传感器阵列处检测所述光子信号进一步包括将光学元件设置在所述生物实体样本液滴和所述光电传感器阵列之间。

附图说明

[0025] 当结合附图进行阅读时,根据下面详细的描述可以更好地理解本发明的各个方面。应该强调的是,根据工业中的标准实践,附图中的各种部件没有按比例绘制。实际上,为了清楚的讨论,各种部件的尺寸可以被任意增加或减少。

[0026] 图 1 是电介质上电润湿装置的截面图。

[0027] 图 2 是使用电润湿传输和操作生物实体样本液滴的射流控制系统的截面图。

[0028] 图 3 是说明使用电润湿射流控制系统怎样可以获得某些动作(action)的示图。

[0029] 图 4 是用于传输和混合目标生物实体样本和生物试剂的微流栅格的示图。

[0030] 图 5 是根据实施例的生物实体操作和处理系统所使用的衬底的截面图。

[0031] 图 6 提供了根据实施例的可以用于生物实体操作和处理系统的三种光学元件的俯视图。

[0032] 图 7 是根据实施例的可以用于生物实体操作和处理系统的上衬底的截面图。

[0033] 图 8 是根据实施例的微流生物实体操作和处理系统的截面图。

[0034] 图 9 是根据附加实施例包括彩色滤波器阵列的微流生物实体操作和处理系统的截面图。

[0035] 图 10 是根据利用背面曝光的实施例的微流生物实体操作和处理系统的下部衬底的截面图。

[0036] 图 11 是用集成半导体器件操作和处理生物实体样本的方法的流程图。

[0037] 本领域技术人员在阅读下面详细描述时,更容易理解上面简要描述的附图中所公开的各种部件。

具体实施方式

[0038] 据了解为了实施本发明的不同部件,以下公开内容提供了许多不同的实施例和示例。以下描述元件和布置的特定示例以简化本公开。当然这些仅仅是示例并不打算限定。再者,以下描述中第一部件形成在第二部件上方或上可以包括其中以直接接触的方式形成第一部件和第二部件的实施例,并且也可包括其中以介于第一部件和第二部件之间的方式形成额外的部件,使得第一部件和第二部件不直接接触的实施例。为了简明和清楚,可以任意地以不同比例绘制附图中的各种部件。在两幅或更多幅附图中具有相同的附图中的部件情况下,为了描述清楚,使用相同的参考标号。然而,这不应该被理解为限制这些部件。

[0039] 图 1 是电介质上电润湿(EWOD)装置 100 的截面图。装置 100 包括在其上具有三种材料层的衬底 102。这些材料层包括电极层 104、介电层 106 以及疏水涂层 108。电极层 104 通过开关 112 连接至可变电压源 110。探针 114 附接至电压源 110 的相对端子。如图 1 所示,装置 100 将探针 114 设置为插入以两种不同状态示出的液滴中。液滴 116A 示出了在没有通过探针 114 施加电压的状态下的液滴。因为疏水涂层 108,液滴 116A 具有如图所示的接触角 θ_0 。通过从电压源 110 通过探针 114 施加电压,接触角可以减小而接触面积增

大。因此,液滴 116B 是施加电压时的液滴。然后,接触角减少至 θ_v ,大部分液滴 116B 更加接近下面的电极层 104。根据下面的公式 (1),施加的电压所导致的接触角的改变与施加的电压有关。

$$[0040] \quad \cos \theta_v - \cos \theta_0 = \frac{\epsilon \epsilon_0}{2\gamma_{LG}t} V^2 \quad (1)$$

[0041] 在公式 (1) 中, V 是施加的电势或电压, θ_v 是在施加电压 V 下的接触角,而 θ_0 是没有施加电压 V 时的接触角。其他变量包括: ϵ , 介电层 106 的介电常数; ϵ_0 , 真空介电常数; γ_{LG} , 表面张力; 以及 t , 介电层 106 的厚度。装置 100 中的液滴的明显的疏水性操作可以被称为电介质上电润湿 (EWOD)。因此,如图 1 所示,通过使用 EWOD,可以改变和控制液滴在疏水性表面上的物理结构。

[0042] 图 2 是允许使用 EWOD 原理传输和操作生物实体样本液滴的射流控制系统 200 的截面图。射流控制系统 200 沿着微流通道 202 工作以控制通道内的液滴 204。液滴 204 是生物实体样本液滴。本文中所使用的“生物实体 (bio-entity)”或“生物实体 (biological entity)”可以是 DNA、RNA、蛋白质、小分子、病毒或其他病原体,或可以被测序、识别或量化的任意这种物质。可以在医疗或工业环境中发生这些活动。在整个说明书中,提出了 DNA 测序的示例,然而,本实施例不限于该示例。

[0043] 如图 2 所示,通过在其上具有若干层的第一衬底 206 提供微流通道 202 的底部。这些层包括被第一介电层 210 环绕的三个电极 208A、208B 和 208C。提供微流通道 202 的下表面的第一疏水涂层 212 位于第一介电层 210 之上。

[0044] 通过在第二衬底 214 上方形成的另一疏水涂层来提供微流通道 202 的顶面。这个第二衬底 214 是在其上沉积若干材料层的玻璃衬底。这些层包括顶部电极层 216、第二介电层 218 以及形成微流通道 202 的顶面的第二疏水涂层 220。翻转第二衬底 214 并接近第一疏水涂层 212 的表面。因此,通过在底部的第一疏水涂层 212 以及在顶部的第二疏水涂层 220 来物理界定液滴 204。

[0045] 底部电极 208A、208B 和 208C 连接至能够选择这三个电极的任意组合的开关 222。开关 222 顺序连接至电压源 224,而电压源的另一端连接至顶部电极层 216。通过选择性地向电极 208A、208B 和 208C 的各种组合施加电压,可以改变液滴 204 所处的电场。在所示的实施例中,施加 DC 电势,但在其他实施例中,反之,可以使用 AC 电势。通过控制底部电极 208A、208B 和 208C 与顶部电极 216 之间的电场,能够以各种方式操作和传输液滴 204 本身。这可以通过参考图 3 更好地理解。

[0046] 图 3 是示出可以使用 EWOD 射流控制系统怎样获得某些动作的示图。绘出了四种示例性动作:横向移动 300A、液滴分离 300B、液滴合并 300C 以及液滴形成 300D。这些示例示出了透过衬底 214 从上往下看液滴时在如上所示的射流控制系统 200 中所实施的动作。

[0047] 如横向移动 300A 所示,液滴 204 位于电极 208B 上方。当开关 222 起作用使得底部电极 208A 与电压源 224 断开 (OFF),底部电极 208B 为 OFF,而底部电极 208C 与电压源 224 连接 (ON) 时,液滴沿着电极 208C 的方向移动,直到该液滴位于电极 208C 上方。

[0048] 如液滴分离 300B 所示,液滴 204 开始位于底部电极 208B 上方。当开关 222 起作用,使得底部电极 208B 为 OFF,而底部电极 208A 和 208C 都为 ON 时,液滴 204 最接近底部电极 208A 的部分向左移动而液滴 204 最接近底部电极 208C 的部分向右移动,使得液滴 204

