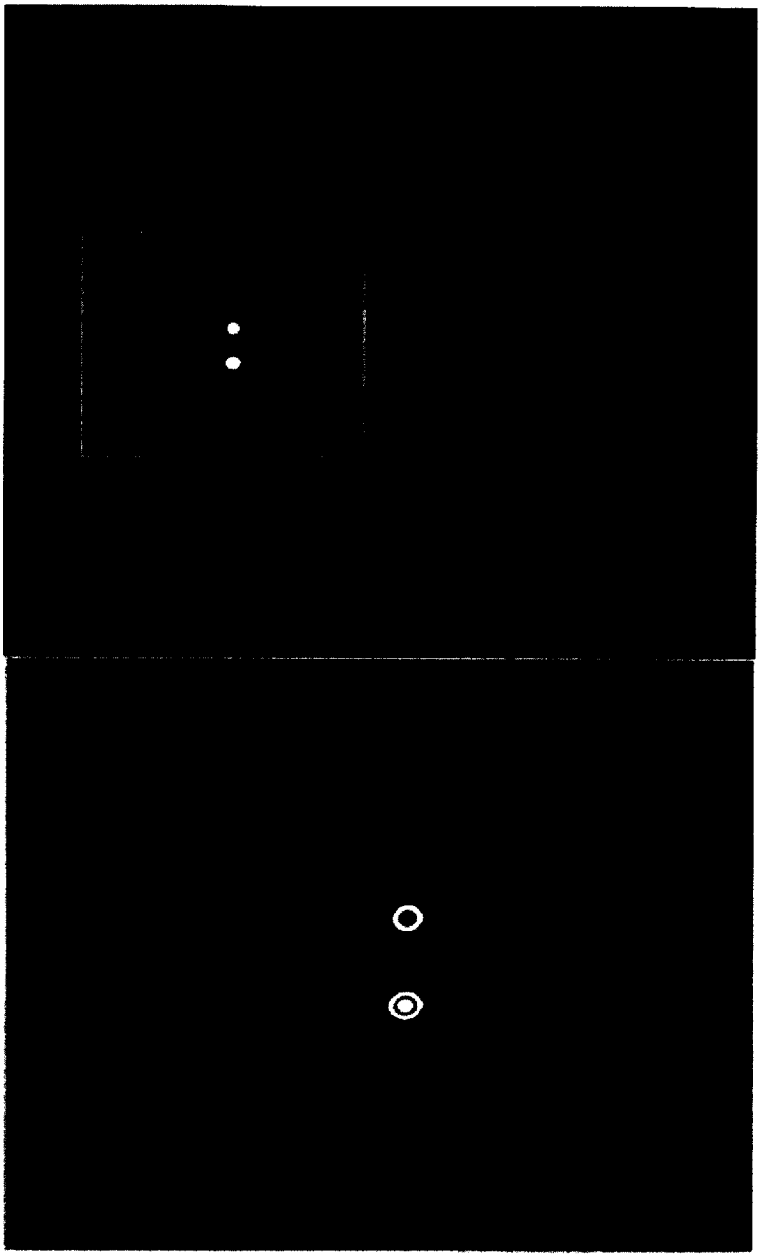
(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201144213 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100113754 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 20 日
(51)Int. Cl.： *B82Y15/00 (2011.01)* *B82Y10/00 (2011.01)*
G01Q80/00 (2010.01) *G03F7/00 (2006.01)*
(30)優先權：2010/04/20 美國 61/326,103
(71)申請人：那諾墨水公司 (美國) NANOINK, INC. (US)
美國
(72)發明人：史曼塔那 亞歷山德Ｂ SMETANA, ALEXANDER B. (US)；那特伊卡丹 薩朱Ｒ NETTIKADAN, SAJU R. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：15 共 75 頁

(54)名稱
感測器及生物感測器
SENSORS AND BIOSENSORS

(57)摘要

本發明係關於一種用於生物應用之多工印刷及感測器。可藉由高產量方法製造高靈敏度之感測器。可將多個捕獲分子施用至相同或不同的感測元件(如懸臂)上。該感測元件可係微懸臂。自奈米級尖端之直寫微影可用於製造該感測器。可印刷蛋白質及水凝膠。可檢測特異性結合。



來自FL顯微鏡之顯示剛性懸臂上之印刷的實時數據。點尺寸顯示可針對特定目的印刷極小懸臂。(Prime Probes TMP-50；彈簧常數k=25-75 N/m)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201144213 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100113754 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 20 日
(51)Int. Cl.： *B82Y15/00 (2011.01)* *B82Y10/00 (2011.01)*
G01Q80/00 (2010.01) *G03F7/00 (2006.01)*
(30)優先權：2010/04/20 美國 61/326,103
(71)申請人：那諾墨水公司 (美國) NANOINK, INC. (US)
美國
(72)發明人：史曼塔那 亞歷山德Ｂ SMETANA, ALEXANDER B. (US)；那特伊卡丹 薩朱Ｒ NETTIKADAN, SAJU R. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：15 共 75 頁

(54)名稱
感測器及生物感測器
SENSORS AND BIOSENSORS

(57)摘要

本發明係關於一種用於生物應用之多工印刷及感測器。可藉由高產量方法製造高靈敏度之感測器。可將多個捕獲分子施用至相同或不同的感測元件(如懸臂)上。該感測元件可係微懸臂。自奈米級尖端之直寫微影可用於製造該感測器。可印刷蛋白質及水凝膠。可檢測特異性結合。

六、發明說明：

本申請案主張2010年4月20日申請之美國臨時專利申請案第61/326,103號之權利，該案之全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

需提供用於多工印刷小結構之更佳方法。另外，需發展更靈敏、精確、通用、堅固及低成本之感測方法，及製造及使用此等改良感測器之方法。特定言之，與生物相關的感測係重要的商業需求，且需多工生物結構。例如，更佳的感測器將改進醫學的許多領域。亦需製造及使用感測器之高產量方法。

【發明內容】

本文提供之實施例包括(例如)裝置、物件、套組及組合物、及其製造方法及使用方法。

一實施例提供(例如)在奈米-及微米-級上對預製結構之多工可定址印刷。該印刷可用於(例如)形成感測器及實驗室晶片裝置。該預製結構可係(例如)懸臂、微流體通道、PDMS柱陣列或PDMS迷陣。

在一實施例中，提供一種使感測器功能化之方法，其包括：提供一感測元件；提供一包括至少一第一尖端及一第二尖端之筆陣列；利用一第一墨水組合物塗佈該第一尖端且利用一第二墨水組合物塗佈該第二尖端；藉由同時將該第一墨水組合物及該第二墨水組合物自該等尖端沈積至該

感測元件上以形成各具有10微米或更小之橫向尺寸的第一圖案及第二圖案而使該感測元件功能化。

在一實施例中，該第一及第二圖案各具有1微米或更小之橫向尺寸。在一實施例中，該第一及第二尖端係原子力顯微鏡尖端。在一實施例中，該筆陣列係一維筆陣列。在一實施例中，該筆陣列係二維筆陣列。

在一實施例中，該感測元件包括微懸臂。在一實施例中，該感測元件包括奈米懸臂。在一實施例中，該感測元件包括振動剛性懸臂。在一實施例中，該感測元件包括可撓性懸臂。在一實施例中，該感測元件包括微流體通道。在一實施例中，該感測元件包括PDMS柱陣列。在一實施例中，該感測元件包括PDMS迷陣。

在一實施例中，該等墨水組合物包括捕獲分子。在一實施例中，該等墨水組合物包括蛋白質、肽、或核酸。在一實施例中，該等墨水組合物包括水性載體。在一實施例中，該等墨水組合物包括界面活性劑或基質組分。

在一實施例中，該沈積形成至少一條線。在一實施例中，該沈積形成至少一個點。在一實施例中，該沈積形成約1微米至約10微米之線寬或點直徑。在一實施例中，該沈積形成約1微米或更小之線寬或點直徑。在一實施例中，該第一圖案包括不同於該第二圖案之捕獲分子。

在一實施例中，該功能化感測元件係實質上無交叉污染。在一實施例中，該功能化感測元件係實質上無背景污染。在一實施例中，該感測器元件包括含有任意且非平坦

表面之預製表面結構，且其中該沈積係適用於該任意且非平坦表面，以實質上無交叉污染及背景污染。

在一實施例中，該筆陣列包括至少4個尖端或至少8個尖端。在一實施例中，該筆陣列包括複數個懸臂，其中至少一個懸臂包括一前表面、一第一側邊、一第二側邊、及一第一末端(自由端)與一第二末端(非自由端)，且其中該前表面包括(1)至少一置於該第一懸臂側邊之第一側壁及至少一置於與該第一懸臂側邊相對之第二懸臂側邊之第二側壁；(2)至少一置於該第一與該第二側壁之間的適用於容納流體之通道，其中該通道、該第一側壁、及該第二側壁朝該懸臂自由端延伸，但未到達該自由端；及(3)一具有由該第一邊、該第二邊、及該懸臂自由端亦及該第一側壁、該第二側壁、及該通道界定之邊界之基區，其中該基區包括自該懸臂前表面伸出之尖端。在一實施例中，該通道、該第一側壁及該第二側壁皆係呈錐形，其等在朝該基區方向延伸時逐漸變窄，且其中該基區實質上係與該通道之底表面齊平。在一實施例中，該筆陣列包括至少一個DPN M-exp尖端。

另一實施例提供一種使感測器功能化之方法，其包括：提供一感測元件；提供至少一懸臂，其中該等懸臂包括一前表面、一第一側邊、一第二側邊、及一第一末端(自由端)與一第二末端(非自由端)，且其中該前表面包括(1)至少一置於該第一懸臂側邊之第一側壁及至少一置於與該第一懸臂側邊相對之第二懸臂側邊之第二側壁；(2)至少一置

於該第一與該第二側壁之間的適用於容納流體之通道，其中該通道、該第一側壁、及該第二側壁朝該懸臂自由端延伸，但未到達該自由端；及(3)一具有由該第一邊、該第二邊、及該懸臂自由端亦及該第一側壁、該第二側壁、及該通道界定之邊界之基區，其中該基區包括自該懸臂前表面伸出之尖端；利用包含感測分子之墨水組合物塗佈該尖端；藉由將該等感測分子自該尖端沈積至該感測元件上以形成具有10微米或更小之橫向尺寸的圖案而使該感測元件功能化，其中該圖案中之感測分子係適於檢測樣品中之至少一種分析物。

簡言之，亦提供一種裝置，其包括：一晶片；其中該晶片包括複數個感測元件；其中各感測元件包括複數個置於其上之圖案，其中至少一個圖案具有小於10微米之橫向尺寸，其中至少一個感測元件包括含有第一感測分子之一第一圖案及含有第二感測分子之一第二圖案，且其中該等第一感測分子係不同於該等第二感測分子。

在一實施例中，該晶片包括至少10個感測元件。在一實施例中，該晶片包括至少50個感測元件。在一實施例中，至少一個感測元件包括至少5個圖案。在一實施例中，至少一個感測元件包括至少50個圖案。在一實施例中，至少一個圖案具有1微米或更小之橫向尺寸。在一實施例中，該第一圖案與該第二圖案間距1微米或更少。

在一實施例中，該等感測元件包括微懸臂。在一實施例中，該等感測元件包括奈米懸臂。在一實施例中，該等感

測元件包括振動剛性懸臂。在一實施例中，該等感測元件包括可撓性懸臂。在一實施例中，該等感測元件包括微流體通道。在一實施例中，該等感測元件包括PDMS柱陣列。在一實施例中，該等感測元件包括PDMS迷陣。在一實施例中，至少一個感測陣元件包括預製表面結構，且其中該預製表面結構係任意且非平面。

在一實施例中，該等感測分子包括捕獲分子。在一實施例中，該等感測分子包括蛋白質。在一實施例中，該等感測分子包括核酸。在一實施例中，該感測分子包括抗體或抗原。在一實施例中，該等感測分子係化學吸附或共價鍵結至該等感測元件。

在一實施例中，使至少一個感測元件之至少部份鈍化。

簡言之，亦提供一種裝置，其包括：一感測器晶片；其中該晶片包括複數個感測元件，其包括至少一第一感測元件及一第二感測元件；其中各感測元件包括複數個置於其上之各具有小於10微米之橫向尺寸之圖案，其中各感測元件上之至少一個圖案包括感測分子；且其中該第一感測元件包括至少一種不同於該第二感測元件之感測分子。

在一實施例中，至少一個感測器包括含有一第一感測分子之一第一圖案及含有一第二感測分子之一第二圖案，且其中該第一感測分子係不同於該第二感測分子。

另一實施例提供一種使感測器功能化之方法，其包括：提供一晶片，其中該晶片包括複數個感測元件；提供一包括至少一第一尖端及一第二尖端之筆陣列；利用包含至少

一種第一感測分子之第一墨水組合物塗佈該第一尖端且利用包含至少一種第二感測分子之第二墨水組合物塗佈該第二尖端，其中該第一感測分子係不同於該第二感測分子；藉由同時將該第一墨水組合物及該第二墨水組合物自該等尖端沈積至至少一個感測元件上以形成包含該第一感測分子之一第一圖案及包含該第二感測分子之一第二圖案而使該晶片功能化，其中該第一圖案與該第二圖案各具有10微米或更小之橫向尺寸；且其中該功能化晶片可感測樣品中之至少一種分析物。

另一實施例提供一種使感測器功能化之方法，其包括：提供一晶片，其中該晶片包括複數個感測元件，其包括至少一個第一感測元件及一個第二感測元件；提供包括複數個尖端之筆陣列，其中各尖端係經包含至少一種感測分子之墨水組合物塗佈；藉由將該等墨水組合物自該等尖端沈積至該等感測元件上以在各感測元件上形成複數個圖案而使該晶片功能化；其中該等圖案各具有10微米或更小之橫向尺寸；其中該功能化晶片可感測樣品中之至少兩種不同分析物；且其中該第一感測元件可感測不同於該第二感測元件之分析物。

至少一實施例之至少一優點包括提高製備感測元件時之空間解析度。

至少一實施例之至少一優點係可同時感測多種分析物。

至少一實施例之至少一優點係更靈敏的感測。

至少一實施例之至少一優點係更精確的感測。

【實施方式】

引言

本文所引用的參考文獻係以全文引用的方式併入本文中。

儀器、材料、裝置、附件、及套組可自NanoInk, Inc. (Skokie, IL)獲得。

2010年4月20日申請之優先美國臨時專利申請案第61/326,103號係以全文引用的方式併入本文中。

感測器

微米及奈米機電(MEMS及NEMS)感測器係相關技術中已知。感測器可係物理感測器或化學感測器。感測器可用於(例如)診斷生物疾病。感測器可用於同時檢測多種分析物。

描述感測及相關裝置及方法之技術文獻包括(例如)：(1) Sauran等人，*Anal. Chem.*, 2004, 76, 3194-3198；(2) Dhayal等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 128, 11 (2006), 3716-3721；(3) Dutta等人，*Anal. Chem.*, 2003, 75, 2342-2348；(4) Belaubre等人，*Applied Physics Letters*, 2003, 82, 18, 3122；(5) Yue等人，*Nanoletters*, 2008, 8, 2, 520-524；(6)Lynch等人，*Proteomics*, 2004, 4, 1695-1702。

專利文獻包括(例如)美國專利公開案第2010/0086992號(Himmelhaus等人)及2010/0086735號(Baldwin等人)。

包括奈米微影之直寫微影

直寫微影及奈米微影係相關技術中已知。例如，可將墨

水組合物置於尖端上且可將該墨水組合物自尖端轉移至基板上。可使用沾筆法。可進行奈米級及微米級印刷。以下參考文獻係以全文引用的方式併入本文中：美國專利公開案2010/0048427(基質墨水)；美國專利公開案2009/0143246(基質墨水)；美國專利公開案2010/0040661(幹細胞)；美國專利公開案2008/0105042(二維陣列)；美國專利公開案2009/0325816(二維陣列)；美國專利公開案2008/0309688(視口)；美國專利公開案2009/0205091(調平)；美國專利公開案2009/0023607(儀器)；美國專利公開案2002/0063212(DPN)；美國專利公開案2002/0122873(APN)；美國專利公開案2003/0068446(蛋白質陣列)；美國專利公開案2005/0009206(蛋白質印刷)；美國專利公開案2007/0129321(病毒陣列)；美國專利公開案2008/0269073(核酸陣列)；美國專利公開案2009/0133169(懸臂著墨)；美國專利公開案2008/0242559(蛋白質陣列)；美國臨時申請案61/225,530(水凝膠陣列)；美國臨時申請案61/314,498(水凝膠陣列)；美國臨時申請案61/324,167及2011年4月13日申請之PCT/US2011/032369(改良型筆)；美國專利第7,034,854號(墨池)；WO 2009/132321(聚合物筆微影)；WO 2010/096591；WO 2010/124210；WO 2010/141836；Jang等人，Scanning, 31, (2000), 1-6。

筆陣列

筆陣列係相關技術中已知。參見(例如)美國專利公開案2008/0105042。該筆陣列可係一維陣列或二維陣列。在一

實施例中，該筆陣列包括複數個各包含尖端之懸臂。該筆陣列中之懸臂數量可係(例如)至少4個、至少8個、至少12個、或至少250個。

尖端

懸臂及位於該懸臂末端之尖端係相關技術中已知。可使用實心及非空心尖端。其等可不含孔。其等可係奈米級尖端。其等可係掃描探針顯微鏡尖端，包括原子力顯微鏡尖端。其等可具有(例如)小於100 nm、或小於50 nm、或小於25 nm之尖端半徑。可藉由相關技術中已知之方法削尖及清洗尖端。如相關技術中已知，尖端可經表面處理以改良沈積。參見(例如)美國專利公開案2008/0269073(核酸陣列)；美國專利公開案2003/0068446(蛋白質陣列)；及美國專利公開案2002/0063212(DPN)。可視需要使用等離子清洗。在一實施例中，使用NanoInk M-exp尖端使感測器功能化。

