



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106999933 B

(45)授权公告日 2019.10.18

(21)申请号 201580062737.9

(72)发明人 刘诚迅 P·波伊曼斯 L·拉哈

(22)申请日 2015.11.19

B·马吉德

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106999933 A

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(43)申请公布日 2017.08.01

代理人 浦易文

(30)优先权数据

14193831.6 2014.11.19 EP

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.18

(56)对比文件

WO 2010/147078 A1, 2010.12.23,

US 2006/0128006 A1, 2006.06.15,

CN 103691384 A, 2014.04.02,

CN 1883031 A, 2006.12.20,

CN 101360817 A, 2009.02.04,

审查员 李现荣

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/077164 2015.11.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/079269 EN 2016.05.26

权利要求书3页 说明书14页 附图13页

(73)专利权人 IMEC 非营利协会

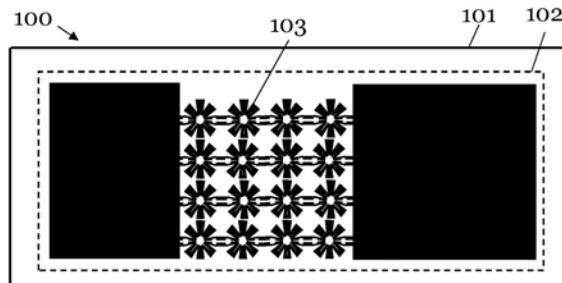
地址 比利时勒芬

(54)发明名称

微泡产生器装置、系统及其制造方法

(57)摘要

一种用于偏转液体中的物体的微流体装置(100)，该装置包括：用于在其上提供包含物体的液体的衬底(101)；以及具有至少一个微泡产生元件(例如，至少一个微加热器)(103)的微泡产生器(例如，加热元件)(102)，其位于衬底的表面上并且当设置在衬底(101)上时与液体直接接触；其特征在于：至少微泡产生元件(103)适于通过其中的每一个产生多个微泡来偏转液体中的单个物体。此外，提出了用于使用微流体装置(100)分选物体的系统(200)和用于制造微流体装置(100)的方法。



1. 一种用于偏转液体中的物体的微流体装置(100),所述装置包括:
衬底(101),所述衬底用于在其上提供包含物体的液体;以及
微泡产生器(102),所述微泡产生器(102)具有至少一个微泡产生元件(103,401),所述微泡产生器(102)位于所述衬底的表面上,并且当液体设置到所述衬底(101)上时与所述液体直接接触;
所述至少一个微泡产生元件(103,401)适于通过它们中的每一个产生多个微泡来偏转所述液体中的单个物体;
其特征在于,
所述至少一个微泡产生元件(103,401)包括作为微泡成核或产生位点的第一系列连接的微结构(104);每个微结构(104)适于在微泡产生器(102)被供电时在所述液体中产生微泡。
2. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,所述微泡产生器(102)是加热元件,并且所述至少一个微泡产生元件是至少一个微加热器(103),其中所述至少一个微加热器(103)成形为使得当电流流过所述至少一个微加热器(103)时,至少两个微结构(104)同时加热。
3. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,所述微泡产生器(102)是加热元件,并且所述至少一个微泡产生元件是至少一个微加热器(103),其中所述至少一个微加热器(103)还包括与所述第一系列连接的微结构(104)并联连接的第二系列连接的微结构;并且其中所述至少一个微加热器成形为使得当电流流过所述微加热器(103)时,不同系列的连接的微结构中的至少两个微结构同时加热。
4. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,所述微泡产生器(102)是包括至少一组电极(401,401')的电解单元,其中所述电极(401,401')成形为使得当向电极(401,401')施加电压时,至少两个微结构(104)同时产生微泡。
5. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,还包括位于所述液体和所述微泡产生器(102)之间的非导电层(105),其具有向下制造直到所述微泡产生器(102)的多个腔体(106),其中每个腔体(106)与对应的微结构(104)对准。
6. 根据权利要求5所述的微流体装置(100),其特征在于,所述腔体(106)中的一个包括至少一个锐角。
7. 根据权利要求5或6所述的微流体装置(100),其特征在于,所述腔体(106)中的一个与所述衬底(101)平行的横截面(101)为三角形或矩形形状。
8. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,每个微结构(104)包括具有为10微米或更小的横截面尺寸的部分。
9. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,所述微泡产生器(102)是加热元件,其中所述微泡产生器(102)仅包括一个金属层。
10. 根据权利要求1所述的微流体装置(100),其特征在于,还包括控制器,所述控制器连接到所述微泡产生器(102),并且被配置为监测与微泡的产生相关的所述微泡产生器(102)的至少一个参数。
11. 根据权利要求10所述的微流体装置(100),其特征在于,所述微泡产生器是加热元件(102),所述至少一个微泡产生元件是至少一个微加热器(103),所述控制器被配置为监

测所述加热元件 (102) 的温度,或者被配置为监测所述加热元件 (102) 的电阻。

12. 根据权利要求1所述的微流体装置 (100), 其特征在于, 所述微泡产生器 (102) 包括用于防止所述微泡产生器的变形的SiC层。

13. 一种用于分选物体的系统 (200), 其包括根据前述权利要求中任一项所述的微流体装置 (100) 和第一微流体通道 (107); 其中所述微流体装置 (100) 被定位成通过产生微泡来偏转在所述第一微流体通道 (107) 中传播的单个物体。

14. 根据权利要求13所述的系统, 其特征在于, 还包括流体连接到所述第一微流体通道 (107) 的第二微流体通道 (108); 其中所述微流体装置 (100) 被定位在所述第二微流体通道 (108) 中, 并且被配置用于通过产生微泡来偏转在所述第一微流体通道 (107) 中传播的单个物体。

15. 根据权利要求14所述的系统, 其特征在于, 还包括流体连接到所述第一微流体通道 (107) 的第三微流体通道 (108a), 其中所述第二微流体通道 (108) 和所述第三微流体通道 (108a) 对准并被定位在所述第一微流体通道 (107) 的相对侧处; 并且还包括被定位在所述第三微流体通道 (108a) 中的附加的、如权利要求1-12中任一项所述的微流体装置 (100),

其中所述微流体装置和附加的微流体装置被配置用于偏转在所述第一微流体通道 (107) 中传播的单个物体。

16. 一种用于制造根据权利要求1至12中任一项所述的微流体装置 (100) 的方法, 所述方法包括: 提供衬底 (101); 在所述衬底 (101) 的顶部上设置导电层 (119); 在所述导电层 (119) 中图案化具有至少一个微泡产生元件 (103) 的微泡产生器 (102);

其特征在于:

图案化所述微泡产生器 (102) 包括图案化一系列微结构 (104), 其中每个微结构 (104) 适于在被激活时产生微泡。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其特征在于, 具有至少一个微泡产生元件 (103) 的所述微泡产生器的图案化包括制造所述至少一个微泡产生元件 (103), 使得当所述至少一个微泡产生元件 (103) 被激活时, 其形状允许所述至少一个微泡产生元件 (103) 的至少两个微结构 (104) 同时产生微泡。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其特征在于, 提供具有至少一个微泡产生元件的所述微泡产生器的图案化包括至少一个微加热器 (103) 的图案化, 使得当电流流过所述至少一个微加热器 (103) 时, 其形状允许所述至少一个微加热器 (103) 的至少两个微结构 (104) 同时加热。

19. 根据权利要求17所述的方法, 其特征在于, 提供具有至少一个微泡产生元件的所述微泡产生器的图案化包括至少一组电极 (401, 401') 的图案化, 使得当电压施加到所述电极 (401, 401') 时, 其形状允许所述至少一组电极 (401, 401') 的至少两个微结构 (104) 同时产生电解。

20. 根据权利要求16至19中任一项所述的方法, 其特征在于, 其还包括在所述微泡产生器 (102) 的顶部上提供微流体层 (115); 在所述微流体层 (115) 中创建微流体通道 (116); 并且用封盖 (117) 闭合所述微流体通道。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其特征在于, 所述微流体层 (115) 是用于附接所述封盖 (117) 的光可图案化聚合物。

22. 根据权利要求20所述的方法,其特征在于,光可图案化聚合物存在于所述封盖和所述微流体层(115)之间,用于以封盖(17)闭合所述微流体通道。

微泡产生器装置、系统及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明的领域是微流体装置。具体地，本发明涉及用于微流体系统的射流产生器。更具体地，本发明涉及流式细胞术装置。

背景技术

[0002] 细胞分选术是一种基于细胞特性分离细胞的技术。通常，在第一阶段中，细胞通过流体通道传播，并且其特征在于例如基于尺寸。在第二阶段中，基于每个细胞的表征，通过将该细胞偏转到流体通道的出口来分选每个细胞。

[0003] 在现有技术的装置中，通过产生在流体通道中产生射流的微泡进行细胞的偏转。射流在细胞上的力的大小确定细胞被偏转到流体通道的哪个出口。

[0004] 这些现有技术装置中的第一个问题是产生微泡所需的时间。因为细胞分选应用需要高的吞吐量，所以有必要可在短的时间跨度中产生微泡以跟上传播通过流体通道的细胞的速度。

[0005] 第二个问题涉及产生微泡所需的温度。为了在微尺度上使液体达到沸点，需要比大块液体的沸点更高的温度。这种现象称为过热。较高温度的要求导致更高的能量消耗和与第一个问题相关的更长的加热持续时间来产生微泡。

[0006] 第三个问题涉及分选的精确度。精确度与所产生的微泡的可控性有关。为了提高精确度，需要对由射流产生的力的全面控制。在现有的现有技术装置中，这是缺乏的。

[0007] 需要一种解决上述问题中的至少一些的微流体装置。

发明内容

[0008] 本发明的目的是创建一种允许在液体中精确产生射流的微泡产生器。

[0009] 本发明的特定和优选方面在所附独立和从属权利要求中进行阐述。从属权利要求的特征可与独立权利要求的特征和适当的其他从属权利要求的特征组合，而不仅仅是权利要求中明确阐述的。权利要求1至13中讨论了微泡产生器的实施例。在权利要求14至16中，讨论了用于使用微泡产生器来分选诸如单元的物体的系统的实施例。在权利要求17至22中，讨论了用于制造微泡产生器的方法的实施例。

[0010] 本发明的实施例的优点在于提供了一种微泡产生器，其在非常短的时间跨度内产生微泡，从而使得其用于在高速下，例如，至少10.000个细胞/秒，分选诸如细胞的物体。因此，本发明的实施例的优点在于提供了实现这种高吞吐量的细胞分选系统。本发明的实施例的优点在于提供了一种便宜、制造容易和简单的微泡产生器。本发明的实施例的优点在于提供了一种微泡产生器，其可使用半导体技术，例如，CMOS兼容处理步骤进行制造。

[0011] 在第一方面，本发明提供了一种用于偏转液体中的物体的微流体装置，其包括：

[0012] -衬底，其用于在其上提供包含物体的液体；以及

[0013] -微泡产生器，其具有至少一个微泡产生元件，微泡产生器位于衬底的表面上，并且当液体设置在衬底上时与液体直接接触；

[0014] 其特征在于：

[0015] 至少一个微泡产生元件适于通过它们中的每一个产生多个微泡来偏转液体中的单个物体。

[0016] 根据本发明的实施例,至少一个微泡产生元件包括第一系列连接的微结构;每个微结构适于在微泡产生器被激活时在液体中产生微泡。

[0017] 根据本发明的实施例,微泡产生器可以是加热元件,并且至少一个微泡产生元件可以是位于衬底的表面上的至少一个微加热器,并且当设置在衬底上时与液体直接接触,其特征在于,至少一个微加热器适于通过微加热器中的每一个产生多个微泡来偏转液体中的单个物体。

[0018] 本发明的其它实施例可通过其它方式,如空化来提供微泡。例如,本发明的实施例可包括作为微泡产生器的电解单元,其包括具有微泡产生元件的功能的至少一组电极。在这种情况下,例如,激活微泡产生器可包括在电解单元中引起电压。电极可被成形,使得当向电极施加电压时,至少两个微结构同时产生微泡。

[0019] 根据本发明的实施例,至少一个微泡产生元件适于当激活微泡产生元件时激活至少两个微结构。在包括微加热器的本发明的实施例中,微加热器成形为使得当电流流过至少一个微加热器时,至少两个微结构同时加热。

[0020] 根据本发明的实施例,至少一个微加热器还包括与第一系列连接的微结构并联连接的第二系列连接的微结构;并且至少一个微加热器成形为使得当电流流过微加热器时,不同系列的连接的微结构中的至少两个微结构同时加热。

[0021] 根据本发明的实施例,该装置还包括位于液体和微泡产生器之间的非导电层,例如,具有向下制造直到微泡产生器的多个腔体的加热元件,例如,其中每个腔体与对应的微结构对准的加热元件。

[0022] 根据本发明的实施例,腔体中的一个包括至少一个尖锐角部。

[0023] 根据本发明的实施例,腔体中的一个的平行于衬底的横截面为三角形或矩形的形状。

[0024] 根据本发明的实施例,每个微结构包括具有为10微米或更小的横截面尺寸的部分。

[0025] 根据本发明的实施例,微泡产生器仅包括一个导电层,例如,金属层。例如,导电层可包括在加热元件中。

[0026] 根据本发明的实施例,该装置还包括连接到微泡产生器并且被配置为监测与微泡产生相关的一个参数或多个参数的控制器。例如,在包括加热元件、微泡产生器和作为微泡产生元件的至少一个微加热器的实施例中,控制器可被配置为监测加热元件的温度,或者被配置为监测加热元件的电阻。在本发明的一些实施例中,其可控制温度和电阻,或与微泡成核和产生相关的任何其它参数。在包括电解单元的实施例中,控制器可被配置为监测电压和/或与通过电解的微泡产生有关的任何其它参数,诸如电流或电容。