分离为位于底部电极 208C 上方的液滴 204A 和位于底部电极 208A 上方的液滴 204B。

[0049] 如液滴合并 300C 所示,液滴 204A 开始位于电极 208C 上方而液滴 204B 开始位于电极 208A 上方。当开关 222 起作用使得底部电极 208A 和 208C 为 OFF,而底部电极 208B 为 ON 时,液滴 204A 和 204B 都朝向底部电极 208B 移动。液滴 204A 和 204B 在底部电极 208B 上方合并以形成单个液滴。

[0050] 图 3 也示出了液滴形成 300D。液滴形成 300D 示出了通过较大的生物实体样本滴剂形成生物实体样本液滴。液滴形成 300D 的实施使用所讨论的三个底部电极 208A、208B 和 208C,并且进一步包括较大的电极 302。电极 302 可以允许放置较大体积的液体滴剂 304。为了形成液滴 204。所有的四个电极 (302、208A、208B 和 208C) 都转换为 ON 以沿着由方形的底部电极所示的路径拉出滴剂 304,然后底部电极 208B 和 208C 转换为 OFF。通过处于 ON 状态的其他电极拉走位于底部电极 208B 和 208C 上方的液体,以及通过处于 OFF 状态的底部电极 208B 和 208C 的疏水性推开该液体。滴剂 304 位于电极 208A 上方的部分保持形成液滴 204。

[0051] 这些示例假设任意其他相邻电极为 OFF。当液滴移动通过图 2 的微流通道 202 以及通过微流栅格时,横向移动 300A、液滴分离 300B、液滴合并 300C 以及液滴形成 300D 动作可以用于操作和传输液滴。

[0052] 图 4 是用于传输和混合目标生物实体的微流栅格 400 的示意图。例如,微流栅格 400 可用于传输和混合目标 DNA 样本和生物试剂。微流栅格包括由与图 2 的电极 208A、208B 和 208C 类似的电极排列成的多个水平和垂直路径。与结合图 3 描述的那些类似的动作可以用于在微流栅格 400 中移动、分离、合并以及形成液滴。

[0053] 多个垂直路径标记为垂直路径 402A 至 402J,而多个水平路径标记为水平路径 404A 至 404L。每个垂直路径 402A 至 402J 和每个水平路径 404A 至 404L 可以由多个线性布置的电极形成。当电极处于 ON 状态时,由于疏水涂层 212 和 220 可以有效地禁止液滴从一个疏水路径跳到另一个疏水路径,所以垂直路径 402A 至 402J 和水平路径 404A 至 404L 之间的空间可以是空空间。在一些实施例中,在路径之间的空间存在材料障碍 (material barrier)。

[0054] 微流栅格 400 也包括多个储液器,液滴从多个储液器引入多条路径。沿着顶部布置多个试剂储液器 406A 至 406E。在所示的微流栅格 400 的实施例中,这些试剂储液器包括腺嘌呤试剂储液器 406A、胸腺嘧啶试剂储液器 406B、鸟嘌呤试剂储液器 406C、胞嘧啶试剂储液器 406D 和缓冲储液器 406E。微流栅格 400 的其他实施例可以包括其他生物试剂。液滴可以通过垂直路径 402B、402D、402F、402H 和 402J 被散布到微流栅格 400 中,并且通过选择性地设置组成水平和垂直路径的电极,这些液滴可以被定位在微流栅格 400 中的任意位置处并被分离以及与其他液滴混合或合并。沿着水平路径 404C 示出了包括示例性缓冲液滴 408A 和示例性腺嘌呤试剂液滴 408B 的多个试剂液滴。

[0055] 在微流栅格 400 的左侧示出了一些生物实体样本储液器 410A 至 410D。在所示的实施例中,用于 DNA 序列的每个生物实体样本储液器包含不同的目标 DNA 片段,即,被标记为目标 DNA 片段储液器 410A 中的 D1、目标 DNA 片段储液器 410B 中的 D2、目标 DNA 片段储液器 410C 中的 D3 以及目标 DNA 片段储液器 410 中的 D4。在用于 DNA 测序的实施例中,这些储液器保存要被测序的 DNA 样本片段。在用于诊断的实施例中,在样本储液器中可以具

有诸如抗体的其他类型的生物实体样本。

[0056] 对单个序列的人或病原体的整个基因组进行测序需要非常长的时间。通过将 DNA 样本分割成许多样本,可以同时处理每个样本以减少获得整个序列所需要的总时间。片段应该提前标记使得可以重新组合单独的并行测序。图 4 中的每个方形都是诸如示例性目标 DNA 片段 410 的目标 DNA 片段,可以结合图 3 对该目标 DNA 片段进行如上所述的操作(包括与用于标记的试剂液滴混合)。位于微流栅格 400 下方的区域包括光传感器阵列,该光传感器阵列可以用于进行基于光的测量以对目标 DNA 片段样本进行测序。可以参考图 5 更好地理解该光传感器阵列。

[0057] 图 5 是微流生物实体操作和处理系统中所使用的下部晶圆 500 的截面图。下部晶圆 500 包括四个主要功能区域:射流控制电路区、基于固态的光电传感器阵列区、逻辑电路区以及微流通道区。在衬底 502 上或中形成电路和光电传感器阵列区域。如图所示,衬底 502 是硅衬底。然而,在其他实施例中,衬底 502 可以由诸如金刚石或锗的其他合适的元素半导体、诸如碳化硅、砷化镓或磷化镓的合适的化合物半导体或诸如硅锗碳化物、砷磷化镓或磷化镓的合适的合金半导体所形成的衬底。

[0058] 射流控制电路区包括射流控制电路 504,其包括与相关晶体管及其他电路元件连接的多个金属化层。传感器阵列区包括光电传感器阵列 506 和光电传感器控制电路 508。在所示的实施例中,光电传感器阵列 506 是基于晶体管的光电传感器阵列并且是 CMOS 图像传感器阵列。然而,在其他实施例中,光电传感器阵列可以包括光电二极管、有源像素传感器、光电晶体管、光敏电阻、电荷连接器件等。通过光电传感器控制电路 508 控制光电传感器阵列 506,光电传感器控制电路 508 也包括多个晶体管和其他电路元件。最后,在逻辑电路区,具有包括晶体管和其他电路元件的大量逻辑电路 510。逻辑电路 510 允许下部晶圆 500 的输入和输出。此外,逻辑电路 510 连接至光电传感器控制电路 508 和射流控制电路 504,同时提供用于诸如模拟数字转换以及数字模拟转换的最优操作的信号处理。射流控制电路 504、光电传感器控制电路 508 和逻辑电路 510 内嵌在金属间介电层 (IMD) 512 中。

[0059] 与图 2 中的底部电极相同,多个底部电极位于 IMD512 的顶部上。示出了图 5 所包括的三个底部电极:底部电极 514A、514B 以及 514C。实践中可能具有更多电极,但所示的三个电极足以清楚讨论下部晶圆 500。在所示的实施例中,底部电极 514A、514B 和 514C 由铝铜合金制成。然而,在其他实施例中,可以使用也适合电极的不同材料。从上面观看时,底部电极 514A 和 514C 是实线矩形,而底部电极 514B 不是。这参考图 6 进一步地进行讨论。在图 5 中,表面上仅底部电极 514A 连接至射流控制电路的金属化叠层。然而,所有的底部电极 514A、514B 和 514C 都与射流控制电路 504 通信,因此如结合图 3 所述,都可能处于 ON 或 OFF 状态。