感測器晶片

感測器晶片(包括實驗室晶片(LOC))係相關技術中已知。參見(例如)Yue等人，Nanoletters, 2008, 8, 2, 520-524。在本發明之一實施例中，該等感測器晶片包括複數個感測元件，例如懸臂。可將該等複數個感測元件以陣列形式置於該感測器晶片上。單一感測器晶片上之感測元件的數量可係(例如)至少3個、至少10個、至少50個、或至少100個。例如，圖2、圖3(底部)及圖5各顯示包含至少3個感測器元件之感測器晶片。在一實施例中，該感測器晶片具

有至少一個(例如)20 cm或更小、或10 cm或更小、或5 cm或更小、或2 cm或更小之橫向尺寸。該晶片之尺寸可係(例如)大於1000 cm^2、100 cm^2至1000 cm^2、10 cm^2至100 cm^2、1 cm^2至10 cm^2、或甚至小於1 cm^2。

感測元件

感測元件係相關技術中已知。參見(例如)Dutta等人，Anal. Chem., 2003, 75, 2342-2348；Yue等人，Nanoletters, 2008, 8, 2, 520-524。在一些實施例中，該等感測元件可係(例如)懸臂(無論係微懸臂或奈米懸臂)、薄膜、微流體通道、PDMS柱陣列、PDMS迷陣、或類似物。感測元件可涉及光學感測、電化學感測、及電感測。可使用作為生物反應性結合部份或捕獲劑之基板之感測元件。

在本發明之一實施例中，感測元件包含複數個置於其上之圖案。例如，圖1(底部)及圖4各顯示包含8個點圖案之功能化剛性懸臂。各圖案可包含至少一種可感測樣品中之分析物之分子。在一較佳實施例中，至少一個感測元件可同時感測多種不同的分析物。

感測器元件之表面可係疏水性或親水性。可在使用前清洗感測器元件。例如，可利用等離子清洗法清洗感測元件。可調整清洗時間以提供最佳效果。感測元件可在使用前經表面塗層處理。例如，可使用反應性矽烷塗層。感測器元件可經處理以具有阻止分子及材料吸附(例如，阻止蛋白質吸附)之塗層。

懸臂

微懸臂及奈米懸臂係相關技術中已知。參見(例如)Goeders等人，*Chem. Rev.*, 2008, 108, 522-542；參見美國專利第7,207,206號及7,291,466號。微懸臂可係AFM懸臂。懸臂可係A-型架或跳水板型。懸臂可係振動剛性懸臂(如圖4所示)或可撓性懸臂(如圖5所示)。若需要，可增加或減小懸臂之寬度、長度及形狀，以提高感測性能及可印刷性。微流體通道可存在於該懸臂上，以引導流體流至尖端並作為儲存器。

在一實施例中，可使用無尖端之懸臂。懸臂結構可包含諸如氮化矽、矽、及聚合物質之材料及由其組成。

微流體通道

微流體通道係相關技術中已知。參見(例如)美國專利公開案2005/0130226及美國專利公開案2010/0304501。微流體通道一般具有至少一個小於1 mm之橫向尺寸。基於微流體通道之MEMS裝置係極適用於生物醫學研究，因為其等需要超小的樣品體積、提供快速的反應時間且操作花銷不大。圖6及圖7顯示其上各包含多種不同的感測分子之微流體通道。在一實施例中，微流體通道可同時感測樣品中之多種不同的分析物。

柱陣列

柱陣列包括聚合物、彈性體、及PDMS柱陣列，其係相關技術中已知。參見(例如)美國專利公開案2008/0169059。PDMS柱陣列之製造已描述於Zhao等人，*Sensors and Actuators A* 125:398-404 (2006)中。PDMS柱陣

列已成功地用於生物醫學研究及實驗室晶片裝置。參見(例如)Tanaka等人，*Lab on a chip* 6:230-235 (2006)；Zhao等人，*Sensors and Actuators A*, 125:398-404 (2006)。PDMS柱陣列係包含任意且非平坦表面之預製表面結構。在一實施例中，如圖9及圖10所示，柱陣列(諸如PDMS柱陣列)可經多種感測分子功能化，同時實質上無交叉污染或背景污染。

迷陣

迷宮包括聚合物、彈性體、及PDMS迷陣，其係相關技術中已知且已成功地用於生物醫學研究。參見(例如)Park等人，*Science* 301:188 (2003)。在一實施例中，如圖11及圖12所示，PDMS迷陣可經多種感測分子功能化，同時實質上無交叉污染或背景污染。PDMS迷陣陣列係包含任意且非平坦表面及奇特形狀之預製表面結構。

其他感測元件

可經功能化之其他感測元件包括(但不限於)奈米線、薄膜、光學諧振器、多孔矽、及繞射光柵。在一實施例中，該等功能化感測元件(例如奈米線、薄膜、光學諧振器、多孔矽、及繞射光柵)包含至少兩種不同的置於其上之感測分子，同時實質上無交叉污染或背景污染。在另一實施例中，該等功能化感測元件(例如奈米線、薄膜、光學諧振器、多孔矽、及繞射光柵)可同時感測樣品中之多種不同的分析物。

墨水組合物

墨水組合物係相關技術中已知，其包括彼等適用於本文所述之圖案化法者。其等可包含至少一種圖案化組合物或待經圖案化之材料，例如奈米顆粒或其他奈米結構。該墨水組合物可包含至少一種載劑及至少一種待沈積之感測分子。

該載劑可係(例如)僅包含水或補充有一或多種其他溶劑(較佳可與水混溶)之水的水性載劑系統。可調整該載劑之pH。

待沈積之感測分子可係生物分子。生物分子包括(例如)蛋白質、肽、核酸、DNA、RNA、酶、及類似物。

該墨水組合物可包含至少一種合成聚合物，包括經設計以在進一步反應時產生水凝膠之聚合物(水凝膠前驅物)。

該墨水組合物可包含添加劑，例如界面活性劑。

該墨水組合物可包含利於感測分子自尖端沈積至感測元件之基質組分。基質組分之實例包括(例如)多醣及脂質。參見美國專利公開案2010/0048427；美國專利公開案2009/0143246。

圖案

在本發明之一實施例中，藉由將圖案陣列沈積至感測元件上使其功能化。該等圖案可係任何形狀(例如點、線、圓形、方形或三角形)且可排列成任何更大的圖案(例如離散樣品區域之行列、點陣、網格等)。該等圖案可包含感測分子。一圖案可包含與另一圖案相同或不同的感測分子。

各圖案可包含感測分子之單沈積物。例如，該感測分子可係生物分子，例如核酸(例如寡核苷酸、DNA或RNA)、蛋白質或肽(例如抗體或酶)、配位體(例如抗原、酶基質、受體或受體配位體)、或生物材料之組合或混合物(例如蛋白質或核酸之混合物)。

個別圖案之橫向尺寸(包括點直徑及線寬)可係(例如)約10微米或更小、約1,000 nm或更小、約500 nm或更小、約300 nm或更小、約200 nm或更小，且更特定言之約100 nm或更小。尺寸範圍可係(例如)約1 nm至10微米、約1 nm至約750 nm、約10 nm至約500 nm，及更特定言之約100 nm至約350 nm。可使用約10 nm至約100 nm之較小範圍。

單一感測器上之圖案數量未受特定限制。其可係(例如)至少5個、至少10個、至少50個、至少100個、至少1,000個、甚至至少10,000個。方形排列可係(例如)10×10陣列。以高密度陣列較佳，一般係每平方釐米至少100個、較佳至少1,000個、更佳至少10,000個、及甚至更佳至少100,000個離散元素。明顯地，本文所述之奈米技術可用於形成超高密度奈米陣列，其包含每平方釐米大於一百萬個、大於100,000,000個、及更特定言之甚至大於十億個離散元素之圖案密度。

該奈米陣列上之個別圖案之間的距離可變化且未受特定限制。例如，該等圖案可間距小於1微米、1至10微米、或大於10微米。該距離可係(例如)約300至約1,500微米、或約500至約1,000微米。間隔圖案之間的距離可自圖案的中

心(例如點中心或線中間)測量。

特定位點或沈積物中之感測分子的量係未受限制，但可係(例如)pg或ng等級，包括(例如)約0.1 ng至約100 ng，及更特定言之約1 ng至約50 ng。

感測分子

感測元件上所沈積之感測分子可係相關技術中已知之捕獲分子。如相關技術中已知，可調整及選擇該捕獲分子以與目標分子結合。可實現特異性結合。

捕獲分子之實例包括核酸、蛋白質、肽、抗體及抗原。利用DPN沈積核酸已詳細描述於美國專利公開案2008/0269073中。利用DPN沈積蛋白質已描述於美國專利公開案2008/0242559中。可使用多工捕獲劑系統，其包括多工核酸、蛋白質、肽、抗體及抗原。

在一實施例中，該等感測分子係經改質或具有供共價鍵結或化學吸附至感測元件用之化學結構。該等固定的感測分子可保持其高度特異性識別性質且可捕獲目標分子。

目標分子/樣品

如相關技術中已知，該樣品可包含一或多種目標分子。如相關技術中已知，可調整及選擇該等目標分子以與捕獲分子結合。例如，該捕獲分子可係抗體，而該目標分子可係抗原；該捕獲分子可係受體，而該目標分子可係配位體；且該捕獲分子可係核酸，而該目標分子可係互補性核酸。

沈積

沈積係相關技術中已知，且已詳細描述於(例如)美國專利公開案2002/0063212中。根據本發明之沈積一般包括在微米級或奈米級上將墨水組合物自尖端轉移至基板上。例如，該尖端可相對於該基板移動，或該基板可相對於該尖端移動。可使用接觸方法，其中可使該尖端與基板接觸。

在一實施例中，未進行噴墨印刷。

可沈積毫微微升、皮升、及在某些情況下奈升含量之分子。

該沈積可在該尖端相對於該基板沿橫向尺寸移動時產生，以形成包括曲線或直線之線，或在該尖端相對於該基板在橫向尺寸上靜止時產生，以形成點或圓。

可調整停留時間、移動速率、及沈積速率，以提供所需之線寬或點直徑。

可在相同位置重複印刷。

可調整印刷期間之相對濕度，以改善印刷。例如，可使用大於50%或大於60%之相對濕度進行印刷。

鈍化

可處理感測元件以使其等在表面上包含感測分子及鈍化劑。例如，在利用感測分子使該等感測元件圖案化後，可使其等鈍化。在一鈍化實施例中，可利用鈍化劑處理該等感測元件之未經圖案化之區域，以降低未經圖案化之區域在進一步處理期間之反應性。可因多種原因進行鈍化，包括(例如)提高圖案化感測分子之選擇性，或減少感測元件與目標分子之間的非特異性結合。可藉由將圖案化感測元

件浸入溶液中進行鈍化，其中該溶液含有諸如烷硫醇之鈍化劑，其選擇性吸附至感測元件(例如金)之未經圖案化之區域。因此，該鈍化劑可包含一個供化學吸附或共價鍵結至未經圖案化之區域用之反應性官能基，但不含有其他官能基。例如，該鈍化劑可包含長鏈烷基，其在吸附時將通常對目標分子無反應性之甲基曝露於表面。在一實施例中，該鈍化可使感測元件之其餘部份呈疏水性。例如，可將已經感測分子圖案化之金感測元件浸入1-十八硫醇(ODT，1 mM)之乙醇溶液中達1分鐘。此步驟將疏水性單層塗佈在未經圖案化之金表面上，使其對非特異性吸附目標分子鈍化。

在另一鈍化實施例中，首先利用鈍化劑使該等感測元件鈍化，然後利用感測分子進行圖案化。換言之，可使感測元件先鈍化，然後進行圖案化。例如，可利用可與寡核苷酸及其他核酸結合之鈍化劑(例如抗吸附水凝膠)處理基板。可使用微陣列技術領域中已知之鈍化劑。

感測

捕獲分子與目標分子之結合可提供感測元件之可檢測變化，例如應力、諧振、及/或偏移。該等感測分子亦可直接或間接產生可檢測信號，例如可由已知研究裝置檢測之螢光及光致發光信號。

應用

就其他用途而言，若需要，可將功能化感測元件儲存於較高的相對濕度中，以維持該等位點(包括蛋白質)之水合

態。

應用包括(例如)疾病篩選、點突變分析、血糖監測、診斷、組織工程、亞細胞特徵之詢問、用於實驗室晶片、基礎研究、及化學與生物戰劑檢測。其他應用係描述於本文所述之參考文獻中。

可分析病毒。可分析包括幹細胞之細胞。可分析抗體及抗原。可實現阿克靈敏度。

其他實施例係提供於以下非限制性操作實例中。

實例

材料及方法

1. 使用來自NanoInk, Inc. (Skokie, IL)之儀器、裝置及方法，其包括：NLP 2000系統；DPN®筆陣列：M型；DPN®筆陣列：E型；DPN®墨池陣列：M-12MW型；DPN®基板：二氧化矽。

2. 墨水與墨池：

根據用於印刷蛋白質墨水之步驟製備墨水及墨池。將AlexaFluor標記墨水與蛋白質墨水混合。

基板：

懸臂係疏水性以確保實現一致的點尺寸。在200 mtorr下及介質上，於氧等離子清洗器中處理懸臂20秒。將縮水甘油氧基丙基三甲氧基矽烷(GTMO)蒸發至懸臂之下側。在80℃下保持2小時，且在100℃及無GTMO下過夜。

3. 墨水購買：

N-蛋白質及其共軛物係購自Invitrogen：正常山羊目錄

號10200 5 ml 5 mg/ml；正常小鼠IgG目錄號10400C 5 ml；正常兔IgG目錄號10500C 5 ml；驢抗綿羊IgG(H+L)Alexa Fluor® 350目錄號A21097 0.5 ml *2 mg/mL*；雞抗山羊IgG(H+L)Alexa Fluor® 488目錄號A21467 0.5 ml *2 mg/mL*；驢抗小鼠IgG(H+L)Alexa Fluor® 546目錄號A10036 0.5 ml *2 mg/mL*；雞抗兔IgG(H+L)Alexa Fluor® 647目錄號A21443 0.5 ml *2 mg/mL*。

4. 墨水製備

將此等蛋白質分成不同部份。將稍後使用者真空密封並置於-80℃之冷凍器中。用1×PBS緩衝液將立即使用之正常蛋白質溶液稀釋至2.5 mg/ml。在反應前將共軛IgG蛋白質稀釋20倍或500倍。

為進行印刷，該蛋白質係以5:3之比例與蛋白質墨水溶液組合。然後用移液管將0.3 μl轉移至M型墨池中，以使3個儲存器填充每種蛋白質。

5. 尖端

NanoInk M-EXP尖端係用於此實驗中並在使用前於200 mtorr下經氧等離子清洗20秒。

6. 基板：

切割矽晶圓並用金剛石劃線器標記粗特徵。藉由在超純丙酮中超音波處理20分鐘，然後在超純異丙醇中超音波處理20分鐘，充分清洗個別Si晶片。然後將該等晶片置於含有縮水甘油氧基丙基三甲氧基矽烷(GPTMS)之玻璃皮氏培養皿中。藉由注射器將該GPTMS自玻璃皮氏培養皿中之離

心管置於若干封蓋中。將該覆蓋物置於皮氏培養皿上，且然後在100℃之烘箱中放置2小時，以使GPTMS蒸發至基板上。然後移除GPTMS並將該等基板再插入80℃之烘箱中過夜。此有助於確保該基板之疏水性適於印刷極性墨水，且蛋白質將可永久地結合至環氧基表面。

7. 印刷：

蛋白質墨水係在多種不同的濕度條件下印刷。最常用的濕度係50%。在高濕度下印刷具有良好一致性之極大點，且在低濕度下印刷較小點。

可在印刷前使墨水滲出。對於較大的6微米點而言，4個滲出點通常足以印刷另3至10個可重複點。對於較小的1至2微米點而言，需要8至10個滲出點以印刷10至20個特徵。

為印刷互相接近之不同蛋白質，使用先進的圖案序列，其將使第一尖端定位於基板上並移動之後的尖端以沈積極接近於第一點之特徵。使用若干不同的印刷間距：11微米、16.5微米、及33微米。

為確保各點印刷所施加的壓力相同並形成良好的圓點，可將寫入尖端定位於待印刷之懸臂上方之25微米處。然後，將平臺上移20微米並檢查印刷。每次將平臺上移1微米，直至印刷單個均勻點。