[0027] 根据包括作为微泡产生器的加热元件的本发明的实施例,加热元件包括用于防止加热元件的变形的SiC层。

[0028] 在本发明的第二方面,提出了一种用于分选物体的系统,该系统包括如上述段落中所述的第一微流体装置和第一微流体通道;其中第一微流体装置被定位成通过产生微泡

来偏转在所述第一微流体通道中传播的单个物体。

[0029] 根据本发明的实施例,系统还包括流体连接到第一微流体通道的第二微流体通道;其中第一微流体装置被定位在第二微流体通道中,并且被配置用于通过产生微泡来偏转在第一微流体通道中传播的单个物体。

[0030] 根据本发明的实施例,系统还包括流体连接到第一微流体通道的第三微流体通道,其中第二微流体通道和第三微流体通道对准,并且被定位在第一微流体通道的相对侧面处;并且还包括被定位在第三微流体通道中的第二微流体装置,并且其中第一微流体装置和第二微流体装置被配置用于偏转在第一微流体通道中传播的单个物体。

[0031] 根据本发明的第三方面的实施例,第一微流体装置和第二微流体装置还被配置成同步地偏转在第一微流体通道中传播的单个物体。

[0032] 提出了一种用于制造微流体装置的方法,该方法包括:提供衬底;在衬底的顶部上设置导电层,例如金属层;在导电层中图案化具有至少一个微泡产生元件,例如至少一个微加热器的微泡产生器,例如加热元件;

[0033] 其特征在于:

[0034] 图案化微泡产生器包括图案化包括一系列微结构的微泡产生元件,其中每个微结构适于在被激活时产生微泡。

[0035] 在本发明的实施例中,具有至少一个微泡产生元件的微泡产生器的图案化可包括制造至少一个微泡产生元件,使得当至少一个微泡产生元件被激活时,其形状允许至少一个微泡产生元件的至少两个微结构同时产生微泡。

[0036] 根据本发明的实施例,至少一个微泡产生元件的图案化可包括至少一个微加热器的图案化,其包括制造至少一个微加热器,使得当电流流过至少一个微加热器时,其形状允许至少一个微加热器的至少两个微结构同时加热,从而产生微泡。

[0037] 根据本发明的实施例,至少一个微泡产生元件的图案化可包括电解单元的至少一组电极的图案化,其包括制造至少一组电极,使得当在电极之间施加电压时,其形状允许至少一组电极的至少两个微结构同时诱发电解,从而产生微泡。

[0038] 根据本发明的实施例,该方法还包括在微泡产生器例如,加热元件的顶部上设置微流体层;在微流体层中创建微流体通道;以及用封盖闭合微流体通道。

[0039] 根据本发明的实施例,微流体层是用于附接封盖的光可图案化聚合物。

[0040] 根据本发明的实施例,光可图案化聚合物存在于封盖和微流体层之间,用于以封盖闭合微流体通道。

[0041] 为了总结本发明和相对于现有技术实现的优点,本文上面已经描述了本发明的某些目的和优点。当然,应当理解,根据本发明的任何特定实施例,不必要可实现所有这些目的或优点。因此,例如,本领域技术人员将认识到,本发明可以实现或优化本文教导的一个优点或优点组的方式来实现或进行,而不必要实现本文可教导或建议的其它目的或优点。

[0042] 根据下文描述的实施例,本发明的上述和其它方面将变得显而易见,并且参考下文描述的实施例,本发明的上述和其它方面将得以阐明。

附图说明

[0043] 现在将参考附图以举例的方式进一步描述本发明,其中:

- [0044] 图1示出了根据本发明的实施例的微流体装置。
- [0045] 图2示出了单个微加热器的实施例。
- [0046] 图3示出了单个微加热器的实施例。
- [0047] 图4示出了电极对的实施例。
- [0048] 图5示出了微泡产生元件的矩阵的实施例。
- [0049] 图6示出了两个微加热器的实施例。
- [0050] 图7示出了微加热器的矩阵的实施例。
- [0051] 图8示出了单个微加热器的实施例。
- [0052] 图9示出了两个微加热器的实施例。
- [0053] 图10示出了微加热器的矩阵的实施例。
- [0054] 图11示出了电解单元的电极的矩阵的实施例。
- [0055] 图12是微加热器和微结构的SEM图像。
- [0056] 图13示出了微加热器的实施例和微加热器的剖视图。
- [0057] 图14示出了由具有成核腔体的层覆盖的单个微加热器的实施例。
- [0058] 图15示出了用于分选细胞的系统的实施例。
- [0059] 图16示出了用于分选细胞的系统的实施例
- [0060] 图17示出了具有实现射流方式的两个微流体装置的本发明的实施例。
- [0061] 图18示出了具有实现射流方式的两个微流体装置的本发明的另选实施例。
- [0062] 图19示出了单个微流体装置和两个微流体装置的射流方式。
- [0063] 图20示出了两个微流体装置的射流方式。
- [0064] 图21示出了根据本发明的实施例的用于创建微流体装置的工艺流程。
- [0065] 图22示出了根据本发明的实施例的用于创建微流体装置的工艺流程。
- [0066] 附图仅是示意性的并且是非限制性的。在附图中,为了说明的目的,一些元件的尺寸可被放大并且不按比例绘制。尺寸和相对尺寸不一定对应于对本发明的实践的实际减少。
- [0067] 在不同的附图中,相同的附图标记是指相同或相似的元件。权利要求中的任何附图标记不应被解释为限制范围。

具体实施方式

- [0068] 如本公开中提出的装置提供了如上所述的现有技术装置的问题的解决方案。
- [0069] 在整个说明书中,提到“微流体装置”和“用于偏转液体中的物体的微流体装置”。这可指“微泡产生器装置”或“射流产生器装置”。
- [0070] 在整个描述中,提到“微流体通道”。这可指适合于输送微观尺寸的颗粒,诸如细胞的通道。这些通道的尺寸,例如宽度和深度可在10nm至100微米之间变化。
- [0071] 首先,通过产生由微结构产生的多个微泡来解决与产生射流所需的时间有关的问题,这些微泡共同产生射流。通过产生多个微泡代替产生单个微泡,可减小产生射流所需的微泡的尺寸。微泡的减小的尺寸需要更少的功率来产生这些微泡。微泡越小,产生该微泡所需的能量,例如温度越低。因此,作为优点,被配置为产生多个微泡的加热元件可更快地产生微泡,因为使加热元件达到所需温度花费较少的时间。类似地,被配置为产生多个微泡的

电解单元也可通过施加小的电压而更快地产生微泡。作为附加的优点,与使用大的微泡以产生射流的系统相比,例如通过向微泡产生器供应电流或电压脉冲,这种装置在被其触发时提供更快的响应时间。

[0072] 当将该装置用于流入细胞分选装置时,这是特别有利的。响应时间越快,细胞分选装置中物体的速度可越高,从而产生更高的吞吐量。作为附加的优点,由于产生微泡所需的能量较低,所以可降低功率消耗。例如,在加热元件中可需要较低的温度,或者在电解单元中可需要较低的电压。这对于芯片上的细胞分选装置是有用的,因为高度并行化的架构包括用于分选细胞的多个装置,所有装置都需要连接到电源。

[0073] 其次,通过使用包括也称为伪影(artefact)的多个结构的层解决与产生微泡所需的能量相关的问题,这些结构与适于产生多个微泡的微结构对准。例如,其解决了在加热元件的情况下过热的问题,并且有利地减少了在用于微泡产生的电解单元的情况下成核稳定的微泡(例如,不分离的气泡)所需的电压的量。当表面光滑时,在加热元件的情况下,过热相当高,对于水蒸汽微泡成核,要求约350°C。然而,通过用作微泡成核中心的表面伪影(缺陷)或人造微结构,可显著降低过热。伪影是有助于在加热元件的情况下减少过热的层中的不规则部分,例如腔体。尽管需要相对高的温度来在液体中产生微泡,但是通过在这些微结构的顶部上提供该层降低该温度。过热的减少允许在较低温度下产生微泡。再次,较低的温度意指减少使加热元件达到所需温度所需的持续时间。因此,具有这种层的装置特征在于更快的响应时间。类似地,电解单元需要产生微泡所需的确定的电压,但是这些倾向于以小尺寸分离。表面上的附加的伪影有助于微泡成核,在表面获得最小量的微泡以获得更低的电压,因此降低微泡分离的风险。

[0074] 第三,通过同时产生多个微泡而不是产生单个微泡以产生射流,解决与分选的精确度有关的问题。另外,由于较小的表面/体积比,与小的微泡相比,大的微泡需要长得多的时间来坍缩,从而导致长的微泡使用寿命和低的分选吞吐量。产生小的微泡的过程比产生单个更大的微泡更加可控。因此,可精确地控制由多个微泡产生的射流。在细胞分选微流体装置中,这是一个重要的优点,因为通过微流体通道传播的细胞被这种射流偏转。对射流产生的力的增加的控制转化成提高的分选精确度。另外,增加的控制允许使用较小的微流体通道。因此,在某些区域可制造更多的微流体通道。

[0075] 在本发明的第一方面,提出了一种用于在液体中产生微泡的微流体装置。微流体装置适于偏转流体中的物体。这些物体可以是颗粒,例如生物性质的颗粒,诸如细胞或更小尺寸的颗粒。

[0076] 下面将参照为加热元件的微泡产生器更详细地描述本发明的实施例,并且至少一个微泡产生元件是至少一个微加热器。然而,这并不旨在限制本发明,因为也可使用其它类型的微泡产生器,如关于本发明的第二实施例更详细地描述的。

[0077] 第一实施例

[0078] 图1示出了包括作为微泡产生器的加热元件102的微流体装置100的示例,微泡产生器包括作为微泡产生元件的至少一个微加热器103,至少一个微加热器103包括多个微结构104作为微泡成核或产生位点。微流体装置100包括用于在其上提供液体的衬底101。包括至少一个微加热器103的加热元件102位于衬底101的表面上。当至少一个微加热器103设置在衬底101上时,其与液体直接接触。至少一个微加热器103被设计成使得其可通过使液体

的一部分位移而在液体中产生力。通过产生多个微泡来执行液体的一部分的位移。因此，产生流动。由所产生的微泡的总体引起的液体中的流动力适合于偏转存在于液体中的物体。因此，通过多个微泡的产生，至少一个微加热器103适于借助液体中产生的力偏转液体中的单个物体。

[0079] 图1中示出了本发明的第一方面的实施例。微流体装置100包括衬底101。加热元件102被定位在衬底101的表面上。加热元件102位于液体可设置在其上的衬底101的表面上。当提供液体时，加热元件与液体直接接触。衬底101可以是半导体衬底，例如，硅衬底。衬底101也可以是玻璃衬底。衬底101可以是微流体部件的内壁，例如微流体通道的内壁。加热元件102可位于微流体部件的任何内壁上，只要加热元件102在存在于微流体部件中时与液体接触。加热元件102由诸如金属的导电材料制成，例如铝、铜、钨或多晶硅。加热元件102可有利地由单个金属层制成。作为优点，可最小化加热元件102的厚度，并且可简化装置的制造，从而降低制造成本，因为不需要附加的金属层。本发明不限于金属层，并且可使用任何其它导电材料（诸如重掺杂的半导体）。

[0080] 加热元件102包括适于在液体中产生多个微泡的至少一个微加热器103。图2中示出了微加热器的实施例。至少一个微加热器103为这样一种结构，其制造成包括加热元件102的例如金属的导电的层中。为了每个微加热器103产生多个微泡，每个微加热器103包括多个微结构104。每个微结构104是微加热器103的特征，并且是加热元件102的一部分。当微加热器103加热时，每个微结构104适于在液体中产生微泡。这种适应性包括：每个微结构104的尺寸，例如宽度或高度小于微加热器103剩余部分的尺寸，例如，宽度或高度。所选择的尺寸确保在每个微加热器103的专用点处产生微泡，每个点是微结构104的位置。由于局部较高的电流密度，从而导致焦耳加热，微结构对于微泡产生是热有利的。作为优点，该保证有助于由微流体装置100产生的微泡的可控性。可以精确地确定在哪个位置产生微泡。根据本发明的实施例，微结构104可具有为10微米或更小的横截面尺寸，例如，宽度。这意味着微加热器103的其他部分的尺寸大于10微米，以确保在微结构104的位置产生微泡。

[0081] 单个微加热器103的多个微结构104可以是第一系列电连接的微结构。因此，多个微结构104可以是串联连接的微结构104的阵列。第一系列的电连接的微结构可以是曲折形状的结构，例如，曲折形状的线材，其中结构的具体部分具有比结构的其余部分更小的尺寸，每个部分被定义为微结构。该部分可以是曲折形状的结构的线匝，例如交替的线匝。曲折形状的结构可成形为使得可在预定区域中实现最大数量的线匝。通过使用这种结构，可在给定区域上产生最大数量的微泡。因此，增加装置的紧凑性，允许其被使用在微流体通道内。在单个微加热器103中，第二系列电连接的微结构可与第一系列电连接的微结构并联电连接。在图2中示出了单个曲折形状的微加热器103。