[0060] 介电层 516 位于底部电极 514A、514B 和 514C 的定顶部上并环绕底部电极 514A、514B 和 514C。在所示的实施例中,介电层 516 是通过原子层沉积 (ALD) 工艺或化学汽相沉积 (CVD) 工艺、随后通过退火工艺所形成的高 k 介电层。疏水涂层 518 位于介电层 516 上方。在所示的实施例中,疏水涂层 518 由聚四氟乙烯 (PTFE) 制成,然而在其他实施例中,疏水涂层 518 是自组装单层。在图 5 中也示出了通过蚀刻穿过部分疏水涂层 518、介电层 516 以及 IMD512 的一定厚度提供的接触焊盘 520。其他实施例可以具有附加金属层和其他变型例,但在任何实施例中,可以提供接触焊盘 520 以允许为下部晶圆 500 供电或允许下部晶圆

500 接地,或允许信号 / 控制输入或输出。

[0061] 图 6 提供底部电极 514B 的三种变型例的俯视图,底部电极也用作可以在生物实体操作和处理系统使用的光学元件。因此,在所示的实施例中,光学元件 600A、600B 和 600C 由铝制成。其他实施例可以由其他材料制成。光学元件 600A 是包括穿过矩形板的多个规则孔的矩形光栅。通过控制矩形孔的间距和尺寸,光学元件 600A 可以分离特定波长的光。因为当一些标记被去除时,生成特定的、可识别频率的光,所以这有助于 DNA 测序。通过使用光学元件 600A 作为底部电极 514B 可以降低背景噪声。

[0062] 光学元件 600B 是多个同心环,其中,每个环之间都具有规则间距。使用光学元件 600B 或其他类似元件作为底部电极 514B 可以允许光聚焦在传感器阵列上。此外,光学元件 600C 可用作底部电极 514B。光学元件 600C 可以是直通结构 (pass-through structure),仅允许光自然地由下部晶圆 500 的上方向下到达光电传感器阵列 506 上。光学元件 600C 可以用于限制通过光电传感器阵列 506 检测到的偏轴光。在必要时,可以使用其他光学元件以提供用于生物光学应用的光学干涉、衍射、光栅以及分光光度 (spectrophotometric) 功能。光学元件 600A、600B 和 600C 仅是一些示例。其他实施例可以包括诸如氧化铟锡 (ITO) 透明导体作为底部电极 514B。

[0063] 图 7 是可以用于生物实体操作和处理系统的上部晶圆 700 的截面图。上部晶圆 700 包括衬底 702。在所示的实施例中,衬底 702 是玻璃晶圆。然而,在其他实施例中,衬底 702 可以是上面在图 5 中的下部晶圆 500 的衬底 502 的可选实施例中所述的材料中的一种。顶部电极 704 位于衬底上方。在所示的实施例中,顶部电极 704 是 ITO 层。然而,在其他实施例中,顶部电极 704 可以是铝层或其他合适的电极层。

[0064] 介电层 706 沉积在顶部电极 704 上方。在该示例中,介电层 706 是在退火之前通过 ALD 工艺沉积的高 k 介电层。此外,疏水涂层 708 位于介电层 706 之上。在所示的实施例中,疏水涂层 708 由 PTFE 制成,但在其他实施例中,疏水涂层 708 由自组装单层制成。通过用于标记目标 DNA 片段的表面处理来处理疏水涂层 708 的一部分,以建立表面处理区域 710。在所示的实施例中,表面处理区域 710 可以促进 DNA 结合,而在其他实施例中,可以施加抗体结合表面处理。当包含与特定表面处理反应的组分的液滴与表面处理的区域 710 接触时,表面处理的区域 710 允许发光的可识别的反应。例如,分子标签可以被添加到与目标 DNA 片段结合的碱基对上,从而结合时释放标签,其中,释放标签发出光信号。

[0065] 图 7 也示出了接触焊盘区 712。可以仅通过蚀刻掉疏水涂层 708 和介电层 706 的部分来形成接触焊盘区 712,使得电接触件可以由顶部电极 704 的暴露部分制成。在其他实施例中,可以在顶部电极 704 的暴露部分上方沉积附加接触层以便于引线接合。

[0066] 图 8 是集成图 5 的下部晶圆 500 和图 7 的上部晶圆 700 的集成的微流生物实体操作和处理系统 800 的截面图。因此,图 8 包括在其上具有有射流控制电路 504、光电传感器控制电路 508 以及逻辑电路 510 的衬底 502 (除了在其中的光电传感器阵列 506 以外)。IMD512 环绕这些部件,并且集成的下部晶圆 500 包括在其上沉积有上面的介电层 516 的底部电极 514A、514B 和 514C。用作微流通道 802 的底部的疏水涂层 518 位于介电层 516 的顶部上。

[0067] 微流生物实体操作和处理系统 800 也包括衬底 702,在该实施例中,衬底 702 是玻璃衬底。顶部电极 704、介电层 706 以及疏水涂层 708 位于衬底 702 上方。虽然微流生物

实体操作和处理系统 800 的所示实施例没有示出图 7 的接触焊盘区 712,但是其他实施例可以包含该部件。疏水涂层 708 包括表面处理的区域 710。使用管芯级或晶圆级封装技术结合下部晶圆 500 和上部晶圆 700,使得表面处理的区域 710 与光电传感器阵列 506 对准,并且使得疏水涂层 518 和 708 靠拢,但没有接触,以形成微流通道 802。虽然所示的实施例中,在疏水涂层 708 上方形成表面处理的区域 710,但在其他实施例中,相反,可以在下部晶圆 500 的疏水涂层 518 上方形成表面处理的区域 710,从而可以通过使表面处理的区域 710 更靠近光电传感器阵列 506 来提高性能。

[0068] 在操作中,使用诸如横向移动 300A 的图 3 所示的动作,液滴 804 与表面处理的区域 710 接触。液滴 804 包括标记的生物实体样本,例如,与诸如图 4 的示例性腺嘌呤试剂液滴 408B 的试剂液滴混合的 DNA。当液滴 804 与表面处理的区域 710 接触时,化学反应可以从液滴的生物实体样本中去除标记。标记的去除可以提高或加强光子发射。该发射通过底部电极 514B(在该实施例中,具有图 6 的光学元件 600A 导电形式),然后在光电传感器阵列 506 中感测该发射。通过光电传感器控制电路 508 采集该信号,并将该信号传输至用于信号处理的逻辑电路 510。根据光子发射的频率或颜色,可以检测特定的碱基对。在测试液滴 804 中的抗体的实施例中,发射可以表明在液滴 804 的生物实体样本中具有特定抗体。在以这种方式处理液滴 804 之后,液滴 804 被移出微流通道 802,并且可能被移出微流栅格 400。

[0069] 如图 8 所示,微流生物实体操作和处理系统 800 提供在单晶圆(下部晶圆 500)上的微流控制电路 504(和相关的底部电极 514A、514B 以及 514C)、逻辑电路 510、光电传感器阵列 506 以及光电传感器控制电路 508。下部晶圆 500 也提供微流通道 802 的底面。接合至下部晶圆 500 的上部晶圆 700 提供微流通道的顶面以及顶部电极 704。在所示的实施例中,通过高 k 介电层 706 和 516,约 5 伏的电势可用于移动和操作类似于液滴 804 的液滴,同时对位于单个芯片封装件上的用于各种图像检测和处理的电路元件供电。