若不同的墨水具有較小的點尺寸(由於不同的螢光團)，則可在完全相同處再塗墨以得到較大點。

可在成像前使樣品保持水合態。

8. 反應：

在印刷後，將基板與墨水置於潮濕容器(70%至100%濕度)中並使其在室溫下反應3小時。此使蛋白質結合至表面。

然後用milli Q水沖洗該基板，接著與PBS及0.1% Tween 20之混合物一起震盪。

然後將一大滴酪蛋白溶液置於反應區域上作為阻斷劑，並使其結合至印刷特徵間的未反應之環氧基。使其在高濕度下反應1小時。再如上所述沖洗該基板。

將三種共軛抗體稀釋至100 μg/ml並一起混合成單一溶液。將此溶液以一大液滴置於反應區域上並使其在高濕度下反應1小時。

最後一次沖洗該基板並在螢光顯微鏡下觀察。

操作實例1

圖1及圖4顯示根據一實施例功能化之剛性懸臂。明視場影像顯示將螢光標記IgG之6微米點印刷至市售振動剛性懸臂上。印刷點之尺寸顯示可針對特定目的印刷極小懸臂(Prime Probes TMP-50；彈簧常數k=25-75 N/m)。

操作實例2

圖2及圖5顯示印刷於具有不同彈簧常數之可撓性懸臂之習知懸臂陣列上之四種不同的螢光標記蛋白質的螢光影像。藍色背景係源於自背景之350波長通道散射。

操作實例3

圖6及圖7顯示適用於實驗室晶片裝置之功能化微流體通道。包括四種不同蛋白質之點狀圖案可來自圖案陣列或任

意地沈積於微流體通道內。圖8顯示將圖案印刷於市售微流體系統上，其說明根據本發明之方法之能力。

操作實例4

圖9及圖10顯示利用DPN® M-exp尖端功能化之PDMS柱陣列。該具有任意且非平坦表面之PDMS柱陣列係藉由將均勻的蛋白質墨水滴沈積至PDMS柱上以形成10微米點陣列而功能化。該功能化PDMS柱陣列實質上無交叉污染或背景污染。

操作實例5

圖11及圖12顯示根據本發明功能化之PDMS迷陣。該PDMS迷陣不僅具有任意且非平坦表面，亦具有奇特形狀。但是，該功能化PDMS迷陣實質上無交叉污染或背景污染。

其他尖端實施例

一些尖端實施例特別適用於製備感測器及感測元件。參見(例如)2011年4月13日申請之美國臨時申請案61/324,167及PCT/US2011/032369。例如，本文所揭示之其他實施例係關於(例如)一種包括至少一懸臂之裝置，該懸臂包括一前表面、一第一側邊、一第二側邊、及一第一末端(自由端)與一第二末端(非自由端)。該前表面可包括至少一置於該第一懸臂側邊之第一側壁及至少一置於與該第一懸臂側邊相對之第二懸臂側邊之第二側壁、至少一置於該第一與該第二側壁間之適用於容納流體之通道(其中該通道、該第一側壁、該第二側壁朝該懸臂自由端延伸，但未到達該

自由端)、及一具有由該第一邊、該第二邊、及該懸臂自由端亦及該第一側壁、該第二側壁、及該通道界定之邊界之基區。該基區可包括自該懸臂前表面伸出之尖端。流體墨水可儲存於該通道內且可流向該基區至尖端上，並自該尖端沈積至基板上。雖然不受理論限制，但在印刷進行時，該流體墨水顯示離開側壁區，進入該通道及/或該基區。在至少一些實施例中，表面張力可使流體自該通道流向該基區。可製備感測器及感測元件。

在一實施例中，該通道係呈錐形且具有朝該基區逐漸變窄的寬度。該等側壁亦可呈錐形，移至自由端及基區時變得更窄。雖然不受理論限制，但該基區可經組態以藉由(例如)該基區內之流體與該通道內之流體間的表面張力差異自該通道吸取流體。該基區實質上可與該通道之底表面齊平。

在一些實施例中，該第一側邊及該第二側邊並不平行，且該懸臂在接近自由端時變窄。

另一實施例包括一種方法，其包括：將至少一種墨水裝載至包括文中所述之複數個懸臂且各懸臂上包括至少一尖端之裝置上；將該墨水自該等複數個懸臂及尖端沈積至基板上，其中至少80%、或至少90%、或至少95%的尖端顯示將該墨水成功地沈積至該基板上。該方法可用於嘗試圖案化1,000個以上之特徵，且可成功地圖案化80%以上、或90%以上、或95%以上的特徵。該基板可係本文所述之感測器或感測元件。

在另一態樣中，一系統可經組態以遞送流體，以形成微觀或奈米級圖案，該系統包括至少一微樑陣列、及一經組態以控制該微樑陣列之移動之控制裝置。各微樑可包括一末端部份、自該末端部份之基區伸出之一尖端、沿該微樑且以流體方式與該基區連接之一通道，其中該通道具有側壁，且其中該基區係自該側壁之外表面凹陷且延伸至該末端部份之至少一側。

在一實施例中，該基區延伸至該末端部份之三個邊。該基區可藉由完全地遮蓋該末端部份而形成。

在一實施例中，該通道係呈錐形且具有朝該基區逐漸變窄的寬度。該基區可經組態以藉由該基區內之流體與該通道內之流體間的表面張力差異自該通道吸取流體。該基區可具有該通道之擴大部份，且該擴大部份之至少一側面無側壁。

該基區可具有實質上與該通道之底面齊平之側面。該尖端可與該基區形成一體。

在另一態樣中，提供一種在一表面上印刷微觀或奈米級圖案之方法。該方法包括將流體自懸臂之通道沈積至該懸臂之末端部份處之表面上。該末端部份包括其上具有尖端之基區，且其中該基區至少一側無邊界或具有實質上低於該通道之側壁的側壁。

該沈積可包括藉由該基區內之流體與該通道內之流體間的表面張力差異，將流體自該通道吸至該基區。該方法可進一步包括相對於表面移動該懸臂之末端部份，以使該流

體自該懸臂之末端部份遞送至該表面。

該流體可在該表面上形成寬度約15 nm至約100微米，或約1微米至約100微米(例如約1微米至約15微米之寬度)之特徵。沈積時，可使該懸臂接觸該表面。

在另一態樣中，提供一種製造微懸臂之方法。該方法包括提供具有末端部份之細長樑；在該末端部份形成尖端；沿該樑施加具有錐形通道區域之遮罩，其中該通道之遮罩部份具有實質上包圍該末端部份之擴大部份；及蝕刻該細長樑以形成錐形區域及對應於該擴大部份之基區，其中該基區完全貫穿該末端部份之至少一側。

在另一態樣中，提供一種包含一懸臂之裝置，該懸臂包括一通道、包夾該通道之兩側壁區域、置於該懸臂之自由端部份之尖端、及圍包該尖端之加寬通道區域。該加寬通道區域完全貫穿該自由端部份之至少一側。

一實施例提供一種方法，其包括：提供一種根據文中所述實施例之裝置；將墨水置於該裝置之通道內及該尖端上；及使該墨水自該尖端沈積至基板上。

另一實施例提供適於將墨水印刷於基板上且包括本文所述之裝置之儀器。

另一實施例提供一種包括本文所述之裝置之套組。另一實施例提供該套組，其進一步包含本文所述之裝置之使用說明書。另一實施例提供該套組，其進一步用於供本文所述之裝置使用之墨水。

另一實施例提供一種方法，其包括：將至少一種墨水裝

載至包括複數個懸臂且各懸臂上包括至少一尖端之裝置上；將該墨水自該等複數個懸臂及尖端沈積至基板上，其中至少80%的尖端顯示將墨水成功地沈積至基板上。在另一實施例中，至少90%的尖端顯示將墨水成功地沈積至基板上。在另一實施例中，該方法係用於圖案化1,000個以上之特徵，且成功地圖案化80%以上的特徵。在另一實施例中，該方法係用於圖案化1,000個以上之特徵，且成功地圖案化90%以上的特徵。在另一實施例中，該方法係用於圖案化1,000個以上之特徵，且成功地圖案化95%以上的特徵。

在另一實施例中，提供一種裝置，其包括：具有第一表面及第二表面之細長懸臂，其中該懸臂包括：置於該懸臂之末端部份之至少一尖端；位於該第一表面上之凹陷區域，其中該凹陷區域包含：沿該懸臂之長度方向之一第一細長部份；及圍繞該尖端之一第二擴大部份。

一重要實施例係一種文中所述之方法及裝置於製造感測器及感測元件之用途。

至少一實施例之至少一優點包括改良的沈積，其包括(例如)改良的沈積一致性、均勻性、及/或速度。至少一實施例之另一優點包括印刷期間需較少的墨水補充。

a. 引言

2010年4月14日申請之美國臨時專利申請案第61/324,167號係以全文引用的方式併入本文中。

本文所引用之參考文獻可有助於理解及/或實施本文所

揭示之實施例。與印刷、製造方法、及/或流體流動有關之先前技術參考文獻之實例包括美國專利第6,642,129號、6,635,311號、6,827,979號、7,034,854號、及2005/0235869號，其等描述基本沾筆印刷法及製造方法與流體流動之相關技術。亦參見(例如)美國專利公開案2008/0105042、2009/0023607、2009/0133169、2010/0071098。其他實例包括美國專利第7,610,943號及美國專利公開案2003/0166263、2007/0178014、及2009/0104709。其他實例包括美國專利第7,690,325號及第7,008,769號。亦可參見美國專利第7,081,624、7,217,396及7,351,303號。亦參見美國專利公開案第2003/0148539號及第2002/0094304號。

其他實例包括頒予Albrecht等人之美國專利第5,221,415號及第5,399,232號及題目為「Microfabrication of Cantilever Styli for the AFM」, J. Vac. Sci. Technol. A8 (4) 7月/8月1990之文章，其揭示一種製造被動式AFM懸臂之方法。

微製造一般係描述於M. J. Madou, Fundamentals of Microfabriation, The Science of Miniaturization中。

亦參見購自NanoInk, Inc. (Skokie, IL)之市售印刷筆及筆陣列產品、及印刷儀器、及其他相關附件。

本文所揭示之實施例可關於將毫微微升及阿升體積範圍內之流體「墨水」更一致及可控地沈積於固體表面上。在某些實施例中，具有微流體通道之原子力顯微鏡(AFM)懸臂之新穎設計可改良控制量之化學及生物流體之奈米級上

的一致遞送。與習知的懸臂設計不同，根據一實施例之懸臂可製造成具有一凹陷通道，以保留流體並將其引至該懸臂遠端處的尖端。凹陷區域及/或該凹陷與懸臂邊緣間的區域可朝該尖端漸縮。該等錐形可使此等表面上之流體因表面張力而移向該尖端。利用該設計，流體可自行移向該尖端並可使墨水自該尖端一致地流向固體基板。形成該通道之側壁亦可呈錐形，接近該尖端時變得更窄。

b. 微樑及懸臂

懸臂及微樑係相關技術中已知，包括用於印刷墨水及使表面成像並對表面進行操作。例如，已知「跳水板」懸臂及「A型架」懸臂。該懸臂之細長側可係平行或呈錐形。該懸臂可包括位於該懸臂之結合端處的間隙部份。該等懸臂可視需要在自由端處包括尖端。懸臂可適用於主動或被動印刷。啟動方法包括熱及靜電法。懸臂可形成懸臂陣列(包括一維及二維陣列)之部份。

典型的微觀或奈米級印刷裝置或系統使用一或多個與習知沾筆相關之細長元件沈積流體。該等細長元件可呈微樑(例如懸臂)形式。懸臂通常具有一固定至基板之末端及另一自由末端。該等懸臂可利用已知技術(例如MEMS微製造技術)製得。參見(例如)引言中所述之參考文獻。該等懸臂及尖端可包括無機材料，例如氮化矽、二氧化矽、或任何其他適宜的半導體材料或用於半導體工業之材料。該等懸臂及尖端亦可包括較軟的有機材料，如聚合物及彈性體，例如聚矽氧聚合物。

在本文所述之DPN應用中，懸臂表面作為儲存及遞送墨水至探針之儲池。著墨方法可包括將懸臂浸入含有墨水之微流體通道或儲器(例如，墨池)中。通常，墨水以流體薄膜形式覆蓋懸臂表面。圖13顯示習知懸臂100之陣列之頂視平面圖，該等懸臂之表面上形成液滴。圖13A顯示不含墨水之懸臂陣列。圖13B及13C顯示其上具有墨水之懸臂。該等墨水可在不與探針連通之該懸臂之中心形成液滴(其熱動力安定性強於流體薄膜)。特定言之，參見圖13C。在某些情況下，可因此等懸臂形成不令人滿意之印刷圖案。在一些實施例中，流體在懸臂上之活動可導致不一致印刷。

該懸臂或微樑可包括一前表面、一後表面、一第一側邊、一第二側邊、一第一末端及一第二末端。該前表面可(例如)包括尖端。該後表面可(例如)不含尖端。該第一側邊及第二側邊可呈細長型。該第一末端可係自由端。該第二末端可與基底相毗連或係非自由端。一基區可與該第一末端或自由端相毗連。該基區可包含尖端。

若需要，可在各懸臂上佈置多於一個尖端。

在一實施例中，該懸臂之前表面係親水性。水滴可形成(例如)小於50度、或小於40度、或小於30度之接觸角。該懸臂製造之後，可直接使用該懸臂，而無需另外處理以調整表面親水性。因此，在一實施例中，該懸臂之前表面未經處理來改變親水性或疏水性。或者，可處理該懸臂之整個懸臂前表面或前表面之選定部份。

如需要，該等尖端可經表面改質以改良印刷。例如，可使該尖端之表面之親水性更強。可使尖端變尖銳。

在一實施例中，利用可使表面之吸附性鈍化之化合物(例如親水性化合物，例如包含伸烷氧基或伸乙氧基單元之化合物(例如PEG)，其形成生物相容性及親水性表面層)處理該懸臂之表面。此表面處理之一優點為(例如)抑制蛋白質吸收，且由此減少蛋白質自尖端輸送至表面所需之活化能。在缺少此表面處理時，包含蛋白質之墨水在某些情況下可能不會潤濕未經處理之懸臂。

圖14A係習知懸臂或微樑210之透視圖，其包括具有呈井形式之基區214之末端部份212。尖端216係位於該基區中。該末端部份212可係該懸臂之自由端。圖14A左側之相對末端可係該懸臂之固定端。

c. 通道及基區

通道一般係於微流體及MEMS技術中已知。通道可用於儲存流體亦及輸送流體。通道可由側壁(包括相對的側壁)及底面形成，且若需要，亦可經封閉。該通道之一端可進一步包含壁。通道之一端亦可通向較大區域且不被壁包圍。例如，通道可通向本文所述之基區，以使墨水可以流體方式與該基區相通並自該通道流入該基區中。

在一實施例中，如圖14B中所示，懸臂220具有錐形凹槽(稱為通道221)，其可自該懸臂之中間或自第二固定末端部份延伸至第一自由末端部份222。由於通道221之微腔作用及其錐形形態，因此墨水可容持在凹陷區域中且可藉由表

面張力驅迫至錐形末端。因此，墨水可自行向末端部份222推進並進入基區224，以自尖端226沈積。因此，可實現自該探針至基板表面之更一致的墨水沈積。此外，通道221允許儲存較大量的墨水。因此，在需要補充墨水之前可沈積較大的區域。

圖14C

在圖14C所示之實施例中，懸臂230包括自懸臂前表面233凹陷之錐形通道231。通道231係呈錐形且具有朝該基區逐漸變窄的寬度。

在圖14C中，前表面233可具有四個邊，且可包括兩個側壁區域235a及235b。基區234係位於末端部份232。基區234具有自該基區之前表面伸出之尖端236。在此實施例中，側壁區域235a、235b未延伸至基區234中。因此，與圖14A及14B中所示之結構不同，尖端236未被側壁包圍，且基區234貫穿末端部份232，此使得該基區234之底面實質上與通道231之底面齊平。

在圖14C所示之實施例中，基區234係經組態以藉由基區234內之流體與通道231內之流體間的表面張力差異自通道231吸取流體(墨水)。特定言之，由於該基區實質上無邊界，因此在環繞尖端236的基區234中可形成較大的液滴。較大的液滴趨於藉由表面張力差異自表面積較小之通道231吸取流體。

一實施例圖14D係圖14C所示之懸臂230之側視圖。懸臂230可分為儲存部份230a及末端部份232。尖端236係自基

區234(其不具有如通道區域之側壁)之底面伸出。該基區234可由通道之側壁、通道、及末端部份232之三個邊界定，但在該三個邊處實質上無邊界。

在一圖14E所示之實施例中，懸臂240具有含側壁244b之基區244，該側壁244b之高度係小於該通道之側壁245b。該基區可完全貫穿其他兩個不具有側壁之邊緣。或者，該基區244可視需要在末端部份之三個所有邊處具有側壁。

在不具有邊界或側壁，或具有低於通道側壁之側壁時，該基區可對其中所容持之液滴具有較少的限制。因此，基區234、244上可形成較大的液滴。該等較大的液滴可具有小於通道內流體之表面張力，且可藉由表面張力差異將該流體自該通道引至基區中。因此，環繞尖端之該基區中之液滴可有效地對該通道內之流體提供吸力。

圖14B及14C中所示之懸臂設計之實施例可完成短及長規模之印刷(可印刷較大數量之特徵之延伸印刷)。

d. 懸臂之尺寸及其他參數

熟悉此項技術者可根據應用改變尺寸。例如，可根據懸臂是A型架還是跳水板型調整尺寸。亦可在設計懸臂時考慮墨水之類型。例如，可考慮墨水之黏度。例如，DNA墨水可非常黏。可使用具有較高剛度及彈簧常數之A型架懸臂。

在一實施例中，例如，該懸臂前表面之面積可小於約10,000平方微米。在另一實施例中，該懸臂前表面之面積可小於約2,700平方微米。

在一實施例中，該等側壁(第一及第二側壁)可具有至少約200 nm之高度。在另一實施例中，該等側壁(第一及第二側壁)可具有至少約400 nm之高度。該第一及第二側壁之高度可係相同。