[0082] 根据本发明的实施例，每个微加热器103是具有多个微结构104的圆形曲折形状的结构。每个微结构104可位于距微加热器103的中心点均匀的距离处。

[0083] 根据本发明的实施例，每个微加热器103包括并联电连接的至少两个微结构104。根据本发明的实施例，微流体装置100可以包括串联电连接的一系列微加热器。此外，微流体装置100可包括并联电连接的多个系列的微加热器。多个系列的微加热器可交错定位以实现热量的均匀分布并增加微泡产生的稳定性，并且控制微泡产生的力。

[0084] 根据本发明的实施例，每个微加热器103都是唇形的。这种形状在图3中示出。唇形

结构的两个外尖锐角部是两个微结构104。在这种实施例中,微加热器103具有第一弯曲部分和第二弯曲部分。两个部分弯曲离开彼此,从而在中间形成腔体(两个部分在腔体处未连接)。第一弯曲部分的一个端部仅连接到第二弯曲部分的一个端部,从而形成尖锐的尖端。第一弯曲部分的另一个端部仅连接到第二弯曲部分的另一个端部,从而形成尖锐的尖端。通过连接两个部分,形成具有两个尖锐的尖端(其是微结构104)的唇形微加热器103。由于微结构104位于唇形微加热器103的两端处,因此作为优点,在一个微结构104中产生的热量不会影响另一个。这允许热量的均匀分布,以及因此增加的微泡产生的稳定性和对微泡产生的力的控制。

[0085] 当加热元件102包括多个唇形微加热器103时,唇形微加热器103可被交错定位。这在图5中示出。作为优点,更多的微加热器103可被定位在给定区域上。在半导体器件中,这允许减少硅材料,这降低了器件的成本。另外,当更多的微加热器103可被定位在相同的区域中时,可产生具有较小的微泡的射流。因此,可更快地产生射流,并且具有更好的控制,这有助于更高的细胞分选吞吐量。

[0086] 多个微加热器103,103a可串联电连接到彼此。这种实施例在图6中示出。当向加热元件馈送电压脉冲时,电流流过每个微加热器103,103a,从而使每个微加热器加热。当加热元件上存在液体时,当微加热器103,103a达到适当的温度,例如350摄氏度时,在液体中产生多个微泡。

[0087] 另外,多个微加热器103,103a,103b,103c可并联电连接。多个微加热器可以是微加热器103,103a,103b,103c的矩阵。这种实施例在图7中示出。作为优点,微加热器可同时产生微泡,从而有助于增加的微泡的可控性。另外,可在小的区域中产生多个微泡。这在具有多个微流体通道的密集微流体系统中是特别有利的,每个微流体通道包括如本发明的第一方面中所提出的微流体装置。

[0088] 根据本发明的实施例,微流体装置包括至少一排互连的微泡产生元件,例如,微加热器。微流体装置还可包括相邻排的互连的微加热器。因此,微流体装置包括微加热器的基体。作为优点,多个微加热器可同时产生微泡,从而有助于提高由微流体装置产生的喷射力的可控性。

[0089] 根据本发明的实施例,每个微加热器被成形为使得当电流流过微加热器时,单个微加热器103的至少两个微结构104同时加热。这通过以下方式实现,例如围绕微加热器103的中心点对称地定位微结构104,例如,圆形,例如通过将微结构定位在距该中心点的均匀距离处。在这种实施例中,每个微加热器103可以是星形的。当电流流过微加热器103时,电流同时流过微加热器103的不同部分,从而导致不同微结构104的同时加热。

[0090] 单个微加热器103还可包括不同系列的电连接微结构104,其在微加热器103的水平处未连接,但在加热元件102的水平处连接。这种实施例在图8中示出。在图8中,示出了具有两个系列结构103',103"的单个微加热器103。两个系列103',103"在微加热器的水平处未连接。可将不同的微加热器串联连接到彼此,从而形成微加热器的链。这种实施例在图9中示出。两个微加热器103,103a连接到彼此。第一微加热器103的第一系列的微结构104连接到第二微加热器103a的第一系列微结构104。第一微加热器103的第二系列的微结构104连接到第二系列的第二微加热器103a。在这种实施例中,微加热器可被成形为使得当电流流过微加热器103时,不同系列的连接的微结构104的至少两个微结构104同时加热。如上所

述,在另一个实施例中,加热元件102的不同微加热器可并联连接到彼此。这种实施例在图10中示出。

[0091] 可在微泡产生器的顶部上设置屏蔽层,用于使微泡产生位点至少部分地屏蔽液体。

[0092] 在本发明的实施例中,加热元件102可用屏蔽层覆盖,该屏蔽层用于使加热元件102的微加热器103屏蔽液体。该层可由具有诸如在20nm至2μm之间足够厚度的电绝缘材料,例如350nm的电绝缘材料,诸如SiO₂或SiN制成。因此,加热元件和液体之间没有直接接触。因此,屏蔽层的厚度是适合的,由此允许加热液体以在该液体中产生微泡。

[0093] 在包括由单个金属层制造的加热元件102的本发明的一些实施例中,本发明人意外地观察到,在向微加热器103提供几个电压或电流脉冲以引起热蒸汽微泡之后,微结构104经历结构变化。这在图12的四个SEM图像(a)、(b)、(c)和(d)中示出。

[0094] 左上图像(a)是在供应电压或电流脉冲之前的微加热器的SEM图像。左下图像(b)是在供应电压或电流脉冲之后的微加热器的SEM图像。在左下图像(b)中,可注意到在每个微结构104处形成伪影120。右上图像(c)是单个微结构104的SEM图像。在右下图像(d)中示出了在电压或电流脉冲被供应到微加热器之后在微结构104的尖锐角部处形成的伪影120。

[0095] 微结构的变形是有利的,因为它产生有助于减少过热的伪影。每个伪影可被认为是有助于减少过热的自我诱导的成核中心。这些伪影是有利的,因为在微结构处的微泡产生所需的功率的量减少(与实验结果比约10-15%),并且从而延长了装置的使用寿命。变形可由微结构的金属热变形或电迁移引起。这种周期性变形发生在每个加热脉冲下,并且最后产生不可逆的结构变形。变形也传播到金属的顶部上的相邻屏蔽层,从而导致在SEM图像中可见的伪影。另一方面,在电压或电流脉冲的供应期间也可在屏蔽层中发生变形,或者通过诸如沉积、蚀刻、机械作用或任何其它合适的方式的其它方式发生变形。如图12所示的装置使用铝作为用于加热元件的金属,并且使用SiO₂作为屏蔽层。

[0096] 发生变形的装置在低功率装置中使用是有意义的,因为过热减少。这样的装置可在例如一次性装置中使用,由于其短期使用和低成本,因为需要较少的材料并且其更容易制造。本发明不限于金属中的变形,并且它们通常可存在于导电层中,或完全不存在。

[0097] 当设想长期使用时,该装置可还包括坚固的封盖层。根据本发明的实施例,封盖层被定位在加热元件102的顶部上。封盖层可包括碳化硅,例如可以是SiC层。SiC防止加热元件的变形。使用SiC是有利的,因为它是热稳定的且化学稳定的,比SiO₂或SiN更具导热性,并且其可沉积为具有较少的不受控的伪影的更平滑的表面。

[0098] 尽管上述的热和机械性能,但是SiC不是用于电绝缘的良好材料。电阻率约为1e3ohm cm,并且在较高的温度下减小。因此,唯一的SiC封盖层不能直接放置在导电加热元件的正上方。为了将加热元件的导电层与SiC层电绝缘,上述屏蔽层存在于其之间。如前面讨论的,屏蔽层可以是诸如例如SiO₂和/或SiN层的电绝缘层。屏蔽层也有助于热变形耐受度和控制。用于屏蔽层的合适材料是SiN,由于其大约为1e15ohm cm的电阻率,这比SiC好得多。SiN层可被认为是导电的。SiN层可具有在20nm和2微米之间的厚度,例如300nm的厚度。另选地,缓冲层可以是具有在20nm和2微米之间的厚度的SiO₂层。SiO₂层的厚度可以是例如350nm。

[0099] 图13示出了微加热器1300和该微加热器的不同实施例的两个可能的剖视图1301,

1302,横截面的位置在1300中由虚线表示,并且视图由两个箭头指示。在剖视图1301中,微加热器包括:导电层121以及封盖层122,层121例如是金属层102,该层包含SiO₂或SiN或其混合物的层,。在剖视图1302中,微加热器包括:导电层102、SiO₂层114、SiN层121和封盖层122,导电层例如是金属层102。

[0100] 根据本发明的实施例,微流体装置还包括非导电层105,其位于,例如,沉积在微泡产生器的顶部上。在下面的讨论中,将示出在加热元件102的顶部上的非导电层105的示例。非导电层可以是与液体直接接触的顶层。非导电层可被定位在封盖层的顶部上。非导电层可具有在20-100微米之间的厚度,厚度例如为30微米。这种实施例在图14中示出。非导电层可以是至少介电层或聚合物层。非导电层105特征在于多个腔体106,其被向下制造直到加热元件102。每个腔体106的位置与微加热器103的微结构104的位置对准。例如,当使用具有100个微加热器103的加热元件102,每个微加热器103具有10个微结构104时;非导电层特征在于1000个腔体(空穴),其中每个腔体位于微结构104的上方或与微结构104对准。腔体106是非导电层105中的通孔或盲孔。因此,设置在导电层105上的液体进入加热元件的微加热器,或至少进入覆盖微加热器的屏蔽层。

[0101] 本发明的优点在于,在微加热器之上设置腔体有助于减少过热。通过设置腔体,降低产生微泡所需的温度,这允许更快地产生微泡。在诸如流式细胞术的应用中,需要细胞的高吞吐量。在这样的应用中,如本公开中提出的微流体装置可用来将表征的细胞偏转到不同的方向以进行分选。微流体装置可产生微泡的速度越快,可执行细胞的更快的偏转,并且流式细胞术系统的吞吐量可越高。

[0102] 发明人观察到,在微结构附近存在腔体不仅有助于减少过热,而且有助于腔体的形状。发明人观察到,如果腔体特征在于尖锐的角部,例如,小于或等于90度的角部,在产生第一微泡之后,小的空气囊保留或被捕集在腔体的该尖锐角部中。确定当产生更多的微泡时,这些小囊有助于进一步减少过热,因为在较低温度下可从那些被捕集的空气囊容易地产生微泡。根据本发明的实施例,腔体的横截面优选为三角形形状的。这样的几何形状是有利的,因为其特征可在于3个尖锐角部。另选地,横截面可以是矩形形状的。具有至少一个尖锐角部的任何具有截面形状的腔体适于减少过热。进一步减少过热进一步有助于降低功率消耗并且加快微泡的产生。如上所述,这在用于分选细胞的微流体系统是有利的。

[0103] 根据本发明的实施例,加热元件102可连接到被配置为监测与微泡产生相关的参数的模块,例如,其可被配置为监测加热元件102的温度。模块可以是传感器,例如芯片上的传感器,其被定位和配置为感测加热元件的温度。另选地,加热元件102可连接到被配置为监测加热元件102的电阻的模块。模块可以是电连接到加热元件并被配置为测量加热元件的电阻的电子电路。例如当电压或电流脉冲被施加到加热元件时,可监测加热元件的温度或加热元件的热阻。这允许使加热元件达到所需温度所需的电压脉冲被调整到加热元件的实际状况。这提高了微流体装置的精确度。另外,可进一步降低功率消耗。在本发明的一些实施例中可同时监测加热元件的电流和电阻。

[0104] 适用于微泡产生器的功率单元(例如,电流源,恒定的、可变的或甚至交替的)可结合在本发明的一些实施例中,例如用于诸如原位研究的现场研究,或者可提供连接装置,用于将该单元连接到外部源。

[0105] 第二实施例

[0106] 本发明的其它实施例可适用于通过其它方式,诸如例如通过电解产生微泡。微泡产生器可包括电解单元,其包括至少一组电极作为微泡产生元件。每组电极适于产生多个微泡,例如通过存在于该组电极中的微结构的形状。一组电极包括至少两个电极,其适于在电极组中的至少两个电极之间施加电位差(电压)时产生电解。在这种情况下,微泡产生元件的连接可适于在包括微结构的一组电极中,例如在至少两个电极之间产生电压,因此在与其接触的液体中产生电解,并且产生微泡。例如,如果液体包含水,则微泡可包含氧气和氢气。

[0107] 图4示出了包括一组电极的系统,在这种情况下,使用与图3或图13中相同的唇形结构的两个电极401,401',其也可包括微结构104。两个电极中的每一个连接到相反极性的电压(或分别连接到正电压和地线),从而获得一个电极401的微结构104的尖端与其他电极401'的微结构104的尖端之间的电位差。可以是可变的该电位差可用来通过流体的电解产生微泡。该系统有利地存在用于产生微泡,例如气体微泡(例如在含水流体的情况下氢气和氧气)的低功率消耗。

[0108] 多组电极可被定位成排,从而适于连接,使得如果一排电极连接到第一电位,则下面的(相邻的)排连接到相反的电位,因此在排之间产生电压,并且通过电解产生微泡。通过控制电压可控制微泡的尺寸,从而有助于提高由微流体装置产生的喷射力的可控性。电极可具有与第一实施例的微加热器相同的形状,例如唇形,或具有如图11所示的多个微结构的圆形曲折形状的结构。

[0109] 类似于包括加热元件的实施例的特征的其它特征可应用于包括电解单元的实施例。例如,在加热元件的微观结构中观察到的伪影的优点也可应用于电解单元或任何其他微泡产生方式,这些伪影是用于微泡(通过电解形成)的成核位点。具有图14的成形腔体106的非导电层105也可应用于包括电解单元的微流体装置。还可包括监测模块,该模块被配置为监测电解单元的电压、或其电容、或其电流、或其变化,因此确定微泡的存在,并且控制其生长。可将电压设置为静态或可变电压。