[0070] 图 9 是根据附加实施例的包括彩色滤波器阵列的集成的微流生物实体操作和处理系统 900 的截面图。微流生物实体操作和处理系统 900 和图 8 中的微流生物实体操作和处理系统 800 之间具有相同的几个部件。在本发明中,这些相同的部件具有相应的标号以避免不必要的重复。具有多个红色、蓝色和绿色滤波器的彩色滤波器阵列(CFA)902 位于底部电极 514A、514B 和 514C 下方。如图 9 所示,底部电极 514B 被配置为图 6 中的光学元件 600C。因此,当通过在表面处理的区域 710 处的反应从生物实体样本液滴 904 中去除标记导致发射时,在进入可以检测发射的光电传感器阵列 506 之前,路径穿过底部电极 514B 的开口、穿过 CFA902。CFA902 的增加可以允许检测发射颜色的更多传统方法。通过检测发射的颜色,可以识别通过在表面处理的区域 710 处的反应去除的特定标记。以这种方式,可以对 DNA 片段测序以及可以检测特定病原体。

[0071] 虽然在所示的实施例中,在上部晶圆 700 的疏水涂层 708 上形成表面处理的区域 710,但在其他实施例中,相反,可以在下部晶圆 500 的疏水涂层 518 上形成表面处理的区域 710,从而可以通过使表面处理的区域 710 更靠近光电传感器阵列 506 来提高性能。

[0072] 图 10 是根据附加实施例利用背面照射的集成的微流生物实体操作和处理系统 1000 的截面图。在衬底 1002 上制造系统 1000 的下部晶圆。在所示的实施例中,衬底 1002 是 P 型硅衬底,但在其他实施例中,衬底可以是如上所述的其他材料。在制造过程中,沉积

多个金属层以形成射流控制电路 1004、光电传感器控制电路 1006 以及逻辑电路 1008。在衬底 1002 中制造多个光电检测器以建立与光电传感器控制电路 1006 通信的光电传感器阵列 1010。在 IMD1012 覆盖控制电路和逻辑电路之后,衬底 1002 上的材料叠层接合至载具晶圆 1014。在所示的实施例中,载具晶圆 1014 是硅晶圆,但在其他实施例中,载具晶圆可以是玻璃或其他材料晶圆。

[0073] 在将载具晶圆 1014 接合至 IMD1012 的顶部之后,翻转接合晶圆,然后,减薄衬底 1002 的背面。在本实施例中,使用氢氟酸、硝酸和乙酸 (HNA) 的高选择性湿蚀刻工艺用于减薄衬底 1002。在可选实施例中,化学机械平坦化 (CMP) 工艺可以用于减薄衬底 1002。在减薄工艺之后,光电传感器阵列 1010 中的光电检测器靠近衬底 1002 的背表面。这可以减小光电传感器阵列 1010 和发射源之间的总叠层高度,从而提高了性能。

[0074] 在衬底 1002 的背面的顶部上沉积并图案化抗反射涂层 (ARC) 1016。在所示的实施例中,ARC1016 可以是氧化硅 ARC 层。在图案化 ARC1016 之后,可以沉积多个底部电极。图 10 示出了四个底部电极:底部电极 1018A、1018B、1018C 和 1018D。在所示的实施例中,底部电极 1018A 和 1018C 是由 ITO 制成的透明底部电极。同时,底部电极 1018B 和 1018D 是由铝铜合金制成的背面金属电极。在其他实施例中,其他结构和材料可以用于底部电极 1018A、1018B、1018C 和 1018D。在一种以上的材料用于底部电极的实施例中,不同工艺将用于沉积和图案化。通常,在所示的实施例中,通过由底部电极 1018B 提供的不透明的材料覆盖光电传感器阵列 1010 的一部分。这种不透明材料用作黑色参考 (dark reference),以通过光电传感器 1010 确定归因于除了可见光之外的源 (诸如热) 的信号总量。

[0075] 在底部电极的顶部、ARC1016 的暴露部分和衬底 1002 的背面上沉积介电层 1020。在所示的实施例中,介电层 1020 是通过 ALD 工艺沉积,然后退火的高 k 介电层,而在其他实施例中,在退火之前,通过 CVD 沉积介电层 1020。在介电层 1020 上方沉积疏水涂层 1022。疏水涂层 1022 提供微流通道 1024 的底部,通过该微流通道 1024 可以移动液滴。在所示的实施例中,疏水涂层 1022 由 PTFE 制成。在其他实施例中,该疏水涂层可以是自组装单层。在图 10 中也示出了通过蚀刻穿过疏水涂层 1022、介电层 1020、穿过衬底 1002 以及 IMD1012 的部分所形成的接触焊盘 1028。接触焊盘 1028 提供引线接合的位置以允许与逻辑电路 1008 和内嵌在 IMD1012 中的其他电路的输入和输出以及电源连接。

[0076] 与图 7 的上部晶圆 700 一样,基于下部衬底 1002 的晶圆接合至上部晶圆。因此,上部晶圆 700 包括衬底 702、顶部电极 704、介电层 706 以及具有表面处理的区域 710 的疏水涂层 708。疏水涂层 708 与疏水涂层 1022 一起形成微流通道 1024。如本文中通过其他实施例所讨论的,可以移动液滴 1026 以与表面处理的区域 710 接触,该表面处理的区域 710 提供用于与发光的生物实体的特有的生物化学相互作用的场所。被光电传感器阵列 1010 检测这些光发射并对这些光发射进行处理以确定参与到反应中的实体。通过确定这些实体,可以记录核苷酸碱基或特定抗体。虽然在所示的实施例中,在疏水涂层 708 上形成表面处理的区域 710,但在其他实施例中,相反,可以在基于下部衬底 1002 的晶圆的疏水涂层 1022 上形成表面处理的区域 710,从而可以通过使表面处理的区域 710 更靠近光电传感器阵列 1010 来提高性能。

[0077] 图 11 是用集成半导体器件操作和处理生物实体样本的方法 1100 的流程图。方法 1100 从步骤 1102 开始,其中,从第一容器获取生物实体样本液滴。第一容器连接至微流栅

格。方法 1100 可以继续至步骤 1104, 使用电润湿效应, 将生物实体样本液滴从微流栅格传输至微流通道。微流通道具有设置在第一衬底上的面。当生物实体样本液滴位于微流通道中时, 生物实体样本液滴与微流通道中的表面处理区域接触。在生物实体样本液滴与表面处理区域接触时, 触发生物化学反应。在步骤 1106 中, 通过形成在第一衬底上方的光电传感器阵列来检测由生物实体样本液滴与表面处理区域的相互作用产生的光子信号。

[0078] 为了更好地说明操作方法 1100, 将图 8 的集成微流生物实体操作和处理系统 800 以及上面讨论的诸如图 3 和图 4 的一些其他附图作为参考。也可以参考本文中所公开的集成微流生物实体操作和处理系统的其他实施例说明方法 1100。因此, 通过非限制性示例方式参考图 8。图 4 的容器 410A 可以包括较大体积的生物实体样本。通过使用作为图 3 的液滴形成 300D 所述的动作, 生物实体样本液滴 804 由较大体积形成并将生物实体样本液滴 804 引入图 4 的微流栅格 400 (步骤 1102)。通过包括多个微流通道的微流栅格 400 传输生物实体样本液滴 804, 多个微流通道中的一个如图 8 的微流通道 802。微流通道 802 位于沉积在衬底 502 上的材料叠层的顶部上, 该材料叠层的顶层 (即, 疏水涂层 518) 提供微流通道 802 的底面。通过使用逻辑电路 510 控制射流控制电路 504 来完成通过微流通道传输生物实体样本液滴 804。