在一實施例中，該第一及第二側壁可具有最大寬度及最小寬度，且該最大寬度可大於該最小寬度，以使該等側壁呈錐形。例如，該側壁可具有約3微米至約20微米、或約5微米至約15微米之最大寬度。該側壁可具有約1微米至約10微米、或約2微米至約8微米之最小寬度。最大與最小側壁寬度之差異可係(例如)約3微米至約10微米。

在一實施例中，該通道可具有約10微米至約200微米、或約50微米至約175微米、或約75微米至約160微米之長度。在一實施例中，該長度可係約90微米至約130微米。

在一實施例中，該通道可具有約50微米或更小、或約35微米或更小、或約25微米或更小之最大寬度。該範圍可係(例如)約10微米至約50微米、或約20微米至30微米。此最大寬度可在懸臂之後端。該寬度可沿該通道朝自由端及基區向下移動時變窄。

在一實施例中，該通道可具有約3至25微米、或約5至10微米、或約6微米之最小寬度。此最小寬度之區域可作為基區之邊界。

在一實施例中，該最大及最小通道寬度之差異可係(例如)約5微米至約50微米、或約10微米至約30微米、或約15微米至約25微米。

在一實施例中，該通道之最小寬度係在該通道與該基區之間的邊界處，即「喉部」(或第一通道末端)；而其最大寬度係在接近懸臂之非自由端之相對末端處，即「尾部」(或第二通道末端)。該尾部(或第二通道末端)之寬度可係(例如)約5至100微米、或約15至75微米、或約25至50微米。該喉部(或第一通道末端)之寬度可係(例如)約1至25微米、或約2至15微米、或約3至9微米。該喉部與尖端之間的距離可係(例如)約1至25微米、或約2至11微米。

該側壁之外邊緣亦可以相對於懸臂垂直橫切面的第一角度為特徵，且該側壁之內邊緣可以第二角度為特徵，其中該第一角度大於該第二角度。例如，該第一角度可比該第二角度大約1至20度、或約3至約10度。此可提供錐縮效果。

該懸臂之寬度可係(例如)約10微米至約100微米、或約20微米至約75微米、或約10微米至約30微米、或約15微米至約25微米。

尖端高度及尖端半徑可係相關技術(包括AFM成像及使用AFM及類似尖端將墨水自尖端轉移至表面上之技術)中之已知值。例如，尖端高度可係約20微米或更小、或約10微米或更小、或約5微米或更小。尖端半徑可係(例如)約50 nm或更小、或約25 nm或更小。尖端半徑可係(例如)約15 nm。可製造及使用奈米級尖端。

對於多個懸臂之陣列而言，亦可如相關技術中已知般調整懸臂尖端的間距。間距可係(例如)約50微米至約150微

米、或約60微米至約110微米。

在一實施例中，該第一側壁、第二側壁、及該通道皆係呈錐形，朝自由端移動時變得更窄，且該第一及第二側壁變窄至少4微米，且該通道變窄至少15微米。

在一實施例中，該懸臂包含氮化矽。該懸臂之厚度可係(例如)約1,000 nm或更小、或約800 nm或更小、或約600 nm或更小、或約400 nm或更小。

亦可調整該懸臂之彈簧常數。實例包括約0.1 N/m至約10 N/m、或約0.3 N/m至約0.7 N/m。在一實施例中，該彈簧常數係0.6 N/m。

e. 墨水

可使墨水適用於裝載、流動、沈積、及用於本文所述之懸臂及微樑。例如，可調整墨水黏度。可調整固體及流體之濃度。可調整表面張力。若需要，可使用界面活性劑。可使用添加劑及乾燥劑。可使用水性及非水性墨水，且可調整混合溶劑系統之溶劑比例。

包含一或多種生物部份之墨水尤爲受關注。例如，可使用蛋白質、核酸、脂質、及類似物。

亦可調整墨水，以將該墨水引至懸臂上並用於墨池，以將墨水引導至所需之裝載位置。

f. 製造方法

微製造方法係描述於引言中所述之各個參考文獻中。

在一較佳實施例中，可使用具有用於形成通道之整合式三角形流體通道部份及用於形成基區之連接式方形部份之

削尖遮罩，以削尖尖端。使氮化物圖案化之懸臂遮罩並非初始遮罩(M-ED)，而係較窄的M型遮罩。此遮罩具有較窄的側邊區域，其作用係使該等區域上的墨水朝尖端方向集中。此兩遮罩組合改良墨水利用並形成更均勻的墨水圖案。

用於製造懸臂220、230之遮罩之頂視平面圖分別顯示於圖15A及15B(亦分別參見圖15C及15D)中。在圖15A中，其顯示基區之方形遮罩部份324係小於末端部份322。因此，之後所形成的基區係被側壁圍繞。在圖15B中，其顯示方形遮罩部份334係大於整個末端部份332。因此，所形成的基區234實質上不具有邊界。在圖15B中，基區234之遮罩部份334可係通道231之遮罩部份331之擴大延伸。此外，圖15B及15D之遮罩提供實質上呈錐形之側壁(與圖15A及15C不同)。

可藉由與Albrecht等人(Albrecht等人, Microfabrication of cantilever styli for the atomic force microscope. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films* 1990; 8:3386-3396)所描述者類似之方法，製造具有整合式錐狀尖端之氮化矽懸臂。在結晶蝕刻錐狀凹坑並自矽晶圓移除遮罩層後，形成氧化物層。然後，對該氧化物進行圖案化處理，以形成包括錐狀凹坑及相鄰三角形區域之區域。此氧化物層可用於削尖該尖端，及/或另控制該凹坑之頂點半徑及形狀(Akamine, Low temperature thermal oxidation sharpening of microcast tips. *J Vac Sci Technol B*

1992; 10:2307-2310)。雖然不受理論限制，但該氧化物層之壓縮應力可使該氧化物沿與表面垂直之方向擴展。在接近該錐狀凹坑之底部處，此擴展可因鄰近相對面而受阻。此可導致橫截面形態自V形變成尖頭狀，並減小頂點之曲率半徑。

該氧化物層亦可用於形成之後形成的氮化矽懸臂之通道之模具。已進行之尖端製造步驟可由此經改良，以在懸臂上形成敞開通道。用於流體輸送之敞開通道係用於由NanoInk, Inc. (Skokie, IL)開發及銷售之墨池產品。

在一些其他實施例中，凹陷基底部份可在一個、兩個或三個邊上具有側壁。該等側壁可低於該通道之側壁區域。

7. 印刷方法

為在大範圍上快速製造數百萬個特徵，DPN印刷可使用具有高密度1D及2D筆陣列之MEMS裝置。此等MEMS裝置可顯著擴展DPN平行印刷多種材料之能力，但同時要求陣列內之各筆之優異性能。

奈米微影如今所面臨之一挑戰係具有高產量、再現性及低成本之奈米級圖案。

可利用本文所揭示之系統於固體基板上實現再現性高密度化學及生物圖案。該等圖案可用於與奈米及生物技術相關之研究及商業應用，例如點樣高密度蛋白質及核酸；DNA奈米及微米陣列；製造實驗室晶片感測器、積體電路及MEMS。

提供一種在表面上印刷微米或奈米級圖案之方法。該方

法包括將流體自上述懸臂中之通道沈積至該懸臂之末端部份處之表面上。該末端部份包括其上具有尖端之基區，且其中該基區至少在一側無邊界或具有實質上低於該通道之側壁之側壁。該沈積包括藉由該基區內之流體與該通道內之流體間的表面張力差異，將該流體自該通道吸引至基區。藉由相對於表面移動該懸臂之末端部份，可將該流體自該懸臂之末端部份遞送至不同位置處之表面。

所形成之圖案可具有寬度為約15 nm至約100微米、或約100 nm至約50微米、或約1微米至約25微米(例如約1微米至約15微米)之特徵。該懸臂之末端部份(特定言之該尖端)可在沈積製程期間與表面接觸。特徵之橫向尺寸(例如，直徑或線寬)可係1微米或更小。

本文所揭示之實施例提高DPN用於製造高-及生物晶片或MEMS裝置之印刷能力(針對任何流體墨水DPN印刷，但不限於生物或MEMS)。使用具有微流體通道之懸臂可提高產品品質並增加產量。

可提供包含本文所述之裝置之套組。該等套組亦可包含至少一種墨水、至少一個基板、至少一個墨池、一或多個其他附件、及/或至少一張套組之使用說明書。

亦可製造使用本文所述之裝置之儀器。例如，印刷儀器可自NanoInk, Inc. (Skokie, IL)獲得，其包括DPN 5000或NLP 2000儀器。參見(例如)描述奈米微影儀器之美國專利公開案2009/0023607(NanoInk, Inc)。

【圖式簡單說明】

圖1係顯示採用NanoInk M-exp型尖端將螢光標記IgG之6微米點印刷至市售AFM懸臂上之明視場活動影像(頂部)。該懸臂上之印刷域之螢光影像(底部)。

圖2顯示印刷於具有不同彈簧常數之習知懸臂陣列上之四種不同的螢光標記蛋白質。

圖3顯示用於製造感測器之剛性懸臂及NanoInk M-exp型尖端(頂部)，及根據本發明之一實施例之可撓性懸臂(底部)。

圖4顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於剛性懸臂上。

圖5顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於可撓性懸臂上。

圖6顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該等感測器係製造於微流體通道中。

圖7顯示一根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於微流體通道中。

圖8顯示市售微流體系統上之印刷。

圖9顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於10微米PDMS柱陣列上；及用於使該生物感測器功能化之NanoInk M-exp尖端。

圖10顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於10微米PDMS柱陣列上；及非功能化PDMS柱陣列。

圖11顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，

其中該感測器係製造於PDMS迷陣上。

圖12顯示根據本發明之一實施例之功能化生物感測器，其中該感測器係製造於PDMS迷陣上。

圖13A係已知懸臂100之頂視平面圖。此處所示之懸臂可自NanoInk (Skokie, IL)獲得。該等懸臂形成線性懸臂陣列之部份，其中沈積係設計成自該懸臂之尖端至基板上。

圖13B係已知懸臂100在其正常操作期間之頂視平面圖，其包括置於該懸臂上以沈積至基板上之墨水。

圖13C係已知懸臂100之頂視平面圖，其具有在其表面上形成且自尖端離開之液滴，其中將發生自該尖端至基板之沈積。

圖14A係已知懸臂210之透視圖，其具有位於該懸臂之末端部份212之凹陷區域214，其中該凹陷區域214圍繞該尖端216。

圖14B係具有第一凹陷區域(通道)221及第二凹陷區域224之懸臂220之透視圖。

圖14C係根據一實施例之懸臂230之透視圖。凹陷區域之第一細長部份(通道)231係呈錐形。側壁235a、235b之上表面亦係呈錐形。

圖14D係圖2C所示之一實施例中之懸臂230之側視圖。

圖14E係針對一實施例之懸臂240之側視圖，該懸臂具有通道之側壁245b及凹陷區域之第二擴大部份244之側壁244b。該側壁244b之高度係低於側壁245b。

圖15A顯示用於製造懸臂結構之多重遮罩(以不同顏色顯

示)之圖示。

圖15B顯示用於製造根據本文所揭示之實施例之懸臂結構之多重遮罩(以不同顏色顯示)的圖示。

圖15C係圖3A中所示之遮罩之示意圖。側壁之上表面350a、350b各具有實質上平行之邊緣(如101度角所指示),即,各上表面之寬度沿該通道之長度係實質上恆定(在兩端顯示為12 μm及11 μm)。

圖15D係圖3B中所示之遮罩之示意圖。通道331之側壁之上表面360a、360b各呈錐狀,其寬度在朝末端部份之方向上縮小約50%(自9 μm至4 μm)。上表面360b之內邊緣與該通道之末端邊緣間的角度(101度)係小於外邊緣與該通道之末端邊緣間的角度。

【主要元件符號說明】

100	懸臂
210	懸臂
212	懸臂末端部份
214	凹陷區域
216	尖端
220	懸臂
221	第一凹陷區域
222	自由末端部份
224	第二凹陷區域
226	尖端
230	懸臂

230a	儲存部份
231	通道
232	末端部份
233	懸臂前表面
234	基區
235a	側壁
235b	側壁
236	尖端
240	懸臂
244	基區
244b	側壁
245b	側壁
322	末端部份
324	遮罩部份
331	遮罩部份
332	末端部份
334	遮罩部份
350a	側壁上表面
350b	側壁上表面
360a	側壁上表面
360b	側壁上表面

201144213

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：100113754

※ 申請日：100.4.20　　※IPC 分類：B82Y 15/00 (2011.01)
B82Y 10/00 (2011.01)
G01Q 80/00 (2010.01)
G03F 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

感測器及生物感測器

SENSORS AND BIOSENSORS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於生物應用之多工印刷及感測器。可藉由高產量方法製造高靈敏度之感測器。可將多個捕獲分子施用至相同或不同的感測元件(如懸臂)上。該感測元件可係微懸臂。自奈米級尖端之直寫微影可用於製造該感測器。可印刷蛋白質及水凝膠。可檢測特異性結合。

三、英文發明摘要：

Multiplexed printing and sensors for biological applications. Sensors can be made with high sensitivity and by high throughput methods. Multiple capture molecules can be applied to the same or different sensor elements such as cantilevers. The sensor element can be a microcantilever. Direct write lithography from nanoscopic tips can be used to make the sensor. Proteins and hydrogels can be printed. Specific binding can be detected.

七、申請專利範圍：

1. 一種使感測器功能化之方法，其包括：

提供一感測元件；

提供一包括至少一第一尖端及一第二尖端之筆陣列；

利用第一墨水組合物塗佈該第一尖端且利用第二墨水組合物塗佈該第二尖端；

藉由同時將該第一墨水組合物及第二墨水組合物自該等尖端沈積至該感測元件上以形成各具有10微米或更小之橫向尺寸的第一圖案及第二圖案而使該感測元件功能化。

2. 如請求項1之方法，其中該第一及第二圖案各具有1微米或更小之橫向尺寸。

3. 如請求項1之方法，其中該第一及第二尖端係原子力顯微鏡尖端。

4. 如請求項1之方法，其中該筆陣列係一維筆陣列。

5. 如請求項1之方法，其中該筆陣列係二維筆陣列。

6. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括微懸臂。

7. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括奈米懸臂。

8. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括振動剛性懸臂。

9. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括可撓性懸臂。

10. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括微流體通道。

11. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括柱陣列。

12. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括迷陣。

13. 如請求項1之方法，其中該等墨水組合物包含捕獲分子。

14. 如請求項1之方法，其中該等墨水組合物包含蛋白質、肽、或核酸。

15. 如請求項1之方法，其中該等墨水組合物包含水性載體。

16. 如請求項1之方法，其中該等墨水組合物包含界面活性劑或基質組分。

17. 如請求項1之方法，其中該沈積形成至少一條線。

18. 如請求項1之方法，其中該沈積形成至少一個點。

19. 如請求項1之方法，其中該沈積形成約1微米至約10微米之線寬或點直徑。

20. 如請求項1之方法，其中該沈積形成約1微米或更小之線寬或點直徑。

21. 如請求項1之方法，其中該第一圖案包含第一捕獲分子且該第二圖案包含第二捕獲分子，且其中該第一捕獲分子係不同於該第二捕獲分子。

22. 如請求項21之方法，其中該功能化感測元件係實質上無交叉污染。

23. 如請求項21之方法，其中該功能化感測元件係實質上無背景污染。

24. 如請求項1之方法，其中該感測元件包括含有任意且非平坦表面之預製表面結構，且其中該沈積係適用於該任意且非平坦表面，以實質上無交叉污染及背景污染。

25. 如請求項1之方法，其中該筆陣列包括至少4個尖端。

26. 如請求項1之方法，其中該筆陣列包括複數個懸臂，其中至少一個懸臂包括一前表面、一第一側邊、一第二側邊、及一第一末端(自由端)與一第二末端(非自由端)，且其中該前表面包括(1)至少一置於該第一懸臂側邊之第一側壁及至少一置於與該第一懸臂側邊相對之第二懸臂側邊之第二側壁；(2)至少一置於該第一與該第二側壁間的適用於容納流體之通道，其中該通道、該第一側壁、該第二側壁朝該懸臂自由端延伸，但未達到該自由端；及(3)具有由該第一側邊、第二側邊、及該懸臂自由端及該第一側壁、第二側壁、及該通道界定之邊界之基區，其中該基區包括自該懸臂前表面伸出之尖端。

27. 如請求項26之方法，其中該通道、該第一側壁及該第二側壁皆呈錐狀以在朝該基區方向延伸時逐漸變窄，且其中該基區係實質上與該通道之底表面齊平。

28. 如請求項26之方法，其中該筆陣列包括至少一個奈米級尖端。

29. 一種使感測器功能化之方法，其包括：

提供一感測元件；

提供至少一種懸臂，其中該等懸臂包括一前表面、一第一側邊、一第二側邊、及一第一末端(自由端)與一第二末端(非自由端)，且其中該前表面包括(1)至少一置於該第一懸臂側邊之第一側壁及至少一置於與該第一懸臂側邊相對之第二懸臂側邊之第二側壁；(2)至少一置於該

第一與該第二側壁間的適用於容納流體之通道，其中該通道、該第一側壁、該第二側壁朝該懸臂自由端延伸，但未達到該自由端；及(3)具有由該第一側邊、第二側邊、及該懸臂自由端及該第一側壁、第二側壁、及該通道界定之邊界之基區，其中該基區包括自該懸臂前表面伸出之尖端；