[0110] 在本发明的第二方面中,提出了用于分选细胞的系统200。在本发明的第二方面中描述的系统可用来分选适合于这种系统的微流体通道中的任何物体。这种系统的实施例在图15中示出。该系统包括用于提供和传播细胞的微流体通道107。系统200可以是流式细胞术装置,其中基于物体的荧光,或者基于在微流体通道中传播的细胞的记录图像(例如全息图),执行细胞鉴定。

[0111] 系统200包括如本发明第一方面中所述的微流体装置100。微流体装置100可被定位在系统的微流体通道107中。这种实施例在图15中示出。微流体装置100可被定位在微流体通道107的任何内壁上,确保液体和微流体装置100之间存在直接接触。例如,其可被定位在属于微流体装置的封闭封盖的壁中。微流体装置100相对于微流体通道107被定位,使得通过在系统200的微流体通道107内产生微泡,可执行在微流体通道107中传播或流动的单个细胞的偏转,其中通过产生的微泡在微流体通道107中产生的射流(F)使细胞偏转。细胞可被偏转,使得它们被引导朝向流体连接到微流体通道107的不同出口123。本发明的优点是微流体装置100的紧凑设计允许集成到系统200的微流体通道107中(内部)。这是高度并行化流式细胞术装置的重要优点,因为完整的系统可集成在芯片的小区域上。在图15中,还注意到微流体通道107比微流体装置100的宽度宽。这是所需要的,因为微流体装置100在微

流体通道107中产生射流,其使细胞朝向微流体通道中的另一个位置偏转,其中没有微流体装置100是活动的。因此,微流体通道107中的物体的传播路径被改变为不同的传播路径(物体的传播路径用箭头124表示)。为此,需要更宽的微流体通道107。在这种实施例中,如果物体的传播路径通向正确的出口,则微流体装置100将不被激活。当物体的传播路径不通向正确的出口时,微流体装置100被激活。

[0112] 根据本发明的实施例,微流体装置100的衬底101可包括系统200的微流体通道107的内壁的至少一部分,用于分选细胞。

[0113] 根据本发明的另一个实施例,用于分选细胞的系统200可包括用于传播流体地连接到第二微流体通道108的细胞的第一微流体通道107。这种实施例在图16中示出。第一微流体通道107和第二微流体通道108可以流体方式彼此交叉。第二微流体通道108可被定位成垂直于第一微流体通道107。因此,产生的垂直的射流对第一微流体通道中的细胞的传播路径的影响是最大的。作为优点,可降低功率使用。如图16所示,微流体装置100可被定位在第二微流体通道108中。在第二微流体通道108中产生的射流将使通过第一微流体通道107传播的单个细胞朝向第一微流体通道107的出口123偏转。这样的设计允许在宽的流体通道或室108中使用大的微流体装置100,例如可容纳较窄的通道107。第二微流体通道还可包括如图17所示的至少两个微流体装置。下面讨论这个实施例的优点。

[0114] 根据本发明的实施例,用于分选细胞的系统200可包括多个微流体装置100,其被定位在用来传播细胞的微流体通道107的内壁中或其上。另选地,它们被定位在流体连接到微流体通道107的其它微流体通道中。这样的实施例有助于系统的可用性。

[0115] 根据本发明的另一个实施例,用于分选细胞的系统200可包括用于传播细胞的第一微流体通道107,其流体连接到第二微流体通道108和第三微流体通道108a。这种实施例在图18中示出。第一微流体通道107、第二微流体通道108第三微流体通道108a可以流体方式彼此交叉。第二微流体通道108和第三微流体通道108a可被定位成垂直于第一微流体通道107。第二微流体通道108和第三微流体通道108a可在第一微流体通道107的相对侧面处流体连接到第一微流体通道107。因此,产生的垂直的射流对第一微流体通道107中的细胞的传播路径的影响是最大的。作为优点,可降低功率使用。第一微流体装置100可被定位在第二微流体通道108中。在第二微流体通道108中产生的射流将使通过第一微流体通道107传播的单个细胞朝向第一微流体通道107的出口123偏转。第二微流体装置100可被定位在第三微流体通道108a中。在第三微流体通道108a中产生的射流使通过第一微流体通道107传播的单个单元朝向第一微流体通道107的出口123偏转。这样的系统允许精确地控制由射流产生的第一微流体通道107中的细胞上的力的大小。因此,可提高分选的精确度。另外,当两个或更多的微流体装置共同产生射流时,可减少每个微流体装置的功率需求,因为射流通过两个或更多的微流体装置产生。因此,可产生较小的气泡,从而允许更快地产生射流。

[0116] 根据本发明的具体实施例,提出了用于分选包含微流体通道和至少两个微流体装置100的细胞的系统200,如本发明的第一方面所述。至少两个微流体装置可被定位和配置成同步地偏转在微流体通道中传播的单个细胞。本发明的优点在于,通过同步多个微流体装置以使单个细胞同时偏转,可提高分选精确度。

[0117] 每个射流由两个相位组成:1)产生微泡时的推动相位(例如,可热产生蒸汽微泡),其喷射流出射流,以及2)微泡塌缩并回缩流入射流时的拉动相位。图19示出了分别包括一

个和两个微流体装置的示例性实施例的射流产生周期的图1901,1902。用于单个微流体装置的图1901示出了作为时间 (T) 的函数的推动相位111和拉动相位112的射流 (JF) 产生周期110。根据用户的定时设置,方式中的任何一个可用于分选。当微流体通道107中的两个传播细胞彼此太靠近时,会出现问题。在这种情况下,在推动第一细胞之后,第二细胞可不可避免地进入拉动方式。因此,第二细胞被错误地偏转到错误的出口。为了克服这一点,另外的微流体装置可被定位和配置成使得由两个微流体装置产生的力可互相抵消。

[0118] 例如,微流体装置中的一个可配置成从另一个微流体装置以半周期相位延迟激活。这允许拉动模式延迟半个周期。以这种方式,这个细胞不会被错误地分选。图19的图1902示出了以半周期延迟相位的具有推动相位111,111a和拉动相位112,112a的两个微流体装置的射流产生周期110,110a。延迟相位使得一个微流体装置的拉动相位112与另一个微流体装置的推动相位111a一致,从而抵消任何力。因此,在这个重叠的半周期中,射流几乎为零,这排除了在细胞被分选之后紧密跟随的细胞的错误偏转。如图19的图1902所示的射流产生周期适用于被定位在微流体通道的相同侧面处的微流体装置。例如,当在图16的系统中实现时,两个微流体装置100位于在微流体通道107的相同侧面处的微流体通道108中。这在图17中示出。

[0119] 图20中示出了另一个实施例。在该实施例中,第一微流体装置的PULL相位与第二微流体装置的PUSH相位一致,并且此时两者在相同的物理方向上对准。因此,加强总的射流。当两个微装置被放置在微流体通道107的相对侧面上时,该实施例将最有效地工作。例如,当在图16的系统中实现时,两个微流体装置位于在微流体通道107的相对侧面处的微流体通道108中。这在图18中示出。

[0120] 根据本发明的第三方面,提出了如在本发明的第一方面的实施例中描述的用于制造微流体装置的方法。微流体装置可使用共同的微流体制造路线进行制造,例如,半导体制造技术。例如,使用CMOS兼容的处理步骤可制造微流体装置。该方法包括提供衬底和提供衬底的顶部上的导电层,例如,金属层。衬底可以是半导体衬底,例如硅衬底。衬底也可以是玻璃衬底。导电层可以是例如铝、铜或钨层。导电层可例如由导电层的叠层形成,诸如Ti 20/AlCu 200/TiN 100 (nm) 叠层或Ti 15/TiN 10/W 100/TiN 100 (nm) 叠层。此后,通过图案化导电层产生微泡产生器。微泡产生器的产生包括在该导电层中至少一个微泡产生元件的图案化。例如,用于作为微泡产生器的加热元件103的至少一个微加热器的图案化包括图案化导电层中的一系列连接的微结构104。每个微结构104被制造成使得当加热元件101以及因此每个微加热器加热时,其形状可产生微泡。执行每个微结构的制造,使得每个微结构包括具有为10微米或更小的尺寸,例如宽度或高度的部分,并且微加热器的其余部分的微结构具有大于10微米的尺寸,例如宽度或高度,以确保仅在微结构的位置处产生微泡。同样,用于作为微泡产生器的电解单元的至少一组电极的图案化可包括图案化在导电(例如金属)层中的一系列连接的微结构,其具有这样的形状,使得当在电极之间引起电压时,它们可产生微泡。至少一组电极的制造方法及其形状和尺寸可与微加热器相同,并且电连接可适于在微结构之间产生电压,而不是使电流流过微结构。

[0121] 根据本发明的实施例,至少一个微泡产生元件,例如微加热器的图案化还可包括图案化另一系列连接的微结构。在本发明的第一方面描述了这种装置。单个微泡产生元件,例如微加热器的图案化可包括并联电连接的至少两个微结构的图案化。图案化可进一步包

括一系列单个微泡产生元件,例如串联电连接的微加热器的图案化。例如,图案化可还包括多个不同系列的微泡产生元件,例如串联电连接的微加热器的图案化,并且其中不同的系列并联连接。

[0122] 根据本发明的实施例,该方法还可包括在微泡产生器,例如,加热元件或电解单元的顶部上创建封盖层。封盖层的存在增加了微泡产生器的稳健性,因为其固定微泡产生器,并且确保微泡产生器在使用期间的变形是最小的或没有的。在作为微泡产生器的电解单元中,封盖层可保护导电结构。作为优点,设备的使用寿命增加。如在本发明的第一方面中所解释的,当将几个电压或电流脉冲施加到微泡产生器时,更具体地施加到其一个或多个微泡产生元件时,观察微结构的变形(参见图12)。当不需要变形时,其可通过在例如,加热元件或电解单元的微泡产生器的顶部上沉积封盖层来避免。这种封盖层可包括SiC层。SiC层可具有在有20nm和2微米之间的厚度,例如50nm的厚度。封盖层还可包括SiN层,其中SiN层与微泡产生器,例如加热元件或电解单元直接接触,并且其中SiC层沉积在所述SiN层的顶部上。在这种实施例中,当被提供时,SiC层与液体直接接触。SiN层用作电绝缘体。在微流体通道在例如加热元件或电解单元的微泡产生器的顶部上形成之前;因此,在例如在微泡产生器上沉积光可图案化材料之前,可沉积封盖层。

[0123] 根据本发明的实施例,该方法还可包括在,例如加热元件或电解单元的微泡产生器的顶部上创建非导电层,并且在图案化微结构104的位置处在该层中产生腔体106。腔体106可以是三角形或矩形形状的。如本发明的第一方面中所述,可创建每个腔体,使得其包括至少一个尖锐的角部。

[0124] 图21示出了本发明的第三方面的具体实施例。示出了制造具有闭合的微流体部件的微流体装置100的方法(包括七个步骤2101-2107)。步骤的公开针对包括微加热器的加热元件102,但是这些步骤也可应用于任何其它微泡产生器,诸如包括至少一组电极的电解单元。通过提供2101衬底101,例如半导体衬底,诸如硅衬底101,制造微流体装置100。例如通过首先提供2102导电层,诸如金属层119,以及图案化2103该金属层119,在衬底上创建加热元件102。在制造加热元件102之后,将屏蔽层114沉积2104在衬底101的顶部上,从而覆盖加热元件102。加热元件102可被屏蔽层114完全覆盖。屏蔽层114可以是绝缘层;其可包括SiO₂、SiN或它们的混合物。在屏蔽层114的顶部上,提供2105微流体层115。微流体层115可由适于微流体应用的可图案化材料制成。该材料可以是适用于圆片级微流体结构制造的PDMS或光可图案化的粘合剂。有利地,微流体层115的材料可适于提供与屏蔽层114的强结合。如果屏蔽层114包括SiO₂或SiN,则材料被选择成使得可实现与SiO₂或SiN的强结合。此后,将微流体层115图案化2106,以在层115中创建微流体部件116。微流体层115被图案化2106,使得微流体部件116的位置在加热元件102附近,以允许当液体存在于微流体部件116中时对其进行加热。例如,加热元件102位于微流体部件116的下方。换句话说,加热元件102可与微流体部件116对准。在任选的最终步骤中,微流体部件116可用封盖117闭合(2107),例如玻璃或聚合物(诸如聚碳酸酯、环烯烃聚合物/共聚物、聚丙烯)封盖。因此,闭合封盖117以任何合适的方式附接到微流体层115,例如通过倒装结合、阳极结合、基于热或溶剂的聚合物结合、PDMS-Si/玻璃结合或简单地通过粘胶带。本发明的一个优点是,当使用光可图案化粘合剂时,该材料可用来图案化微流体部件116。除此之外,光可图案化粘合剂可用来附接闭合封盖117。这种双重功能有助于制造装置的简单化。另选地或除此之外,闭合封盖