[0079] 通过使用电润湿效应, 通过图 4 的微流栅格 400 和图 8 的微流通道 802 移动生物实体样本液滴 804。如图 3 所示, 底部电极 514A、514B 和 514C 被设置为 ON 或者 OFF 状态, 以根据底部电极的 ON 或 OFF 状态使生物制品滴服从可控的疏水性或亲水性表面。通过控制底部电极 514A、514B 和 514C 并结合顶部电极 704, 引导生物实体样本液滴 804 以与已经对其施加表面处理的表面处理的区域 710 接触 (步骤 1104)。通过逻辑电路 510 对射流控制电路 504 施加控制来完成引导生物实体样本液滴 804 以与表面处理的区域 710 接触。

[0080] 由于表面处理, 表面处理的区域 710 和生物实体样本液滴 804 可以经历加强或提高荧光信号的生物化学反应。这种光穿过底部电极 514B 到达光电传感器阵列 506。电传感器 506 检测光并且将相应的信号发送至用于处理的逻辑电路 510 (步骤 1106)。逻辑电路 510 可以通过颜色或频率解释该信号以确定发生的生物化学反应。生物化学反应可以表明在目标 DNA 片段中检测到的具体碱基核苷酸, 或者在生物实体样本液滴中存在特定抗体。在已经处理生物实体样本液滴 804 之后, 从微流通道 802 去除该生物实体样本液滴 804。在一些实施例中, 为了清洁微流通道 802, 可以通过微流通道 802 传输诸如图 4 的缓冲液滴 408A 的缓冲液滴。

[0081] 此外, 在方法 1100 的一些实施例中, 使用图 3 的液滴合并 300C 操作, 从图 4 的腺嘌呤试剂容器 406A 所获取的腺嘌呤试剂液滴 408B 与生物实体样本液滴 804 结合。液滴合并 300C 操作可以在微流栅格 400 中将生物实体样本液滴 804 和腺嘌呤试剂液滴 408B 混合。然后, 可以在微流通道 802 中引导混合的生物实体样本液滴 804 以与表面处理的区域 710 接触。在一些实施例中, 除了用作电极之外, 底部电极 514B 可以是光学元件。因此, 底部电极 514B 可以在一个实施例中是光学元件 600A, 而在另一个实施例中是 600B。在其他实施例中, 不同于腺嘌呤试剂液滴 408B 的试剂可用于制造不同的混合生物实体样本液滴 804。

[0082] 宽泛实施例之一是用于操作和处理生物实体样本的集成半导体器件。器件可以包括微流通道, 通道连接至射流控制电路, 以及连接至传感器控制电路的光电传感器阵列。器件也可以包括连接至射流控制电路和传感器控制电路的逻辑电路。可以在第一衬底的正面

上形成射流控制电路、传感器控制电路和逻辑电路。

[0083] 宽泛实施例的另一个是用于操作和处理基因样本的集成半导体器件。集成半导体器件可以包括微流通道,微流通道连接至射流控制电路。器件可以进一步包括连接至传感器控制电路的光电传感器阵列,与光电传感器阵列对准以在光信号到达光电传感器阵列之前操作光信号的光学元件,以及连接至微流通道并通过电润湿提供基因样本液滴传输的微流栅格。此外,器件可以包括连接至射流控制电路和传感器控制电路的逻辑电路。在第一衬底上形成射流控制电路、传感器控制电路和逻辑电路。

[0084] 宽泛实施例中的又一个是用集成半导体器件操作和处理生物实体样本的方法。方法包括从第一容器提供生物实体样本液滴的步骤,第一容器连接至微流栅格;使用电润湿效应将生物实体样本液滴从微流栅格传输至微流通道,以及用光电传感器阵列检测光子信号。生物实体样本液滴可以与微流通道中的表面处理区域接触,其中,微流通道的一面设置在第一衬底上。通过生物实体样本液滴和表面处理的相互作用加强光子信号,而在第一衬底上形成光电传感器阵列。

[0085] 通过讨论和示例提交了上述公开内容。本发明不是穷尽本发明和权利要求的所有范围和主旨。本领域技术人员可以理解,这些变型例和组合被认为是在本发明的范围和主旨内。因此,在整个说明书中,作为示例提供了 DNA 测序和病原体识别。本发明的范围和主旨远远超出这些示例的有限环境。因此,仅通过以下权利要求来限定本发明的全部范围。