利用包含感測分子之墨水組合物塗佈該尖端；

藉由將該等感測分子自該尖端沈積至該感測元件上以形成具有10微米或更小之橫向尺寸的圖案而使該感測元件功能化，其中該圖案中之感測分子係適於檢測樣品中之至少一種分析物。

30. 如請求項29之方法，其中該通道、該第一側壁及該第二側壁皆呈錐狀以在朝該基區方向延伸時逐漸變窄，且其中該基區係實質上與該通道之底表面齊平。

31. 一種裝置，其包括：

一晶片；

其中該晶片包括複數個感測元件；

其中各感測元件包括複數個置於其上之圖案，其中至少一個圖案具有小於10微米之橫向尺寸，

其中至少一個感測元件包括含有第一感測分子之第一圖案及含有第二感測分子之第二圖案，及

其中該等第一感測分子係不同於該等第二感測分子。

32. 如請求項31之裝置，其中該晶片包括至少10個感測元件。

33. 如請求項31之裝置，其中該晶片包括至少50個感測元件。

34. 如請求項31之裝置，其中至少一個感測元件包括至少5個圖案。

35. 如請求項31之裝置，其中至少一個感測元件包括至少50個圖案。

36. 如請求項31之裝置，其中至少一個圖案具有1微米或更小之橫向尺寸。

37. 如請求項31之裝置，其中該第一圖案與第二圖案的間距係1微米或更小。

38. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括微懸臂。

39. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括奈米懸臂。

40. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括振動剛性懸臂。

41. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括可撓性懸臂。

42. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括微流體通道。

43. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括PDMS柱陣列。

44. 如請求項31之裝置，其中該等感測元件包括PDMS迷陣。

45. 如請求項31之裝置，其中至少一個感測元件包括預製表面結構，且其中該預製表面結構係任意且非平坦。

46. 如請求項31之裝置，其中該等感測分子包括捕獲分子。

47. 如請求項31之裝置，其中該等感測分子包括蛋白質。

48. 如請求項31之裝置，其中該等感測分子包括核酸。

49. 如請求項31之裝置，其中該等感測分子包括抗體或抗原。

50. 如請求項31之裝置，其中該等感測分子係化學吸附或共價鍵結至該等感測元件。

51. 如請求項31之裝置，其中至少一個感測元件之至少部份係經鈍化。

52. 一種裝置，其包括：

一感測器晶片；

其中該晶片包括複數個感測元件，其包括至少一第一感測元件及一第二感測元件；

其中各感測元件包括複數個置於其上之各具有小於10微米之橫向尺寸之圖案，其中各感測元件上之至少一個圖案包括感測分子；及

其中該第一感測元件包括至少一種不同於該第二感測元件之感測分子。

53. 如請求項52之裝置，其中至少一個感測器包括含有第一感測分子之第一圖案及含有第二感測分子之第二圖案，且其中該第一感測分子係不同於該第二感測分子。

54. 一種使感測器功能化之方法，其包括：

提供一晶片，其中該晶片包括複數個感測元件；

提供一包括至少一第一尖端及一第二尖端之筆陣列；

利用包含至少一種第一感測分子之第一墨水組合物塗佈該第一尖端且利用包含至少一種第二感測分子之第二墨水組合物塗佈該第二尖端，其中該第一感測分子係不同於該第二感測分子；

藉由同時將該第一墨水組合物及第二墨水組合物自該等尖端沈積至至少一個感測元件上以形成包含該第一感測分子之第一圖案及包含該第二感測分子之第二圖案而使該晶片功能化，其中該第一圖案及第二圖案各具有10微米或更小之橫向尺寸；及

其中該功能化晶片可感測樣品中之至少一種分析物。

55. 一種使感測器功能化之方法，其包括：

提供一晶片，其中該晶片包括複數個感測元件，包括至少一個第一感測元件及一個第二感測元件；

提供一包括複數個尖端之筆陣列，其中各尖端係經包含至少一種感測分子之墨水組合物塗佈；

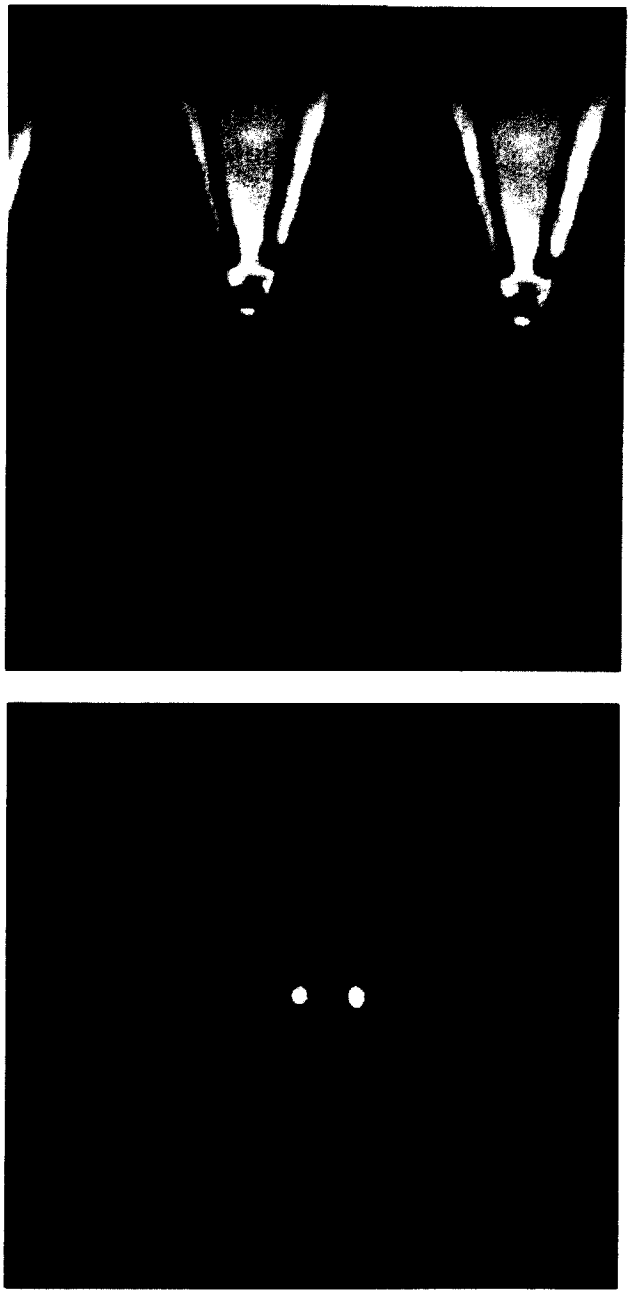
藉由將該等墨水組合物自該等尖端沈積至該等感測元件上以在各感測元件上形成複數個圖案而使該晶片功能化；

其中該等圖案各具有10微米或更小之橫向尺寸；

其中該功能化晶片可感測樣品中之至少兩種不同分析物；及

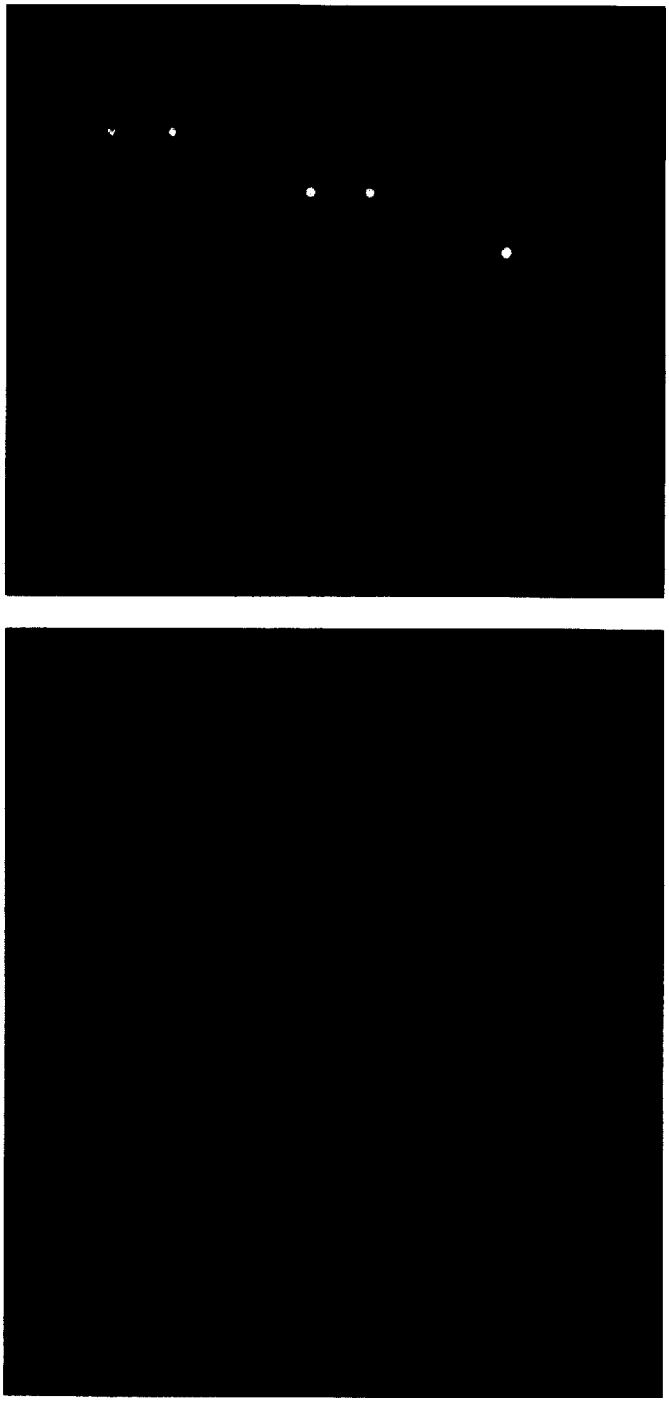
其中該第一感測元件可感測不同於該第二感測元件之分析物。

八、圖式：



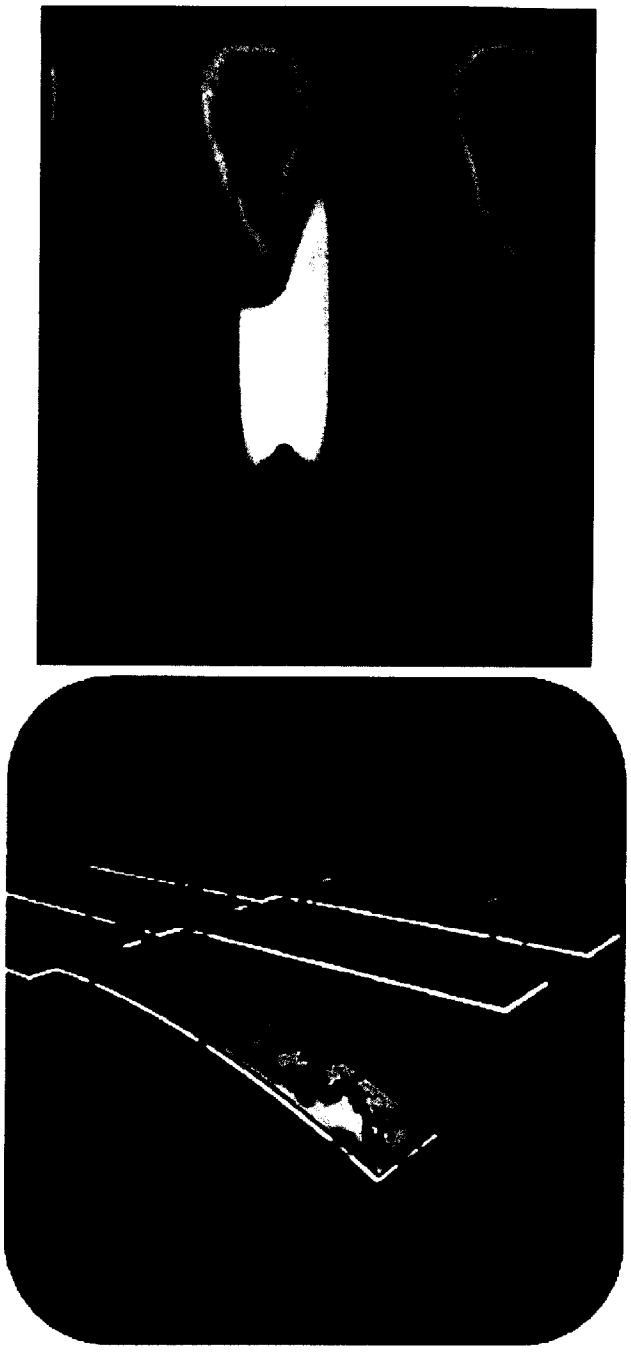
（頂部）顯示將螢光標記IgG之6微米點印刷至市售AFM懸臂上之明視場活動影像。（底部）該懸臂上之印刷域之螢光影像。

圖 1



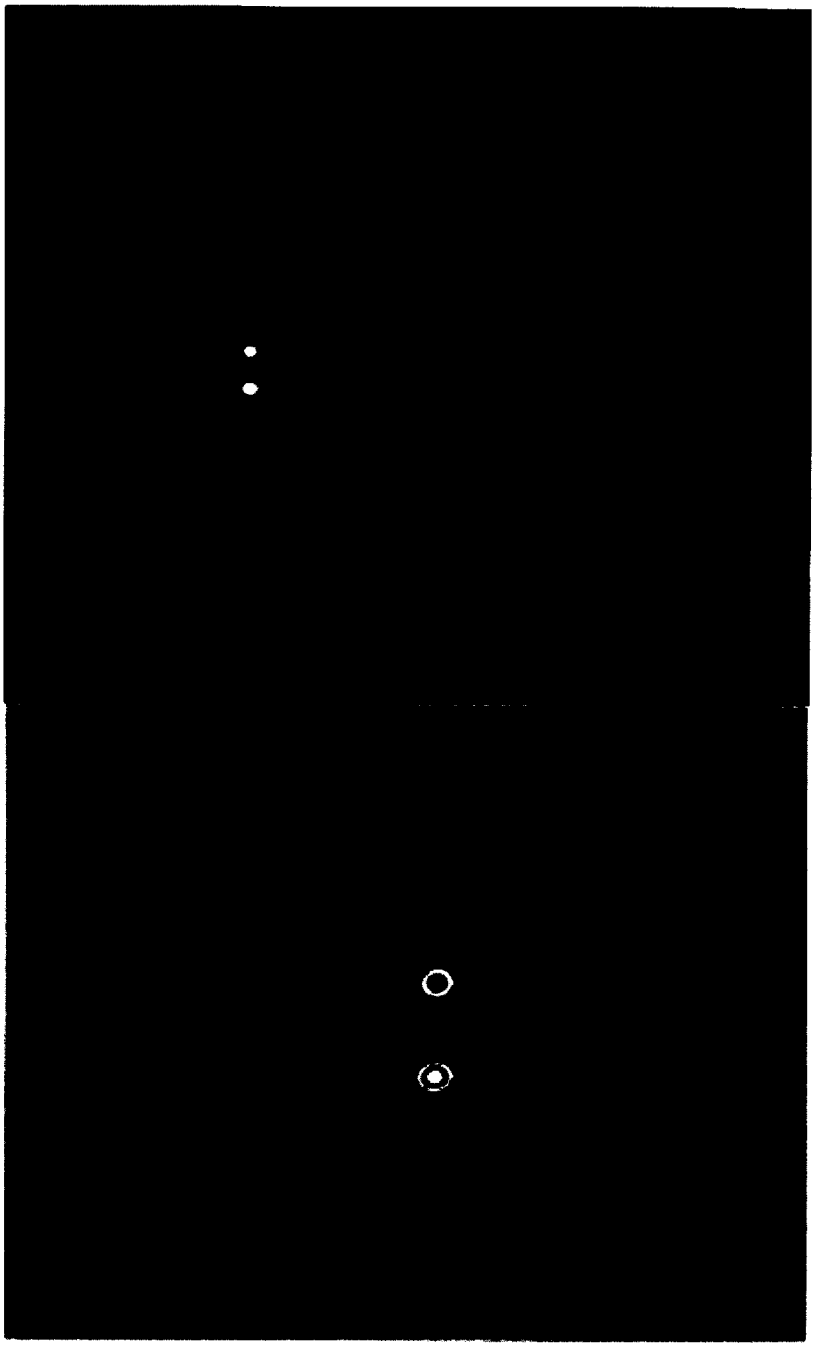
印刷於具有不同彈簧常數之習知懸臂陣列上之四種不同的螢光標記蛋白質。

圖 2



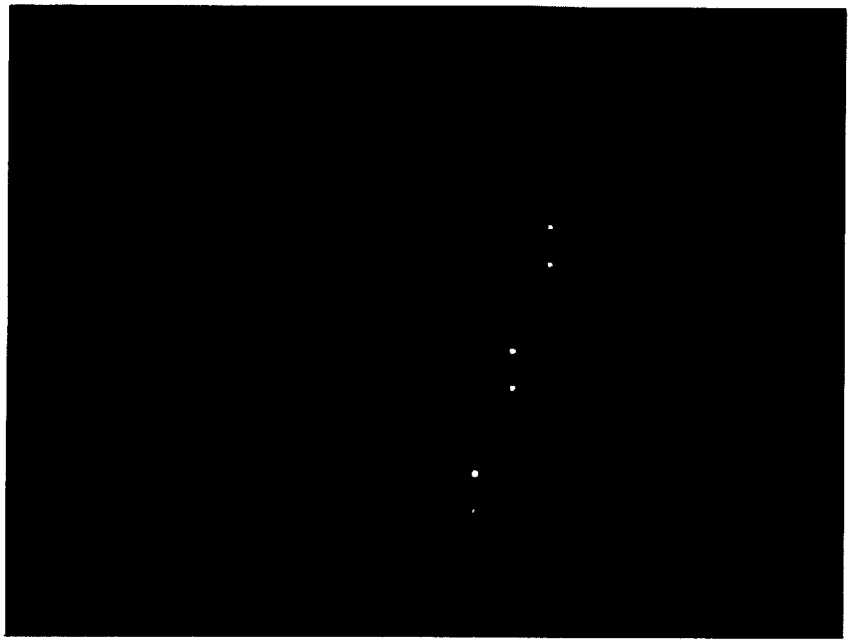
（頂部）振動剛性懸臂（如輕敲模式探針）。生物分子與懸臂之結合導致振動頻率變化。（底部）生物分子與可撓性懸臂之結合導致經雷射檢測到之懸臂偏移。