可包括微流体装置100,其也可根据本方法的实施例获得。

[0125] 图22示出了本发明的第三方面的具体实施例。提供了一种方法(包括6个步骤2201-2206),以制造具有闭合的微流体部件的微流体装置100和用于向作为微发泡产生器的加热元件供应电压脉冲的焊垫。通过提供2201衬底101,例如半导体衬底,诸如例如硅衬底来制造微流体装置。在衬底上,例如通过首先提供例如金属的导电层和图案化该导电层,创建2202加热元件102。另外,在衬底101上创建焊垫113。焊垫113被创建成使得其与加热元件102电接触。为此,加热元件102和焊垫113可由相同的导电层制造。作为优点,在单个图案化步骤中,可创建2202加热元件102和焊垫113两者。另选地,如果焊垫113的材料与加热元件102的材料不同,则不同的图案化步骤可用来创建焊垫113。此外,必须确保焊垫113与加热元件102电接触。在制造加热元件102和焊垫113之后,屏蔽层114被沉积2203在衬底101的顶部上,从而覆盖加热元件102。焊垫113也被屏蔽层覆盖;然而,其顶表面118不被覆盖以允许稍后到电源的电连接。屏蔽层114可包含SiO₂,SiN...在屏蔽层的顶部上,设置2204微流体层115。微流体层115被定位成使得其不覆盖焊垫113的顶表面118。微流体层115可由适于微流体应用的可图案化材料制成。该材料可以是适于圆片级微流体结构制造的PDMS、SU8或光可图案化的粘合剂。应该确保微流体层115的材料适合于提供与屏蔽层114的强结合。如果屏蔽层114是SiO₂或SiN层,则选择材料使得可实现与SiO₂或SiN的强结合。此后,将微流体层115图案化2205以在层115中创建微流体部件116。微流体层115被图案化2205,使得微流体部件116的位置在加热元件102附近,以允许当液体存在于微流体部件116中时对其进行加热。例如,加热元件102位于微流体部件116的下方。换句话说,加热元件102可与微流体部件116对准。在任选的最终步骤中,微流体部件116可用封盖117封盖闭合2206,例如玻璃封盖,或者附接到封盖117,例如玻璃封盖。闭合封盖117可结合到该微流体层115。微流体部件116被闭合2206,从而不覆盖焊垫113,以允许在之后直接电连接到电源。例如通过倒装结合、阳极结合、基于热或溶剂的聚合物结合、PDMS-Si/玻璃结合或简单地通过粘胶带,执行闭合微流体部件116的步骤。本发明的优点在于,当使用光可图案化粘合剂时,该材料可用来图案化微流体部件116。除此之外,光可图案化粘合剂可用来附接闭合封盖117。这种双重功能有助于制造装置的简单性。