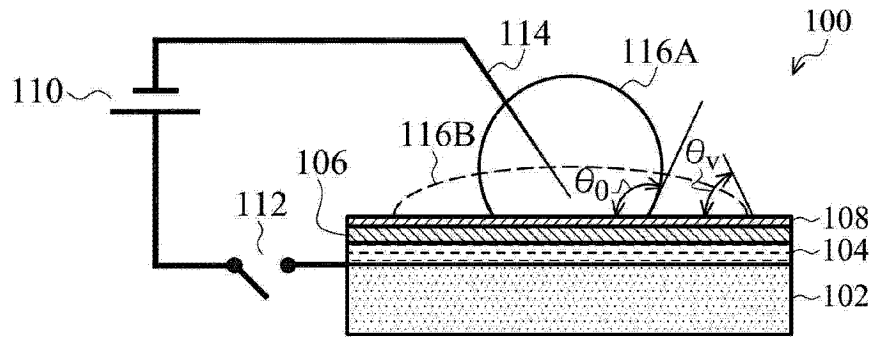


图 1

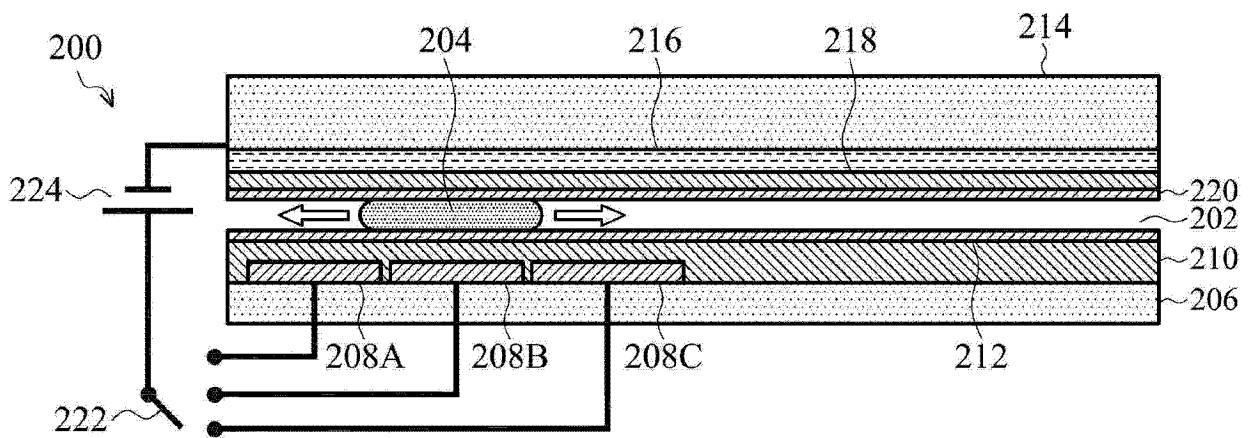


图 2

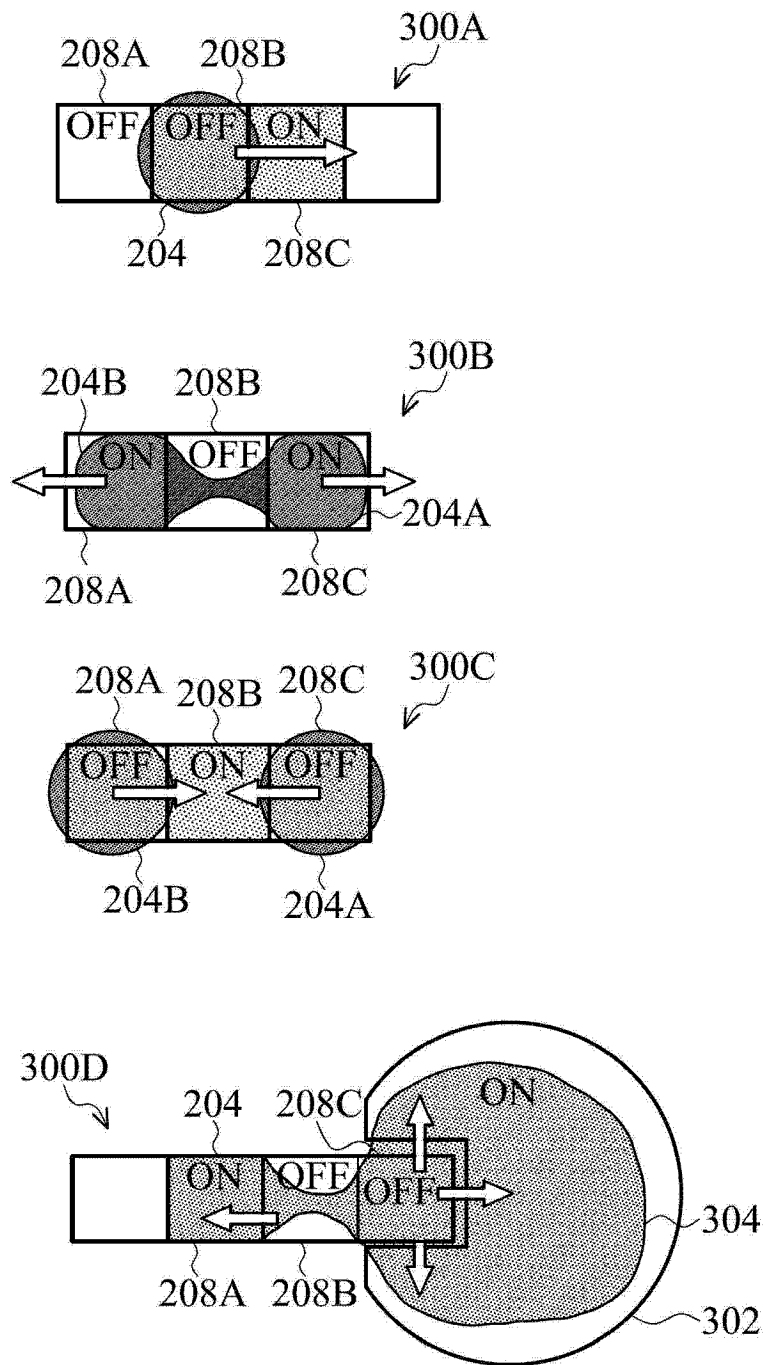


图 3

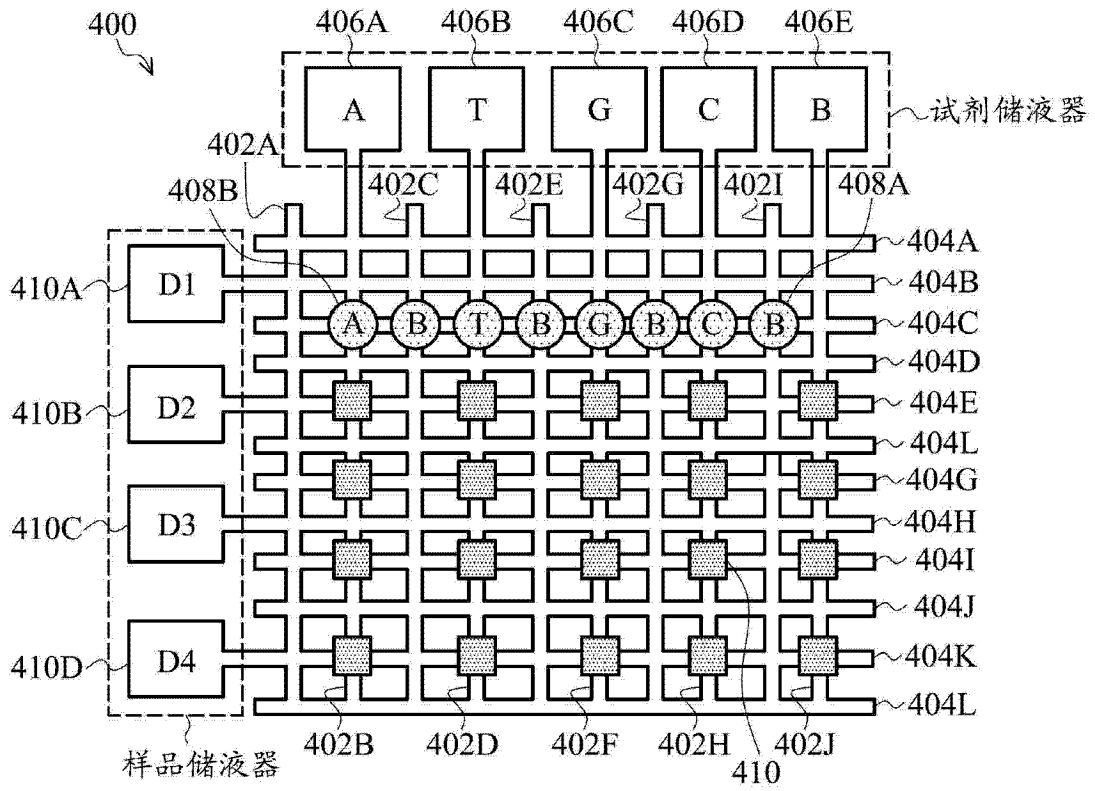