圖 3



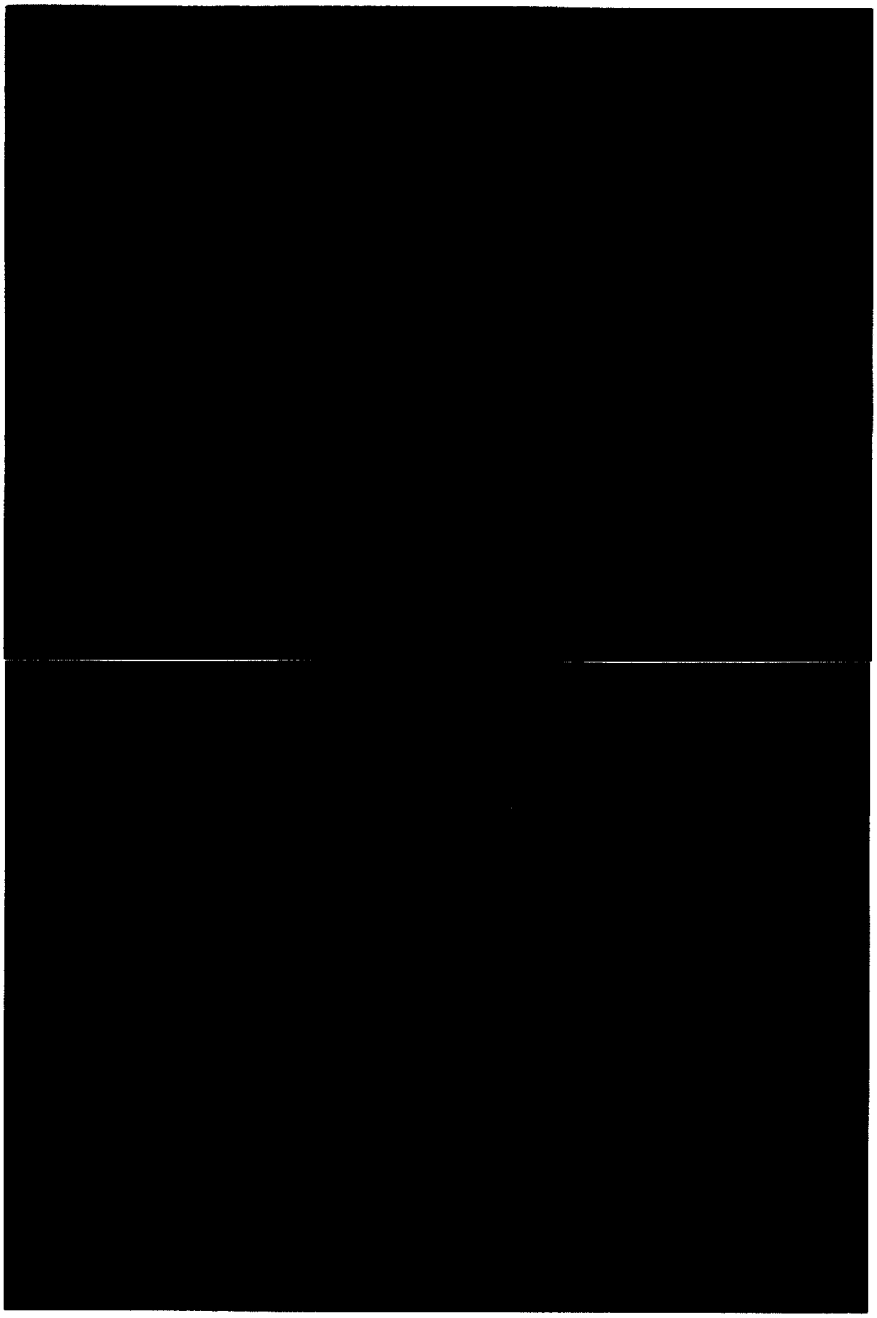
來自FL顯微鏡之顯示剛性懸臂上之印刷的實時數據。點尺寸顯示可針對特定目的印刷極小懸臂。(Prime Probes TMP-50；彈簧常數k=25-75 N/m)

圖 4



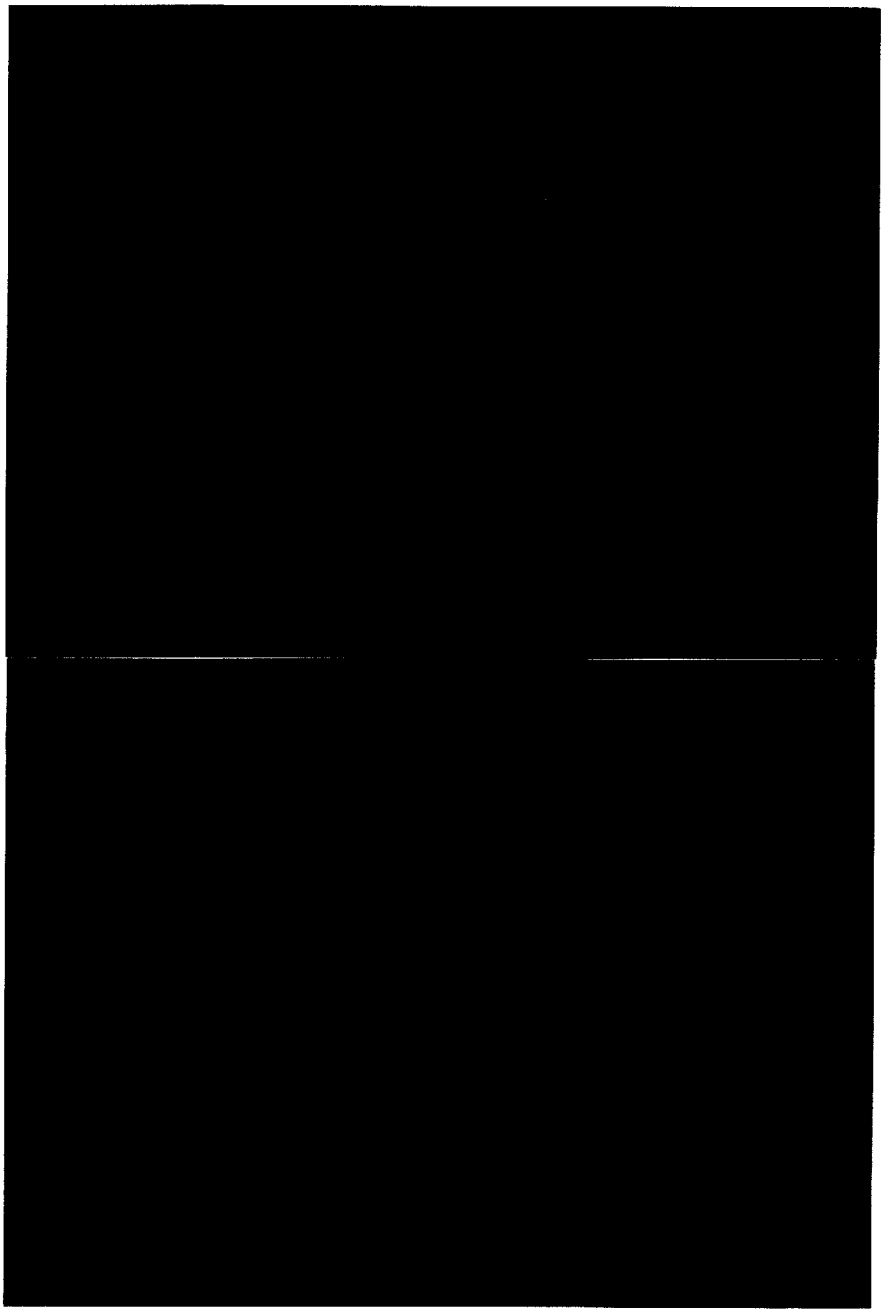
顯示可撓性懸臂上之印刷的實時數據。藍色背景係源於自背景之350波長通道散射。

圖 5



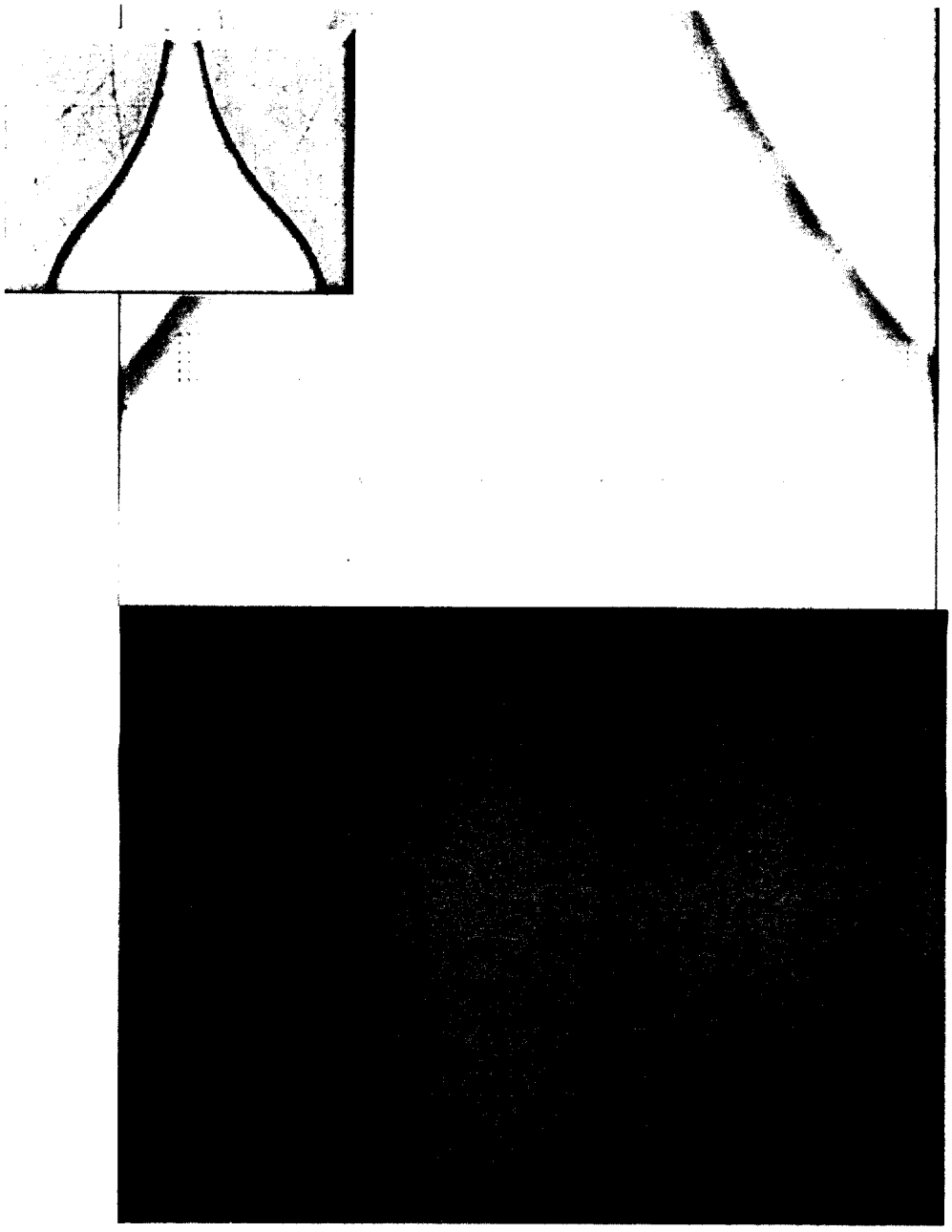
（頂部）在微流體通道/儲存器中印刷多種蛋白質，其可用於使實驗室晶片裝置功能化。（底部）可藉由印刷在微流體通道中形成包含若干種不同蛋白質的任意圖案。

圖 6



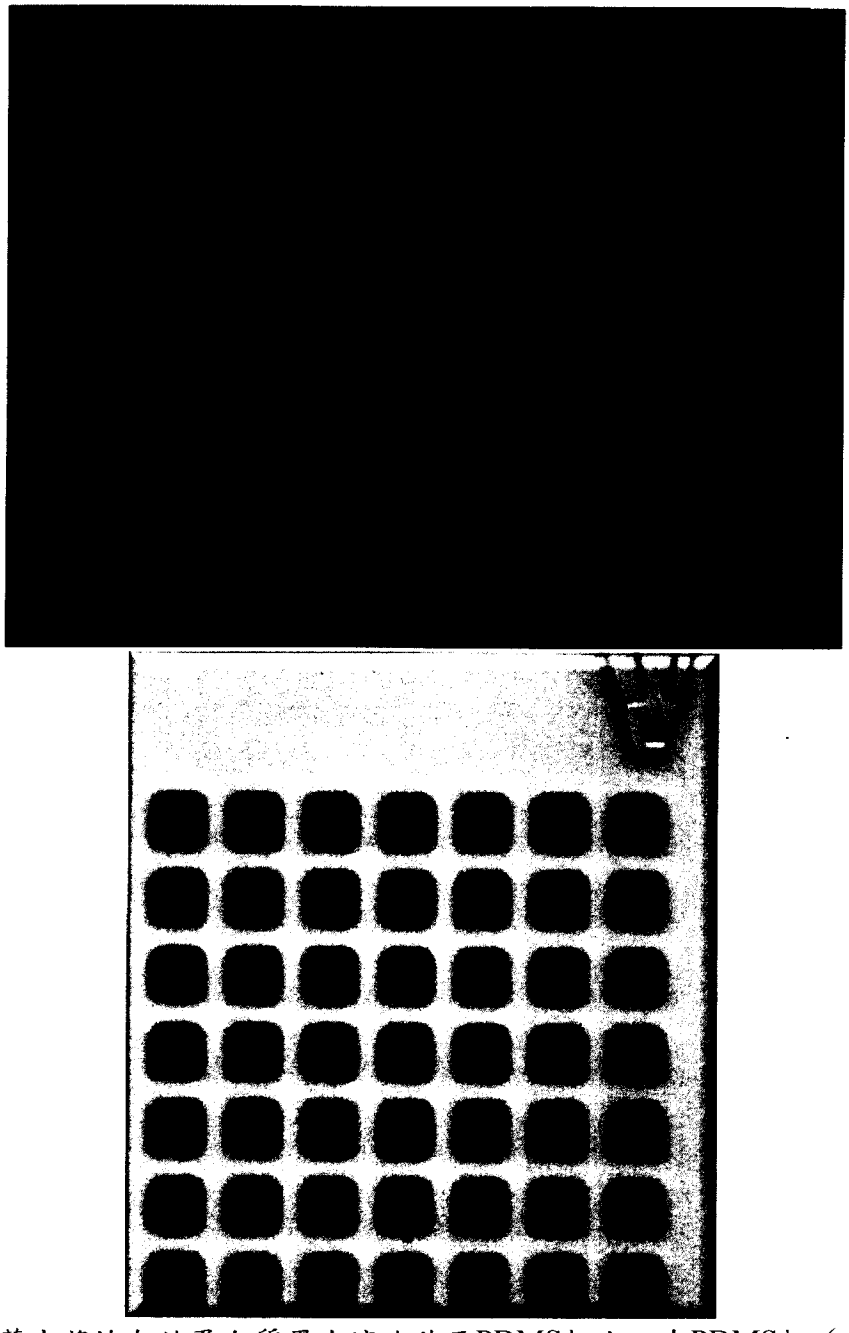
（頂部）在微流體通道/儲存器中印刷多種蛋白質，其可用於使實驗室晶片裝置功能化。（底部）通向儲存器之通道之低放大率圖。