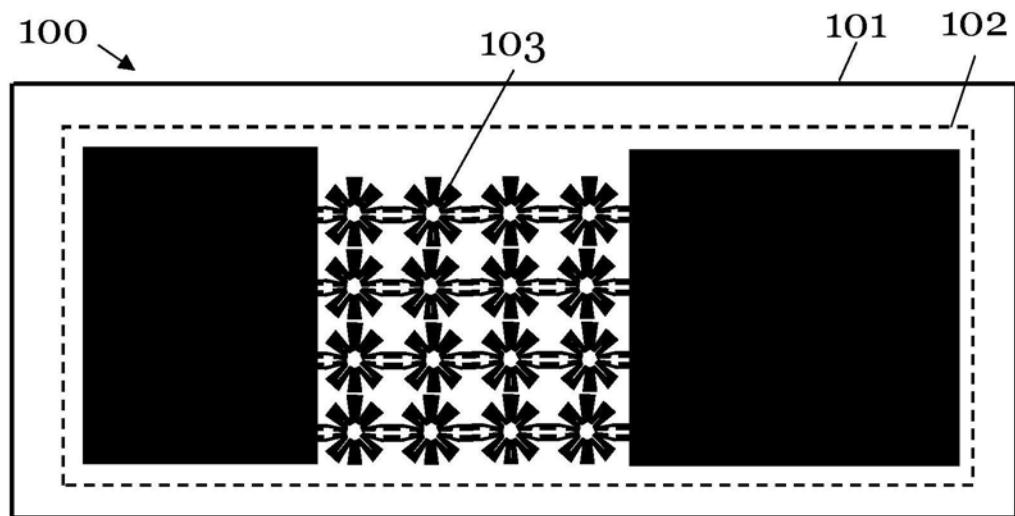


图1

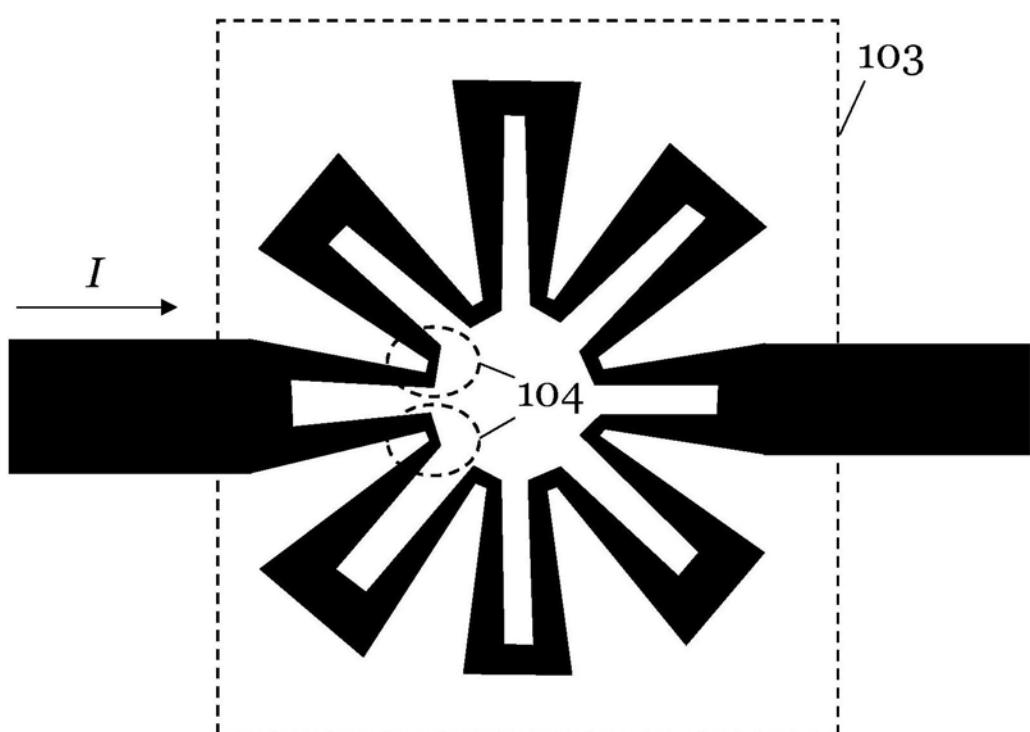


图2

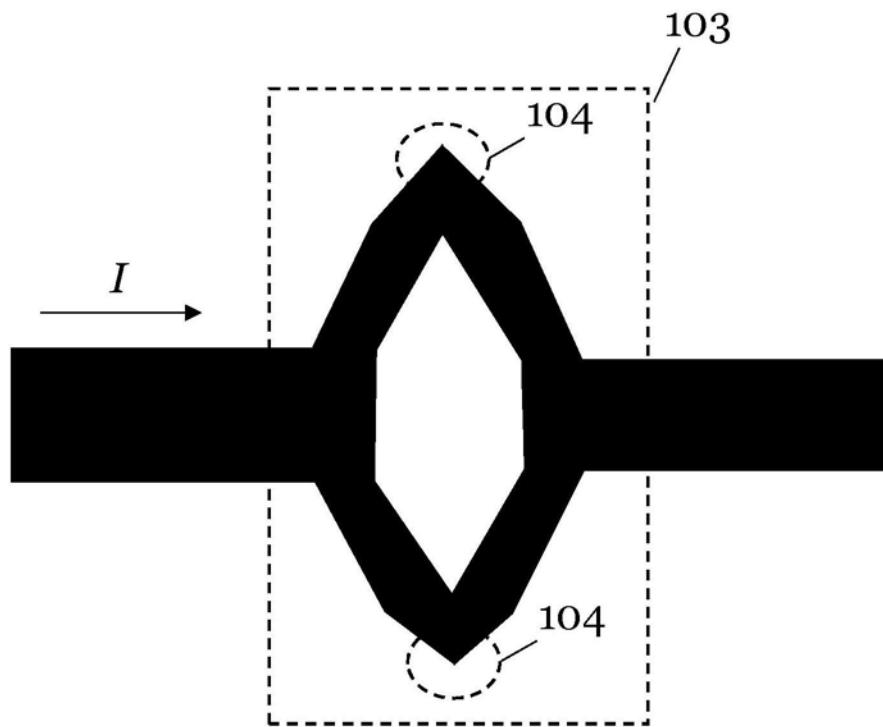


图3

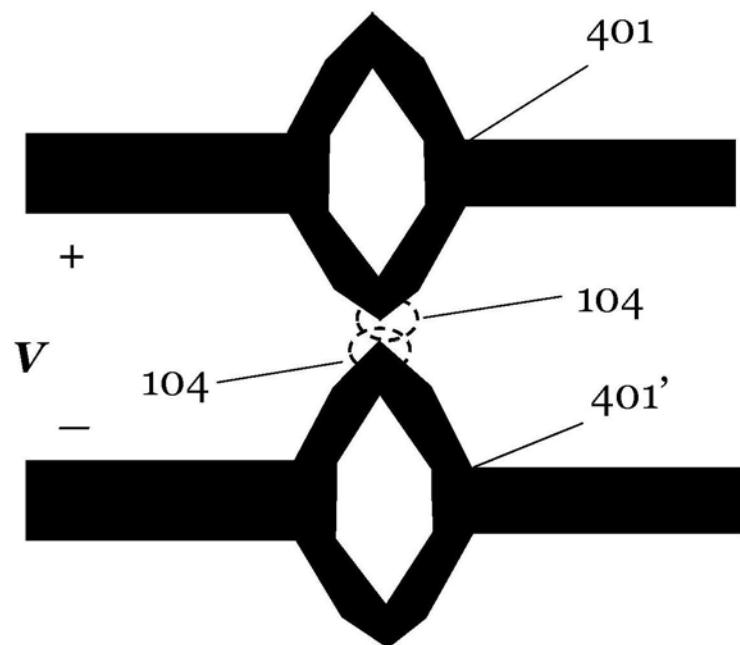


图4

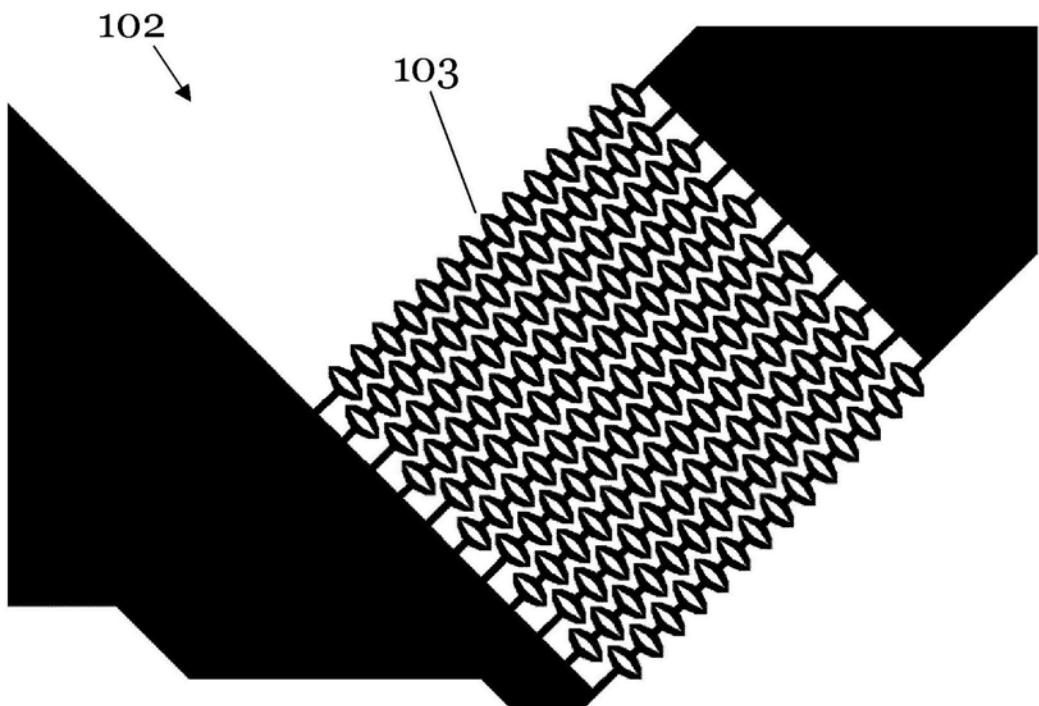


图5

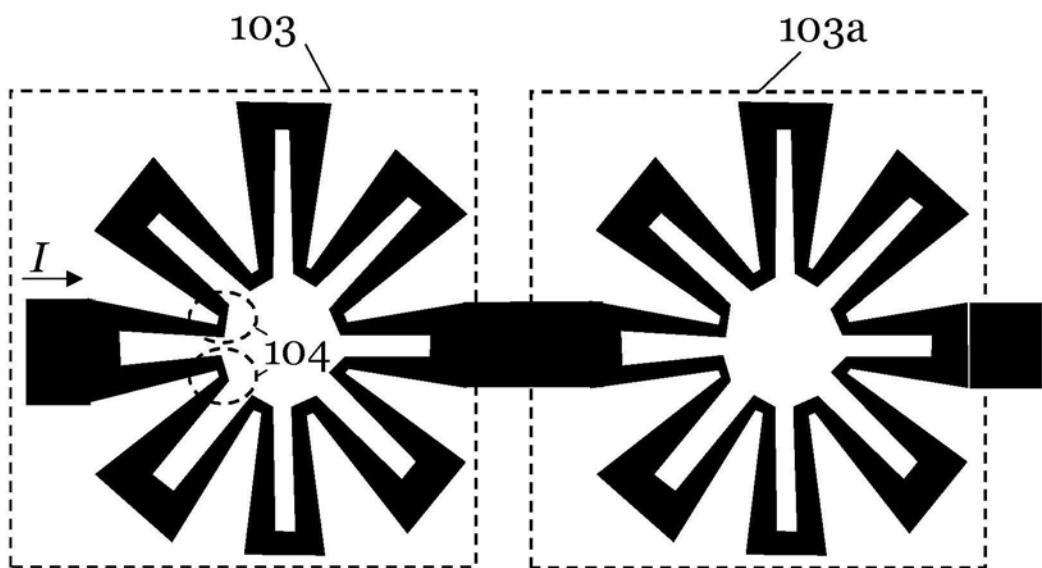


图6

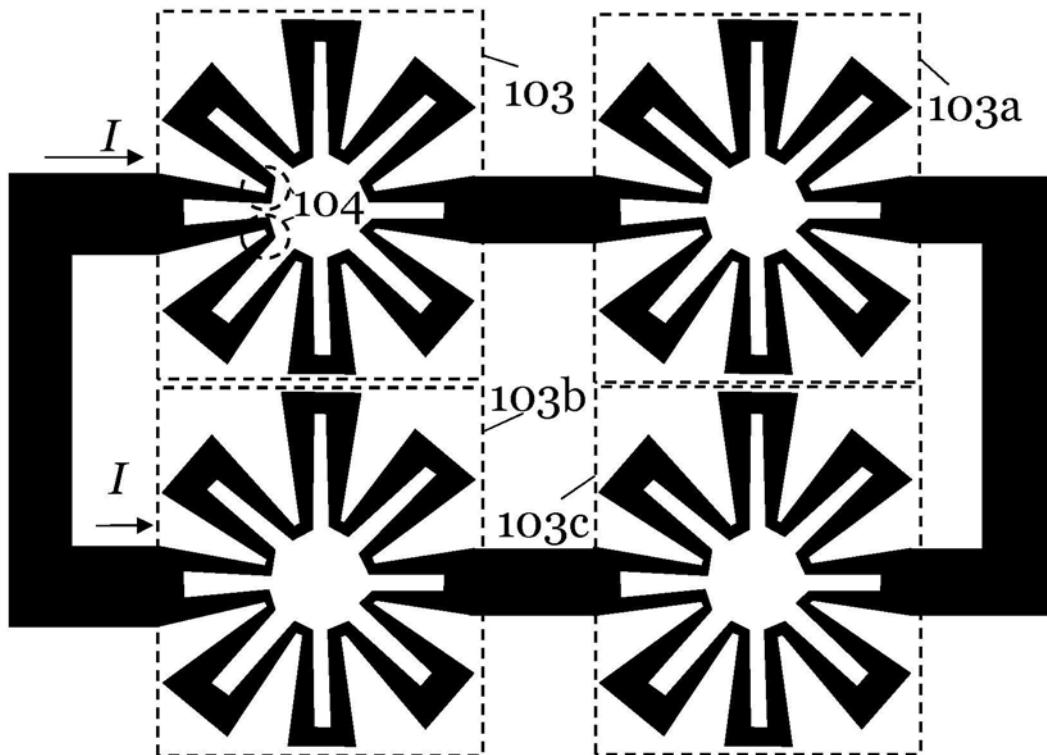


图7