图 4

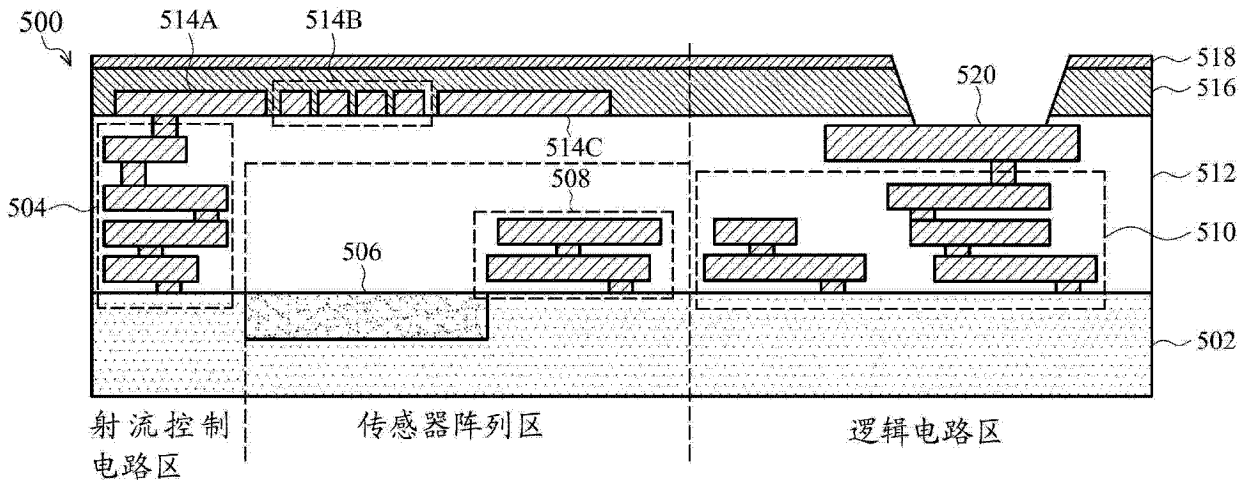


图 5

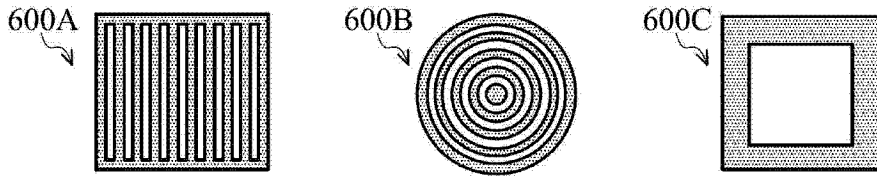


图 6

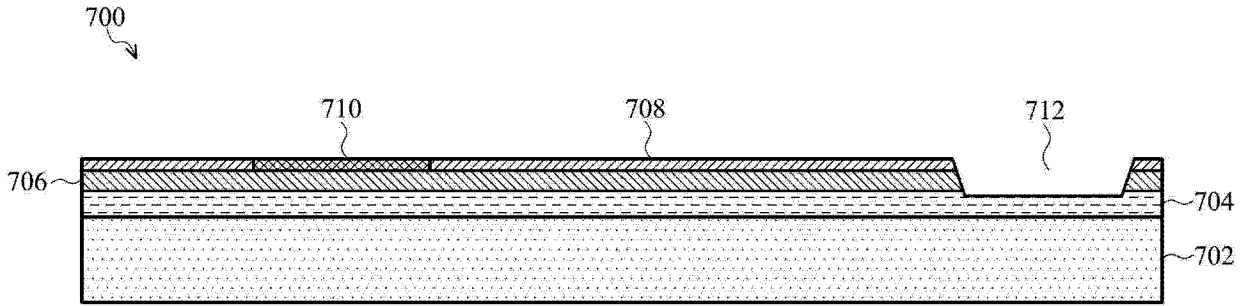


图 7