圖 7



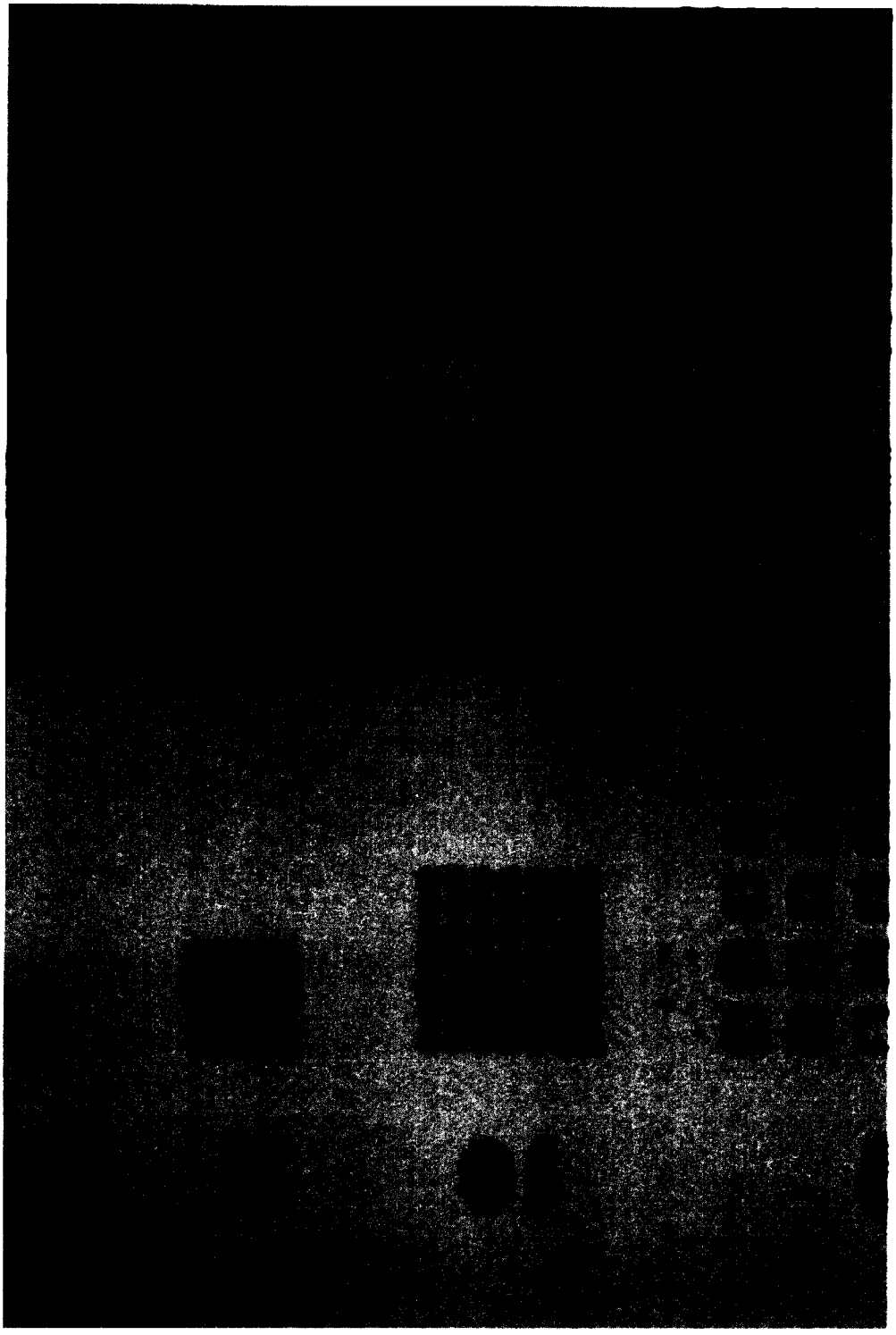
市售微流體系統上之印刷之顯示。NLP證明可在可利用尺寸內印刷。

圖 8



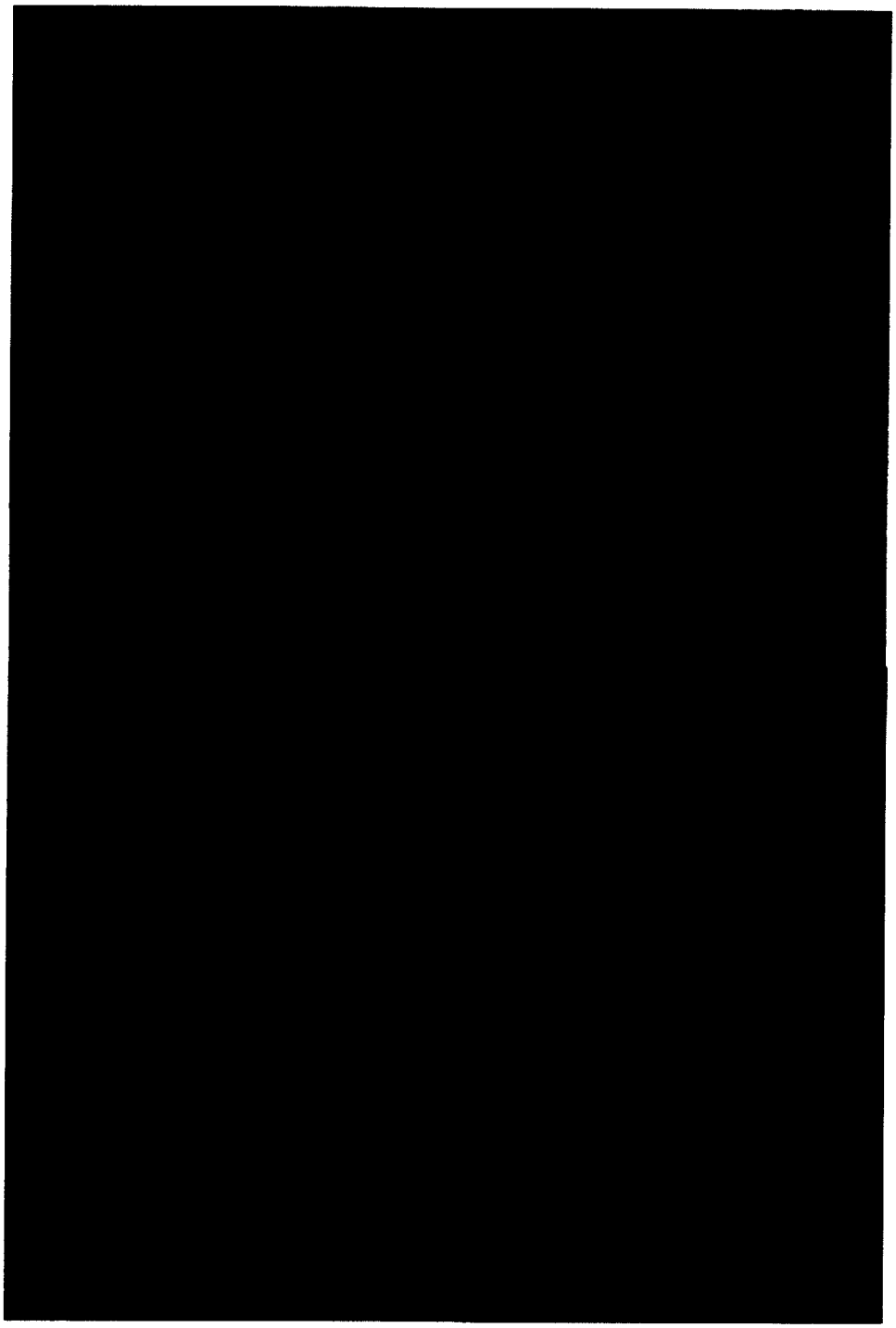
藉由將均勻的蛋白質墨水滴沈積至PDMS柱上，在PDMS柱（任意非平坦基材）上印刷，以形成10微米點陣列。當測量柱間的間距時，此係設計成單層圖案（3分鐘）。總實驗時間為30分鐘-安裝儀器、對準樣品、使尖端著墨、及印刷（1分鐘）。