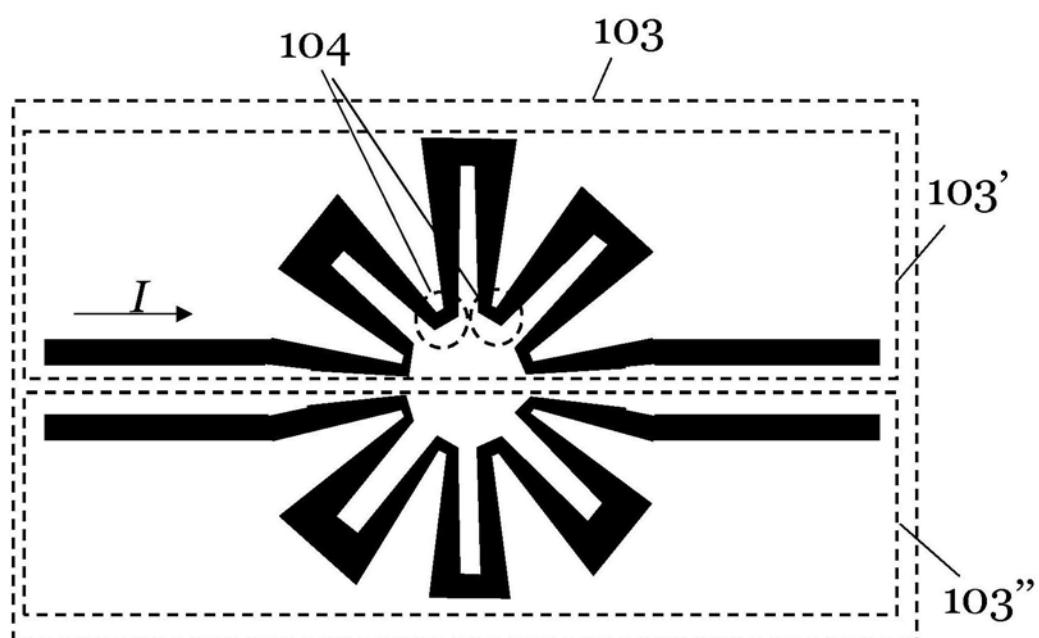


图8

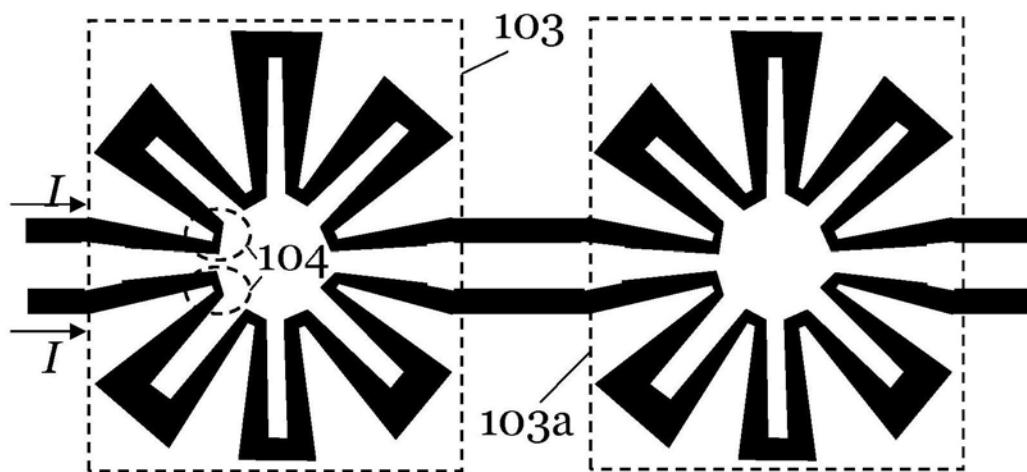


图9

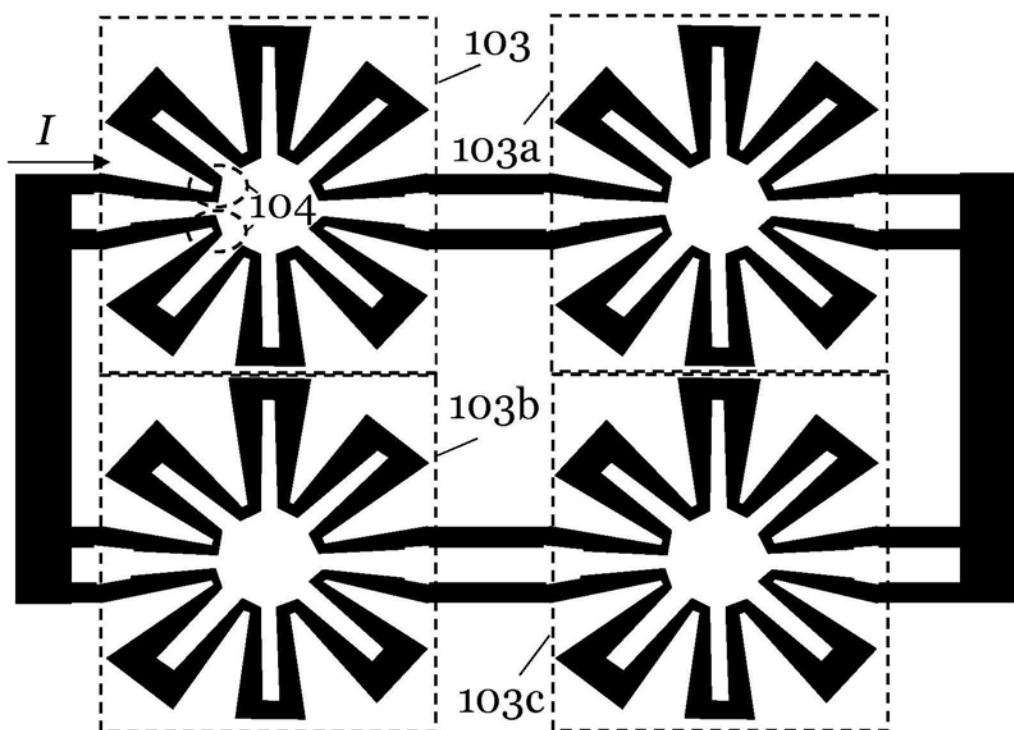


图10

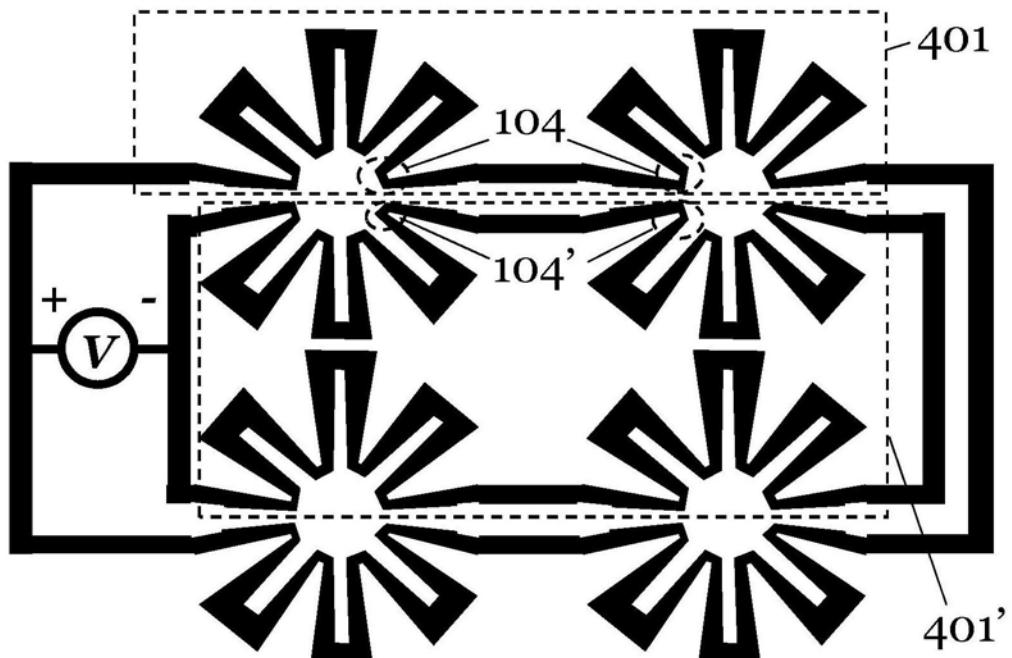


图11

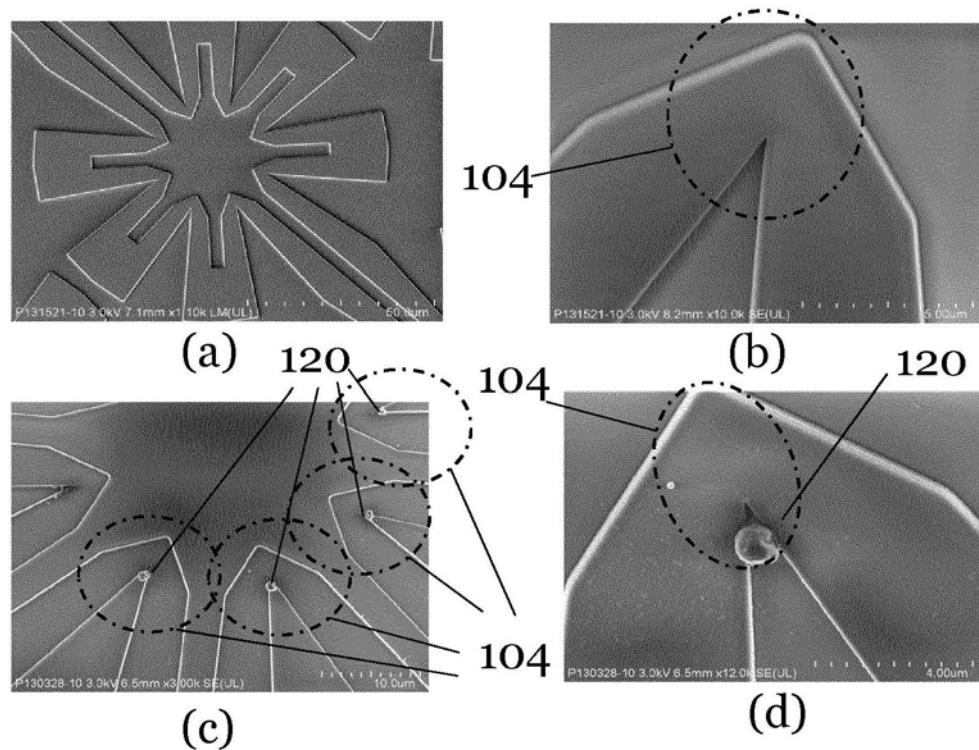


图12

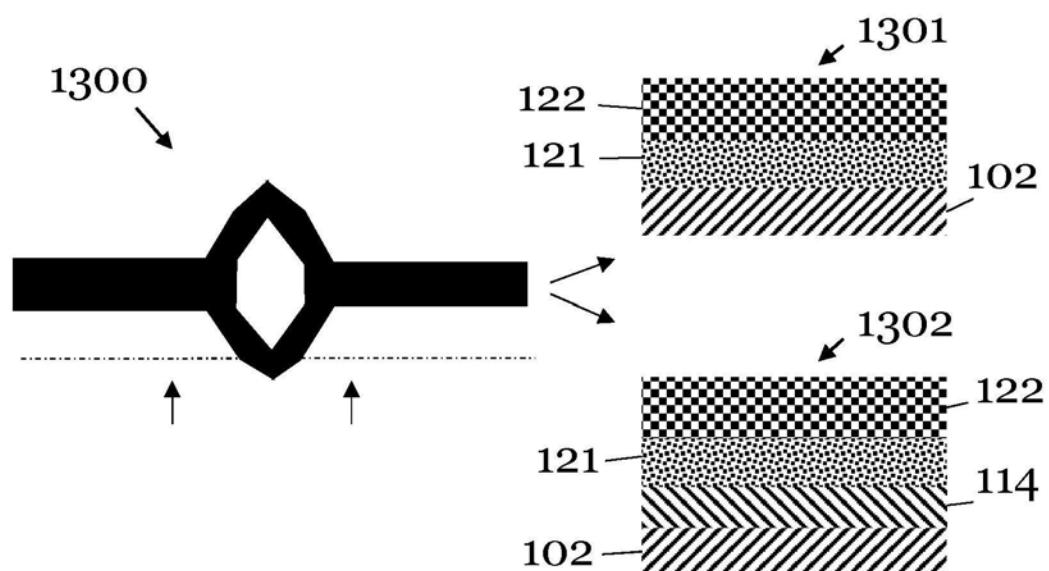


图13

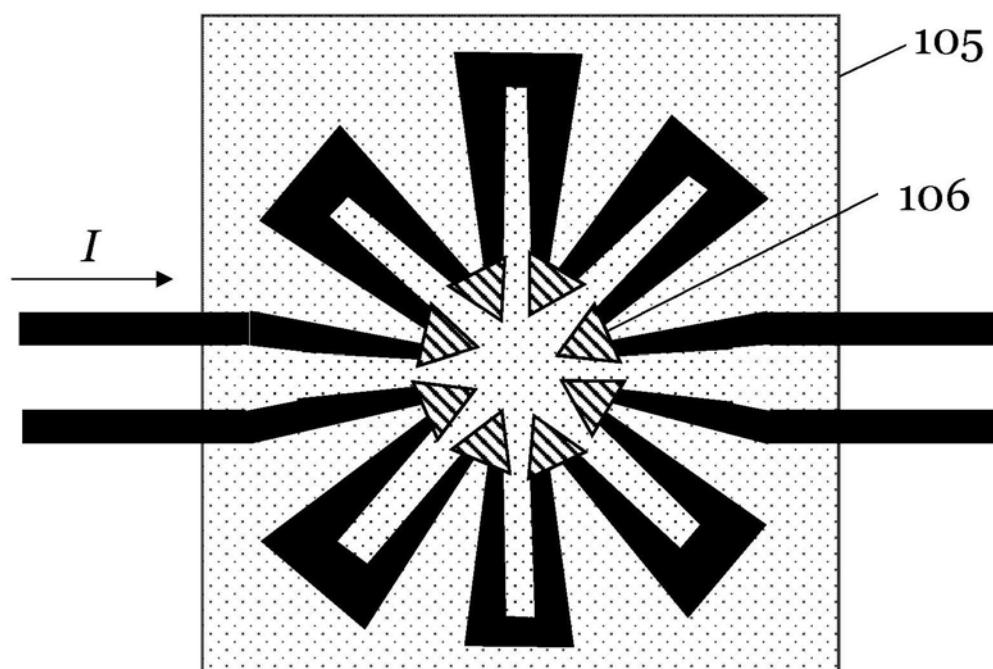


图14

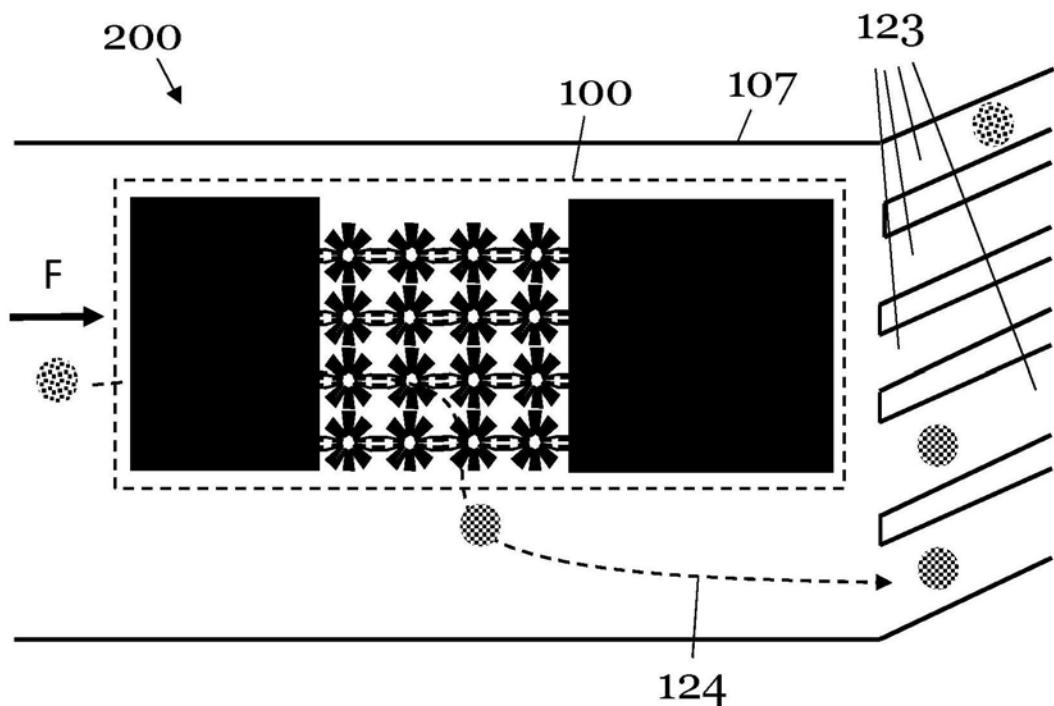