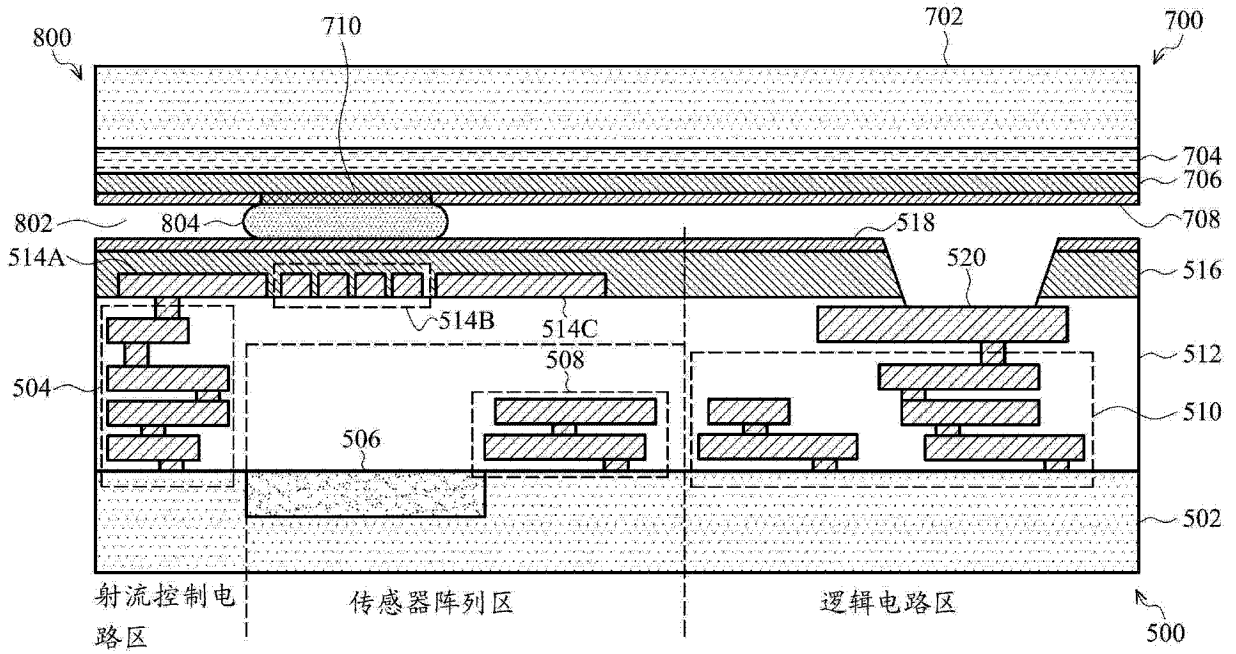


图 8

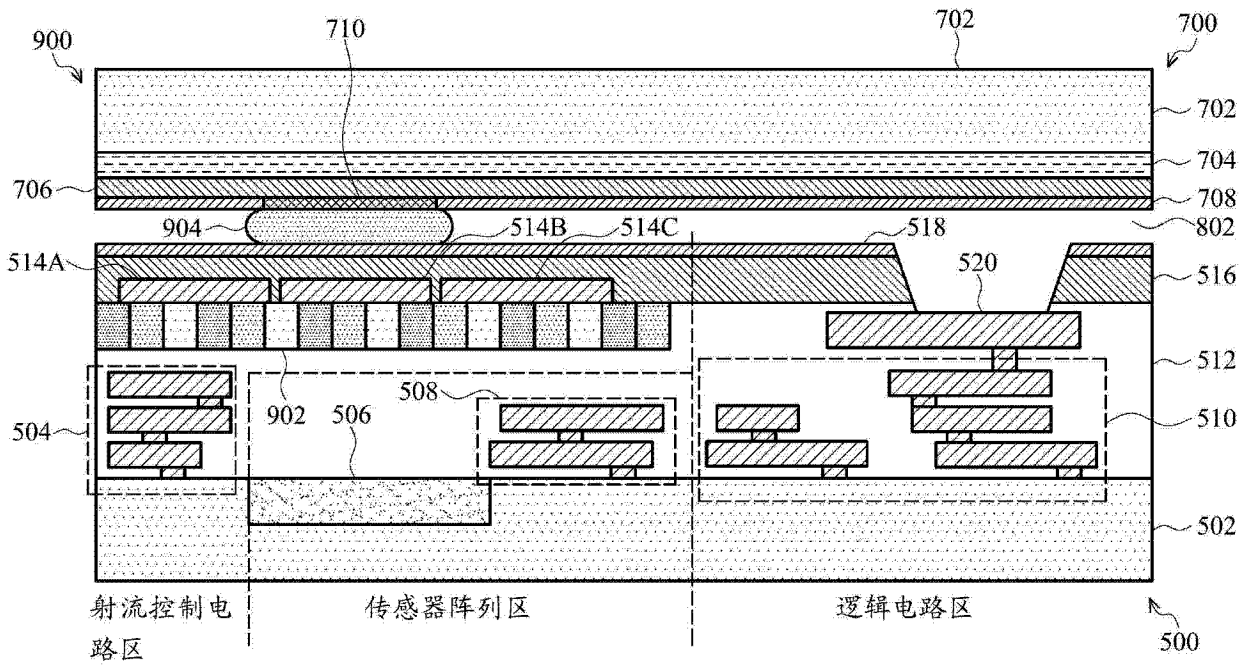


图 9

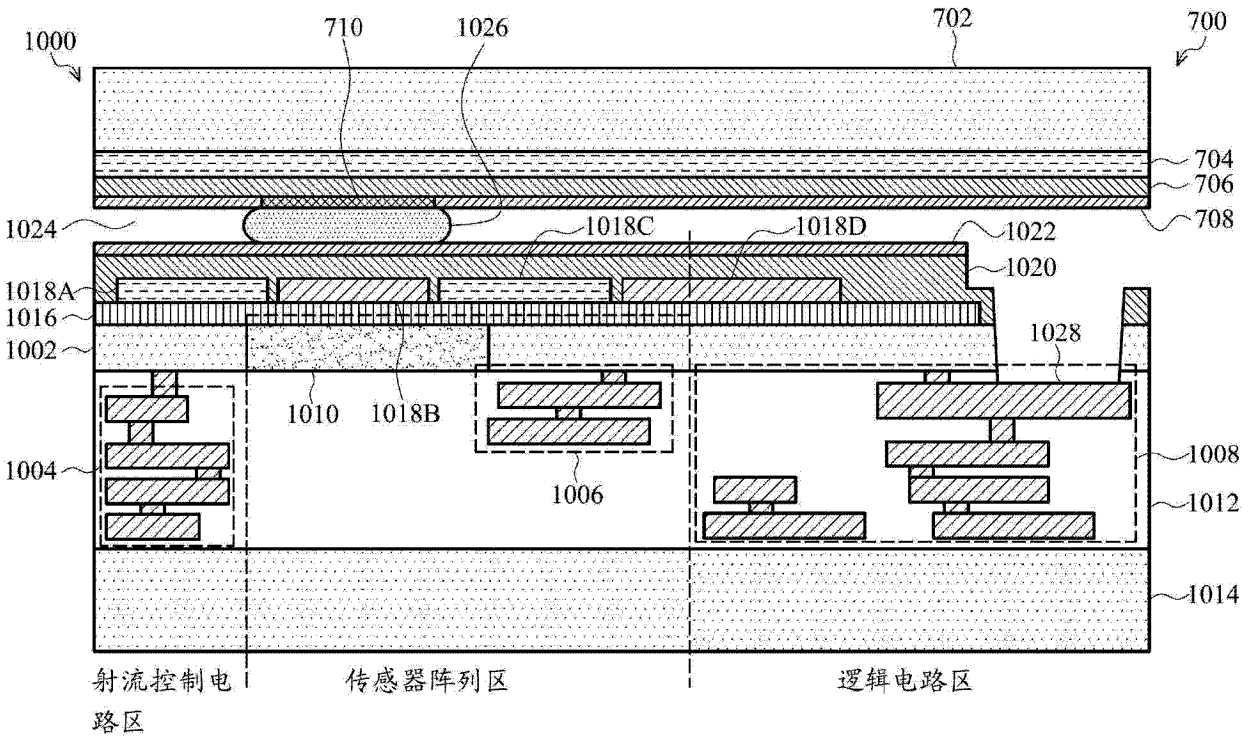


图 10

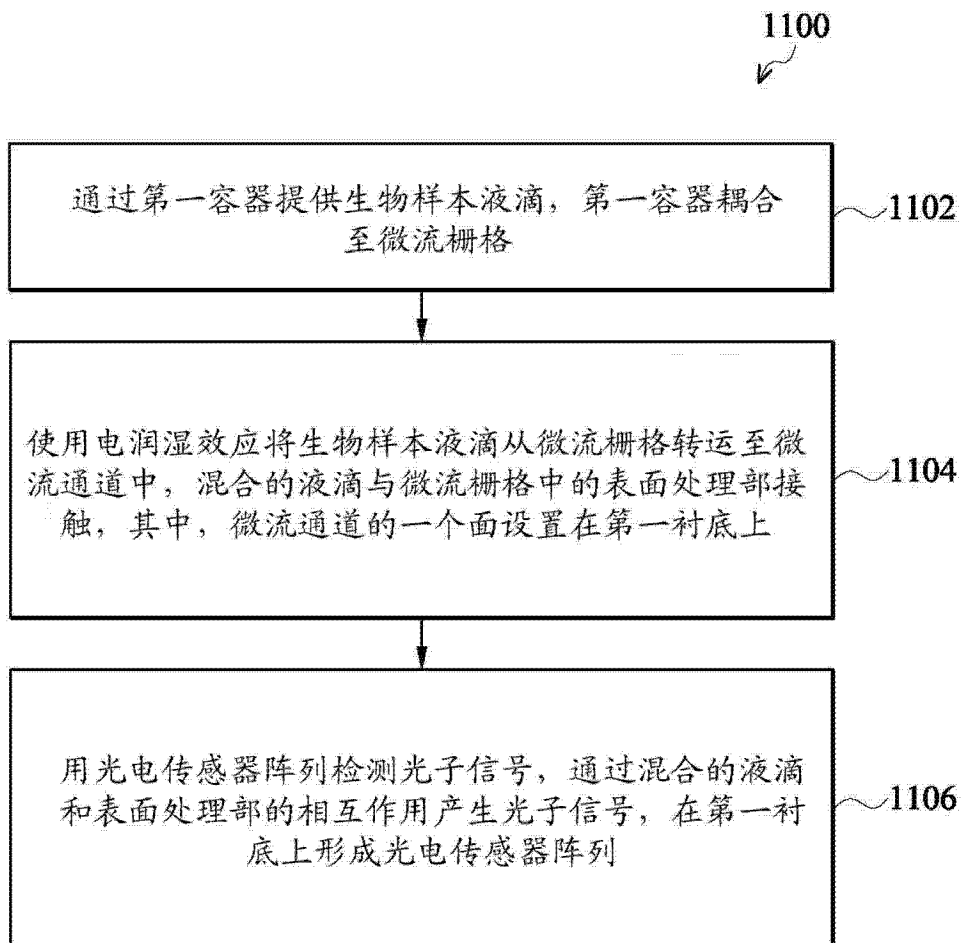


图 11