圖 9



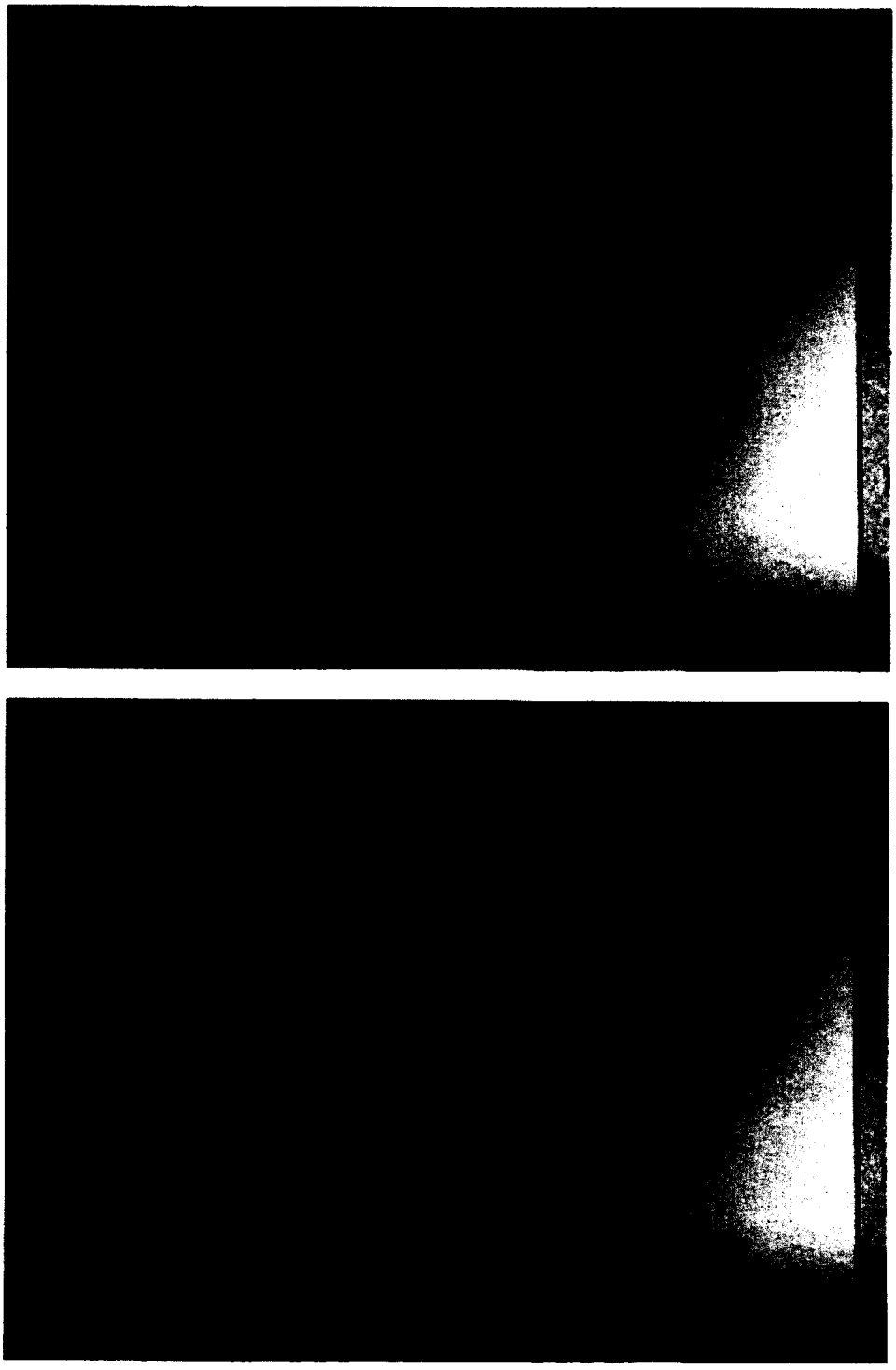
印刷前（頂部）及印刷後（底部）之10微米PDMS柱陣列。

圖 10



在PDMS迷陣（任意非平坦基材及奇特形狀）上印刷蛋白質。

圖 11



在PDMS迷陣結構上印刷蛋白質。

圖 12

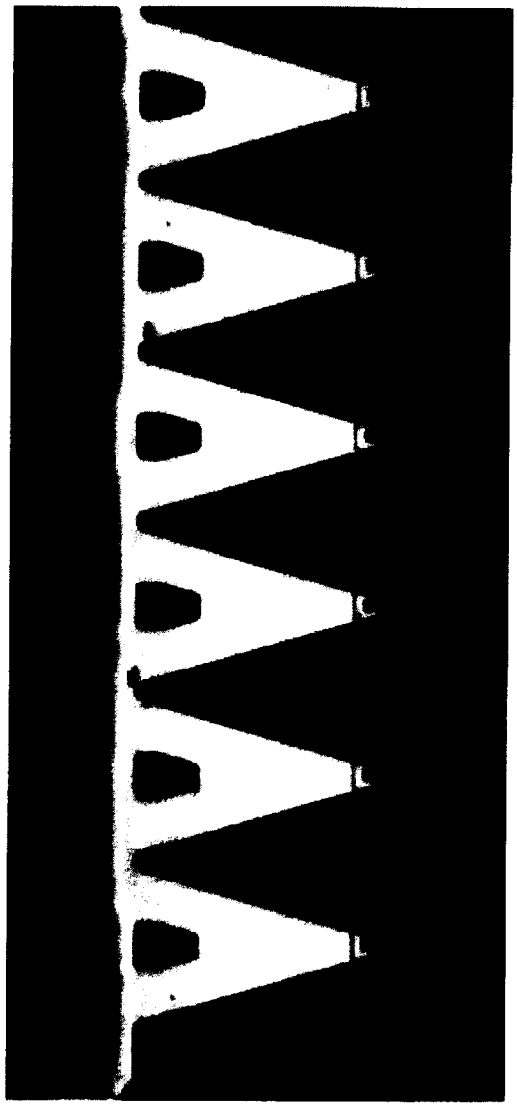


圖 13A

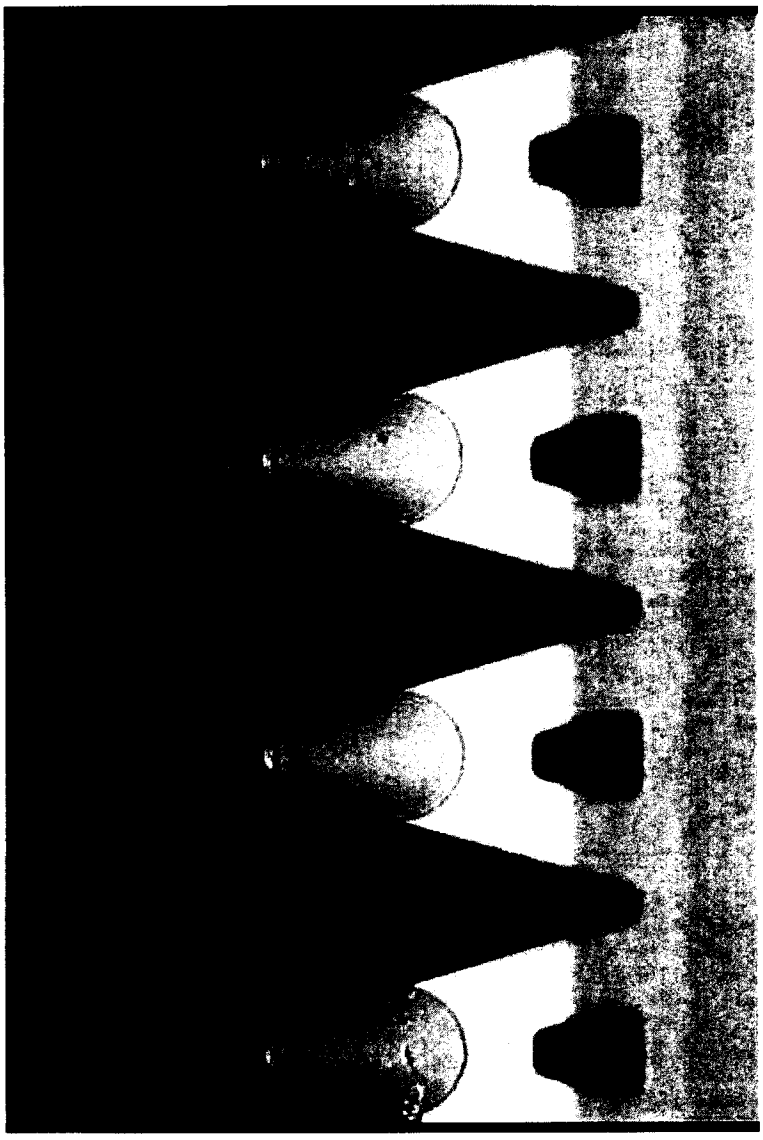


圖 13B

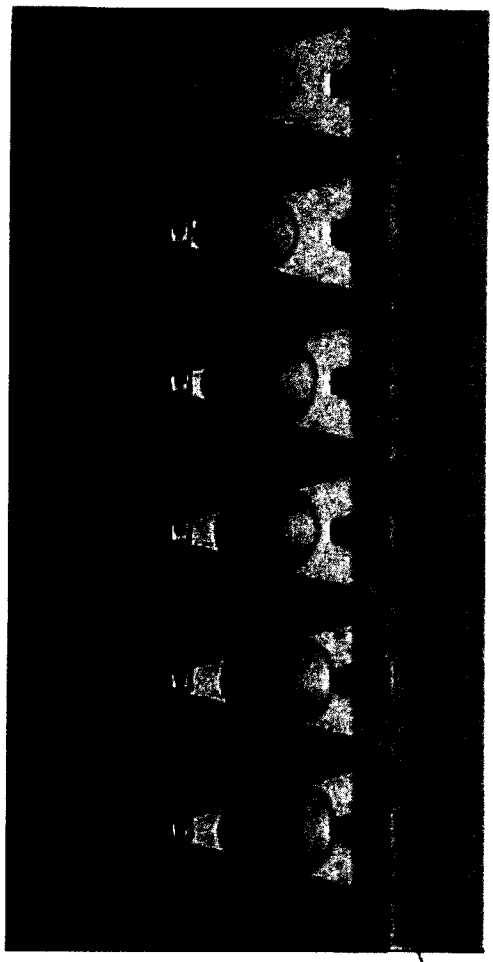
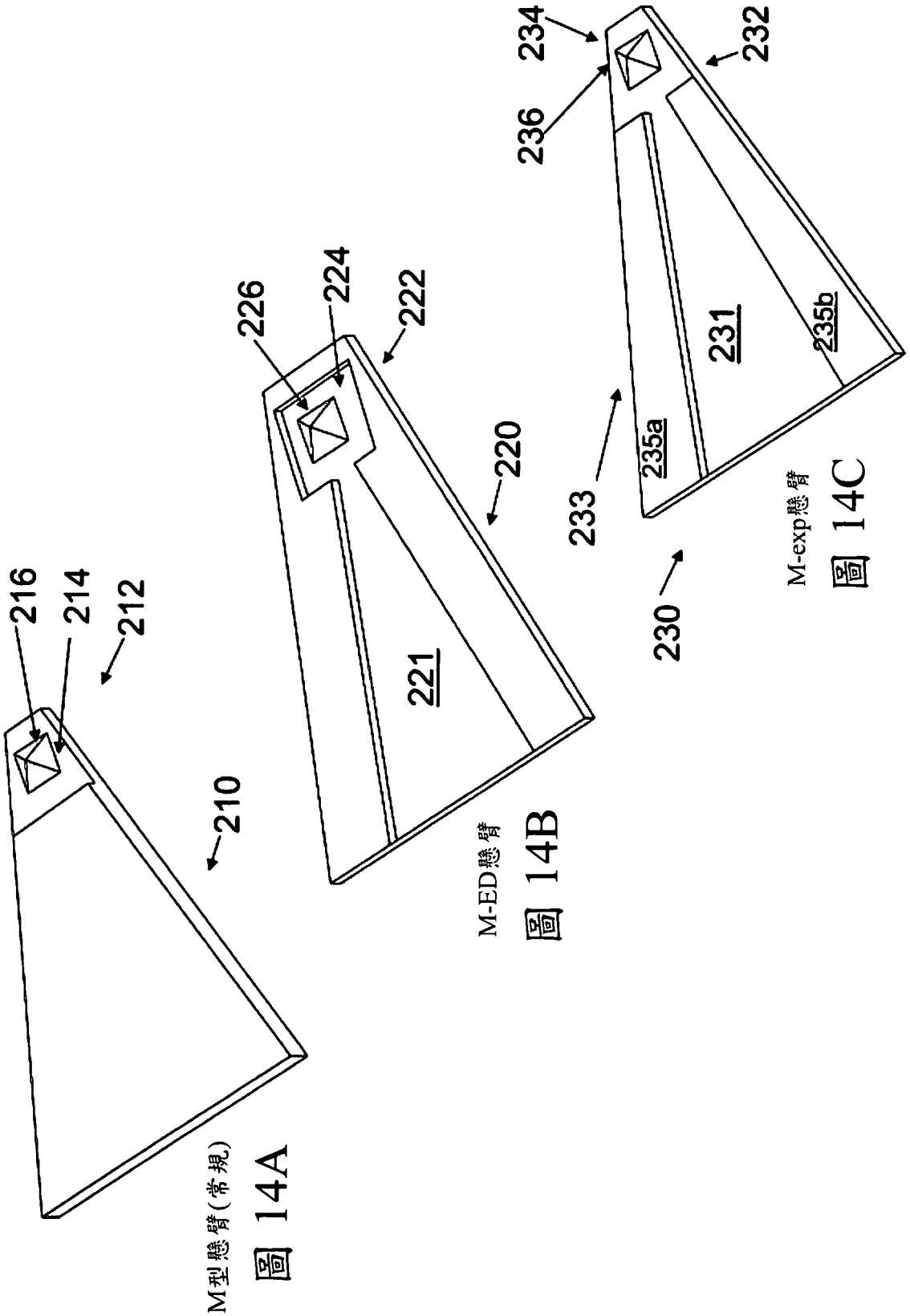


圖 13C


216
214
212
210
M型懸臂(常規)
圖 14A
226
224
222
220
221
M-ED懸臂
圖 14B
234
232
236
233
230
231
235a
235b
M-exp懸臂
圖 14C

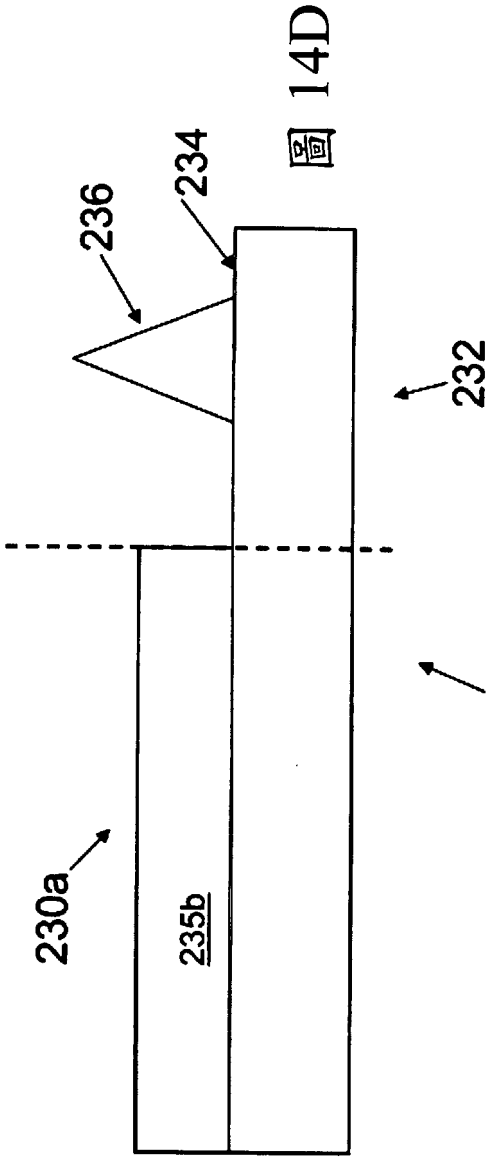


圖 14D

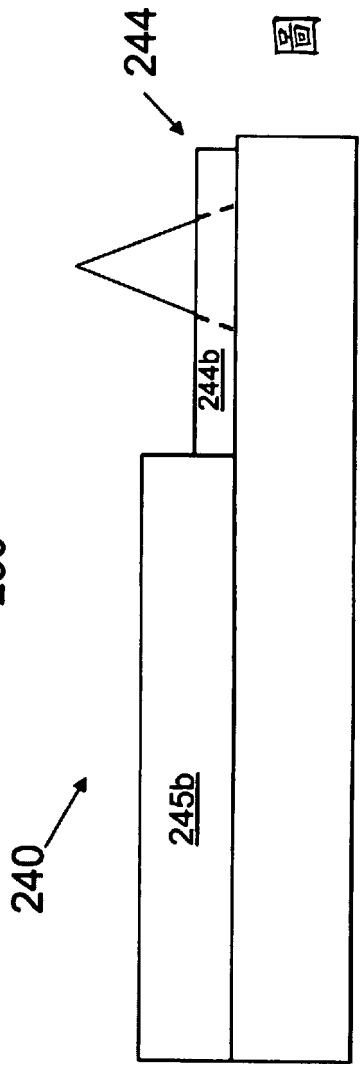


圖 14E

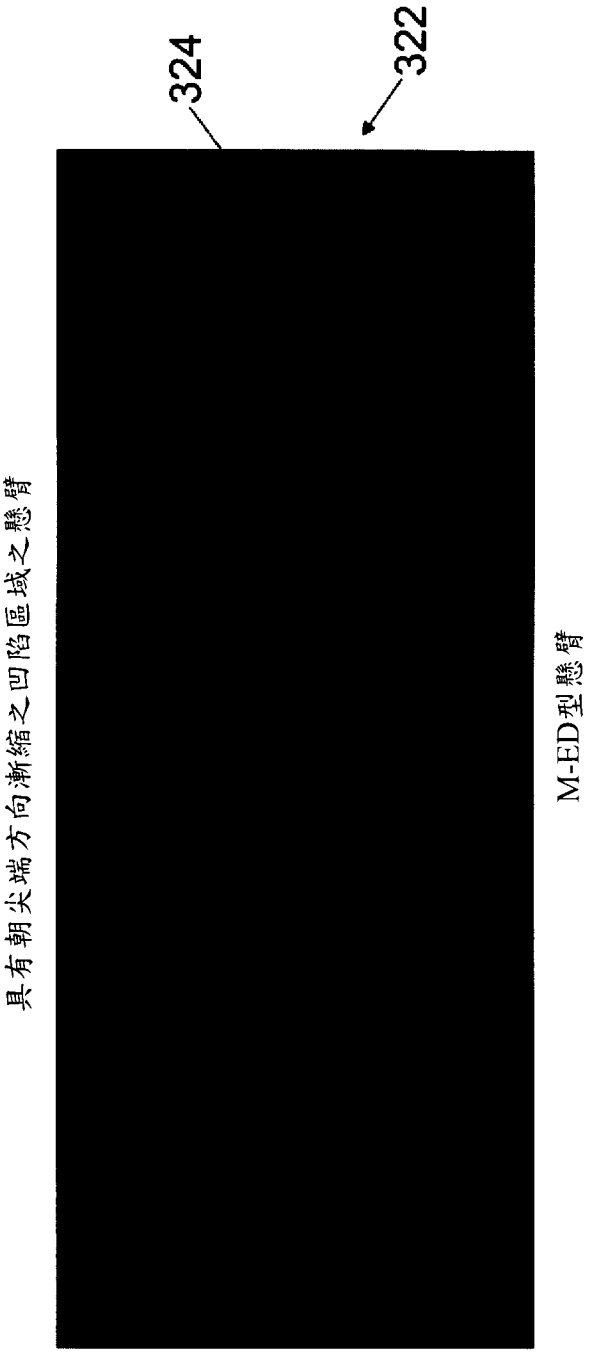


圖 15A

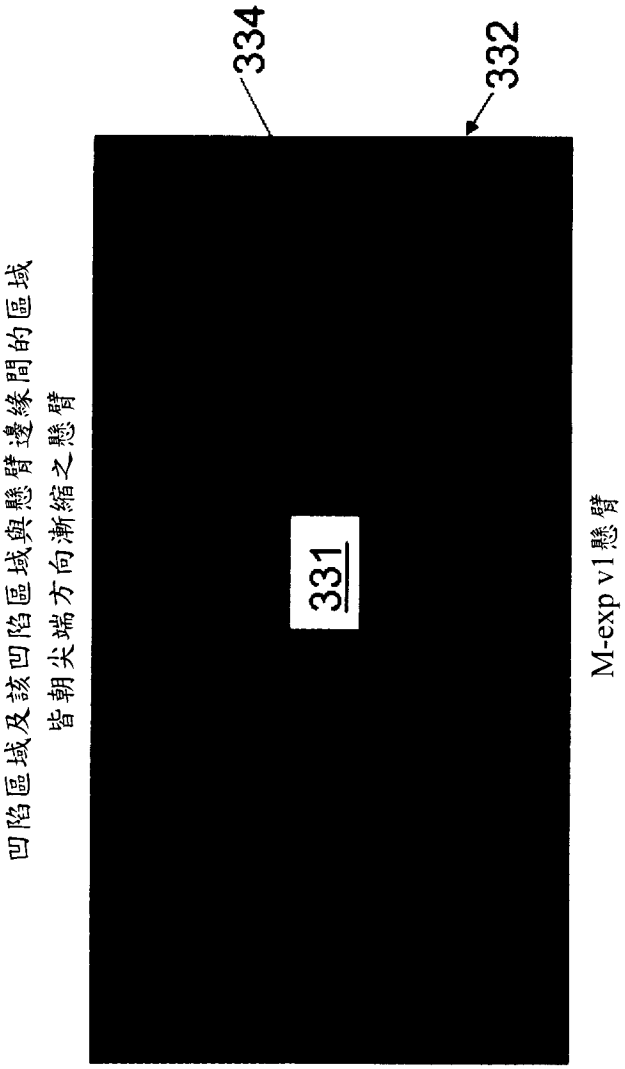


圖 15B

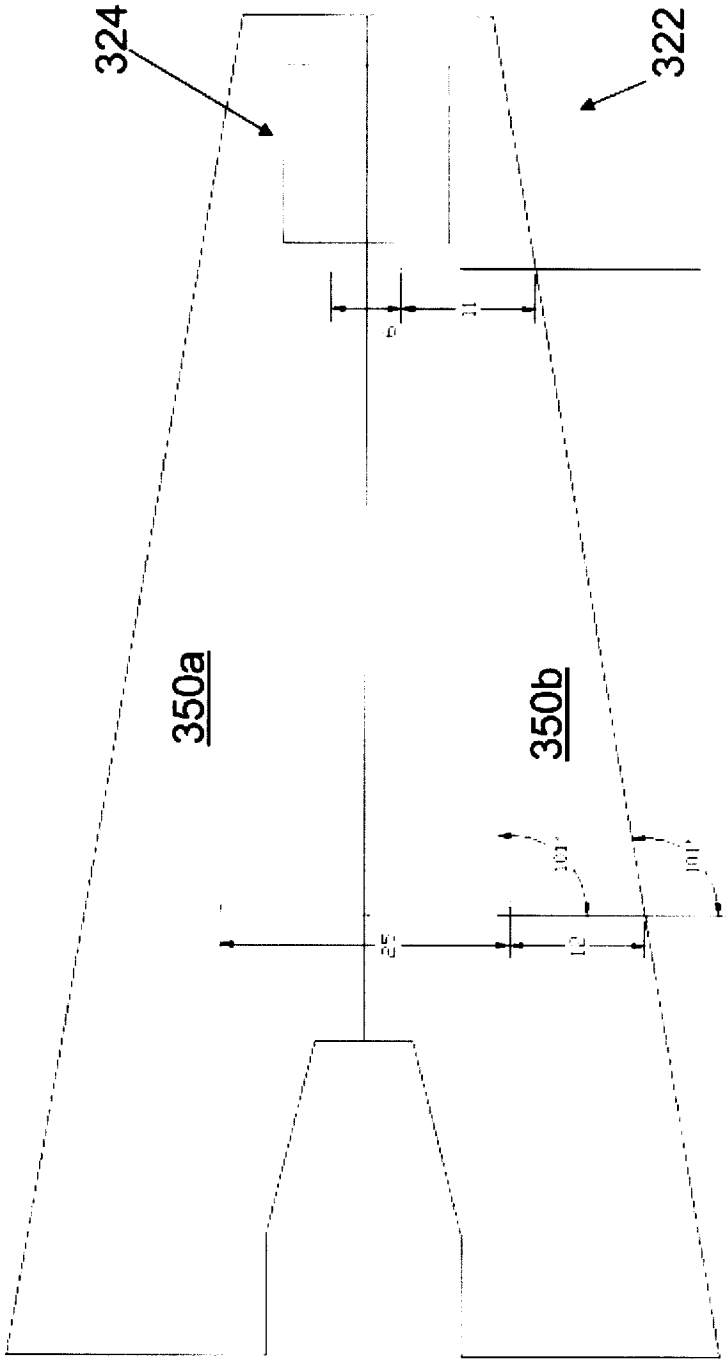


圖 15C

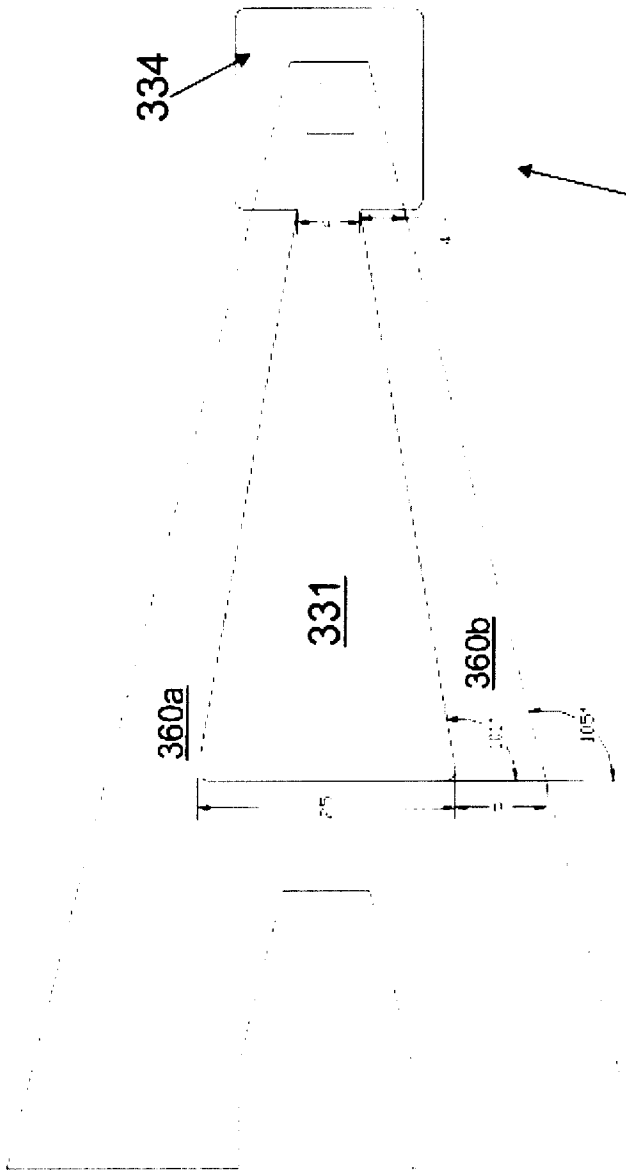


圖 15D

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 4 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)