图15

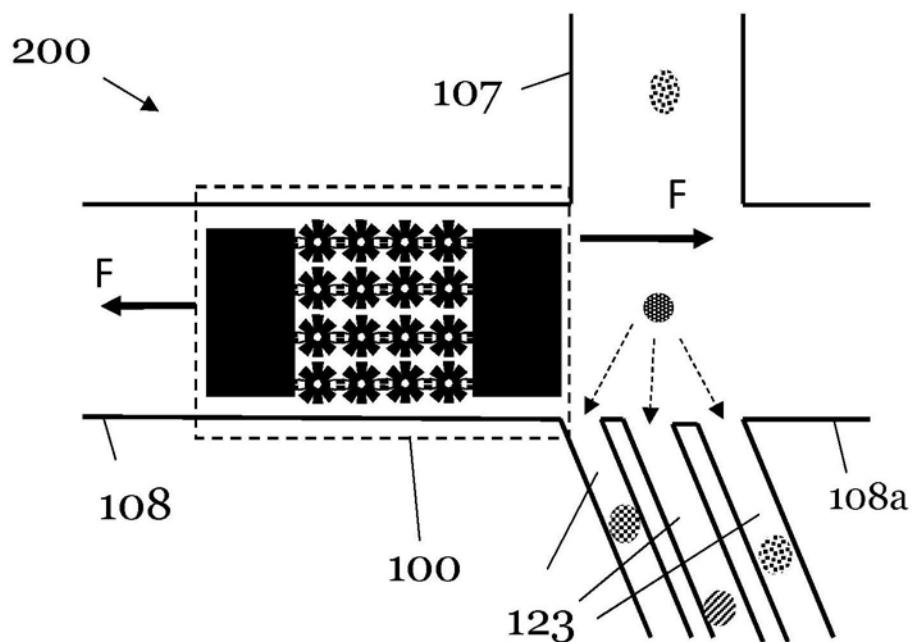


图16

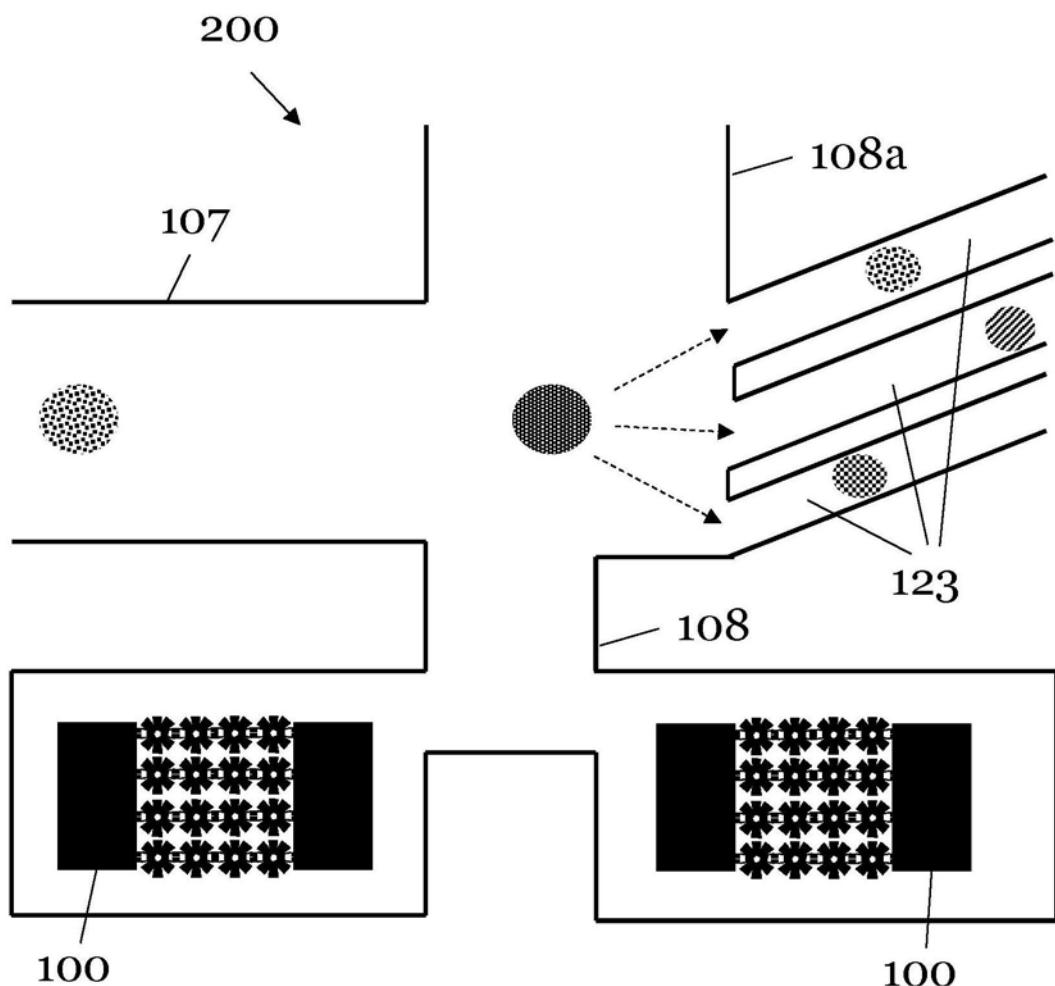


图17

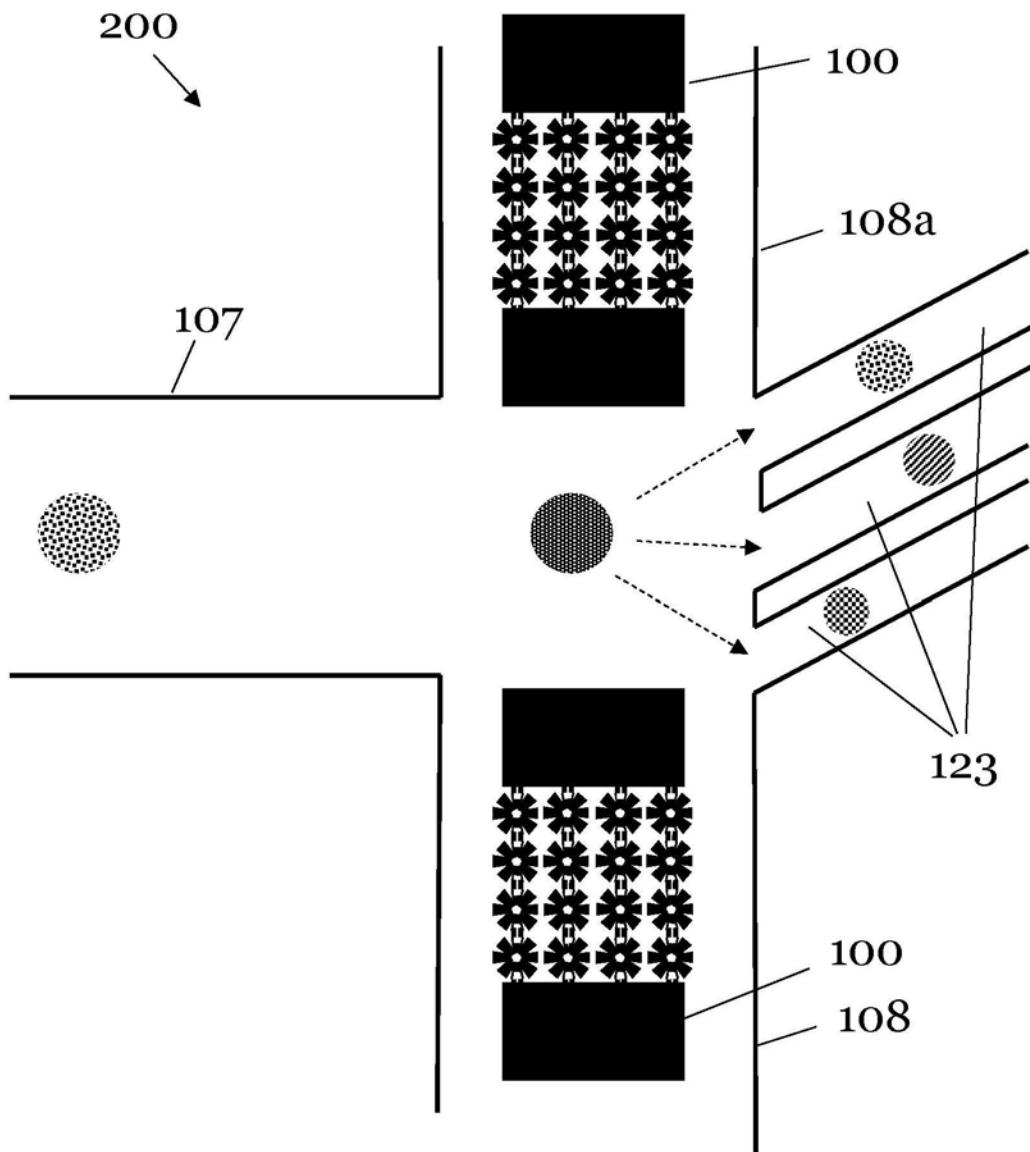


图18

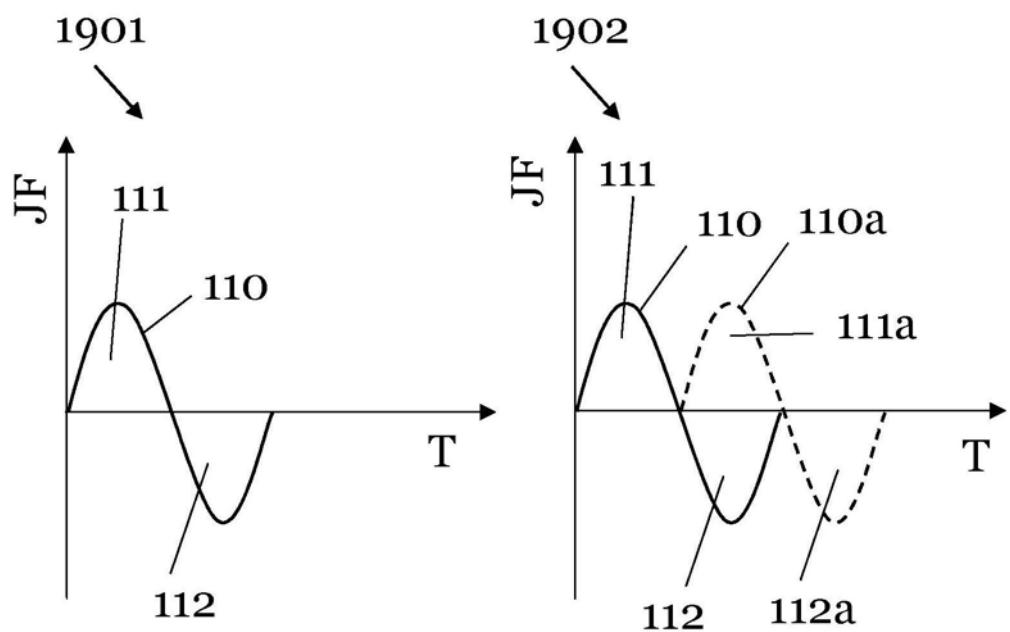


图19

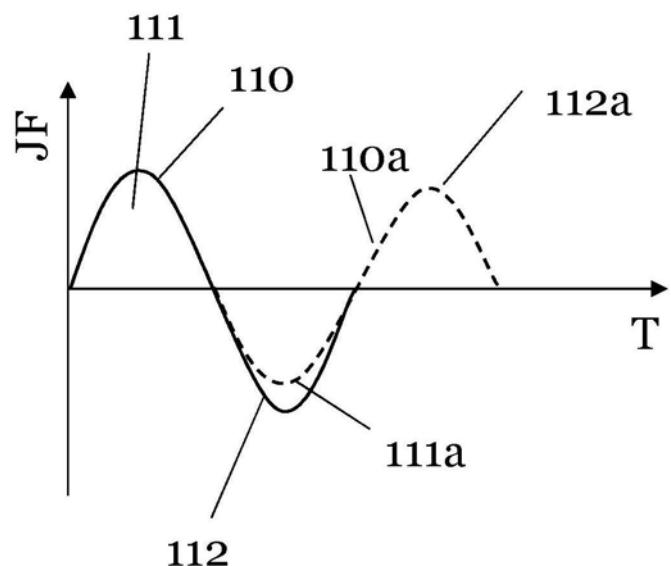


图20

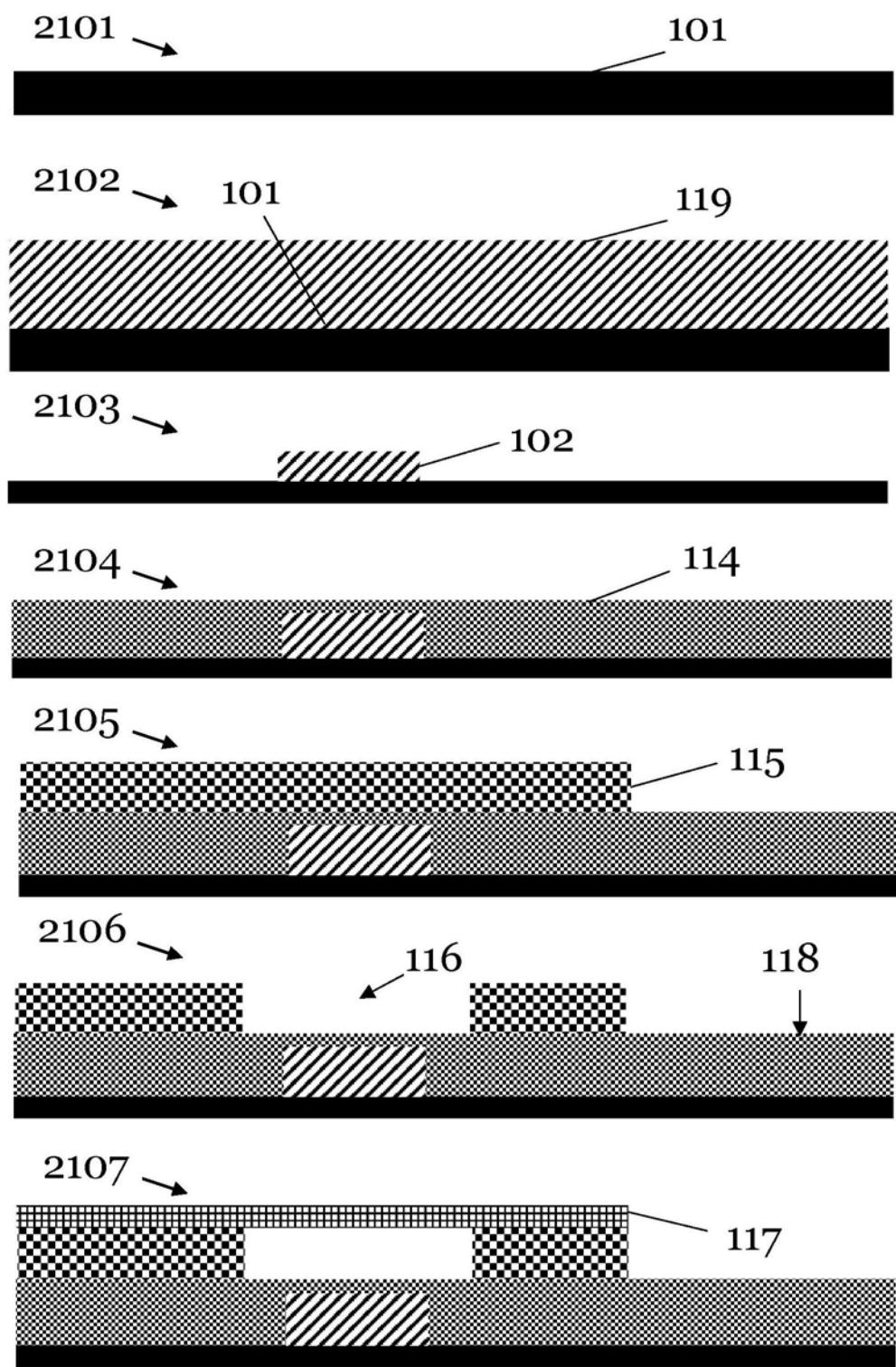


图21

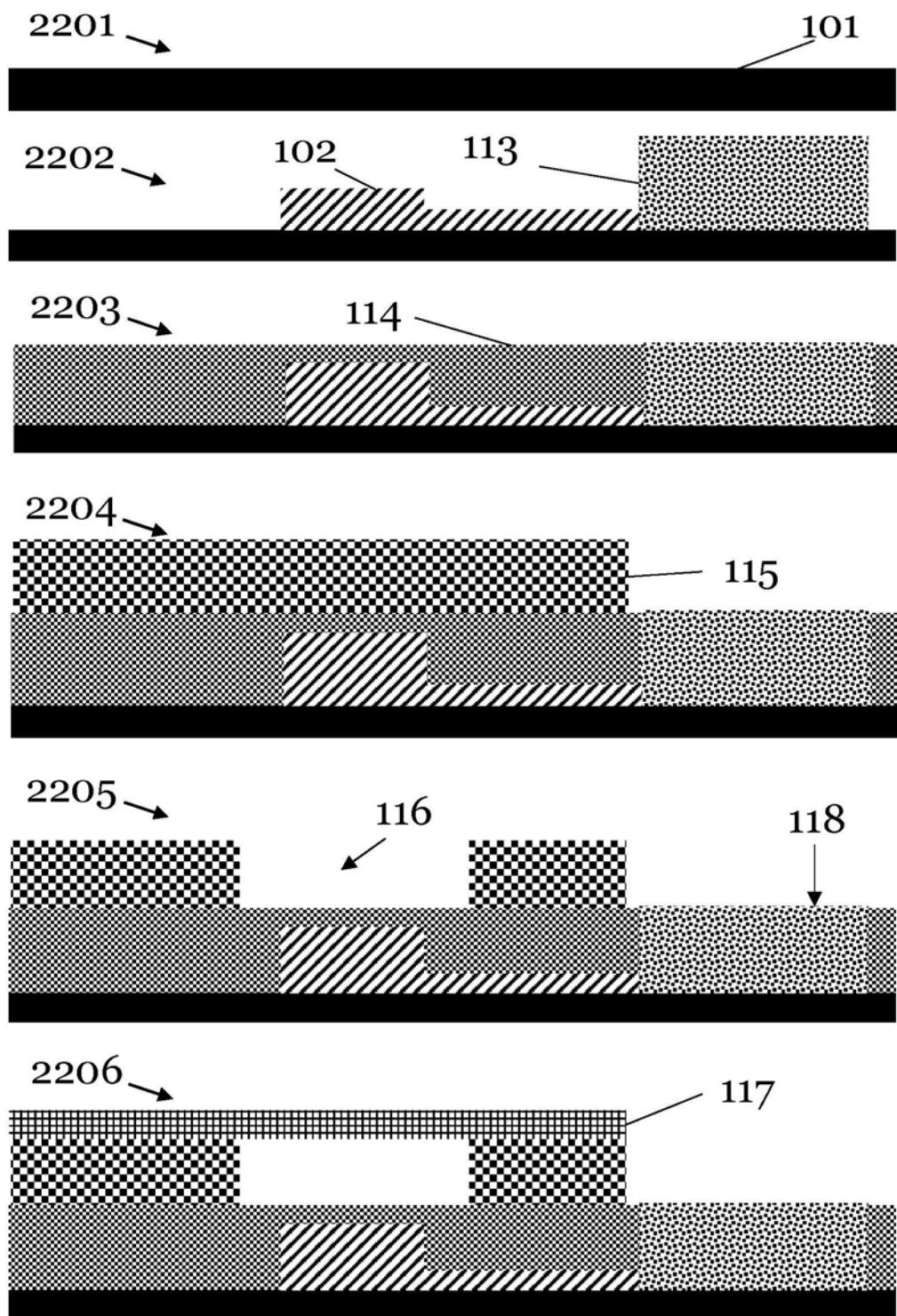


图22