



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102006901439689
Data Deposito	07/08/2006
Data Pubblicazione	07/02/2008

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
B	03	C		

Titolo

METODO E DISPOSITIVO PER LA MANIPOLAZIONE DI PARTICELLE MEDIANTE LA SOVRAPPOSIZIONE DI CAMPI DI FORZA

D E S C R I Z I O N E

Del Brevetto per Invenzione Industriale

di SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

di nazionalità italiana,

5 con sede in VIALE ERCOLANI, 3

40138 BOLOGNA

Inventori: MEDORO Giovanni, MANARESI Nicolo'

\*\*\*

**Campo della tecnica**

10 La presente invenzione riguarda dei metodi ed apparati miniaturizzati per il la manipolazione di particelle. L'invenzione trova applicazione principalmente nell'implementazione di protocolli biologici su campioni di cellule in volumi ridotti, o 15 che richiedono il controllo accurato di singole cellule o particelle.

**Stato dell'arte**

Nel brevetto europeo n. EP1185373 (nonché nella recente domanda di brevetto italiano BO2005A000481, 20 Medoro et al.), sono riportati un dispositivo ed alcuni metodi per manipolare particelle con schiere di elettrodi.

Il metodo descritto insegna come controllare la posizione di ciascuna particella indipendentemente da 25 tutte le altre in uno spazio bidimensionale. La forza

PIEBANI Rinaldo  
(Iscritto all'Albo n. 358/BM)

utilizzata per intrappolare in sospensione le particelle è la dielettroforesi negativa. In particolare in brevetto citato insegna come intrappolare in modo stabile particelle mediante l'uso 5 di gabbie chiuse di dielettroforesi negativa il cui centro si identifica, secondo la rappresentazione classica della teoria della dielettroforesi, con la posizione di un minimo locale del campo elettrico. Il controllo individuale sulle operazioni di manipolazione 10 avviene tramite la programmazione di elementi di memoria e circuiti associati a ciascun elemento di una schiera di elettrodi integrati in uno stesso substrato.

Lo stesso brevetto descrive anche un apparato per la manipolazione di particelle, tramite l'utilizzo di 15 gabbie di potenziale dielettroforetico chiuse.

Questo dispositivo è costituito da due moduli fondamentali; il primo è costituito da una distribuzione regolare di elettrodi (M1 in Figura 1) disposti su di un supporto isolante (O1 in Figura 1). 20 Gli elettrodi possono essere di un materiale conduttore qualunque con preferenza per i metalli compatibili con la tecnologia di integrazione elettronica, mentre il mezzo isolante può essere ossido di silicio o un qualunque altro materiale isolante.

25 La forma degli elettrodi della matrice può essere

di vario tipo; in Figura 1 sono rappresentati elettrodi di forma quadrata. Ciascun elemento della matrice M1 è costituito da un elettrodo (LIJ in Figura 1) per generare la gabbia dielettroforetica (S1 in Figura 1) 5 adibita alla manipolazione del campione biologico (BIO in Figura 1), tutto avviene in ambiente liquido o semiliquido (L in Figura 1).

Nella regione sottostante agli elettrodi (C in Figura 1) possono trovarsi circuiti integrati per il 10 "sensing", cioè sensori, che possono essere di vario tipo, in grado di rilevare la presenza della particella all'interno delle gabbie di potenziale generate dagli elettrodi.

Nella realizzazione preferenziale il secondo 15 modulo principale è costituito sostanzialmente da un unico grande elettrodo (M2 in Figura 1) che copre l'intero dispositivo. Infine può essere presente una struttura di supporto superiore (O2 in Figura 1).

La forma più semplice da dare a questo elettrodo è 20 quella di una superficie piana e omogenea; sono possibili altre forme più o meno complesse (per esempio una griglia più o meno fitta al fine di permettere alla luce di passare attraverso).

Per poter implementare tale tecnica di 25 manipolazione è necessario predisporre e stimolare

mediante opportune tensioni elettriche una schiera di elettrodi la cui forma geometrica e distribuzione spaziale è fondamentale per la minimizzazione di due effetti indesiderati:

- 5 1. le gabbie parassite: ovvero gabbie di dielettroforesi indesiderate che possono agire come trappole per le particelle sottraendo al controllo del sistema alcuni elementi del campione. Tipicamente tali trappole si realizzano tra 10 elettrodi alimentati con la stessa fase. Per ridurre gli effetti di tali gabbie parassite è necessario ridurre il bacino di attrazione in modo che sia di dimensioni inferiori alle particelle e quindi non sufficientemente grandi da ospitare una particella.
- 15 Questo avviene secondo l'arte nota riducendo il gap tra gli elettrodi, la cui conseguenza è l'aumento di un secondo effetto negativo, ovvero il consumo di potenza;
2. la dissipazione di potenza: riducendo la distanza tra gli elettrodi si riduce la impedenza tra gli elettrodi aumentando la corrente e quindi la dissipazione di potenza. Tale dissipazione di potenza causa un incremento della temperatura che è letale per le cellule e per il sistema stesso. Per 25 poter controllare la temperatura, secondo l'arte

nota, è possibile o ridurre la conducibilità del liquido (creando un ambiente non fisiologico per le cellule e quindi inibendo alcuni processi biologici) o estraendo il calore dall'esterno mediante complessi ed ingombranti sistemi di raffreddamento (quali pompe di calore) o riducendo le tensioni e quindi rallentando drasticamente il processo di manipolazione delle cellule e quindi aumentando la durata dei protocolli.

Il controllo e la minimizzazione di tali effetti è indispensabile per la realizzazione pratica di apparati per la manipolazione individuale di una molteplicità di particelle, in particolar modo per applicazioni point-of-care.

Tuttavia questi effetti sono strettamente legati tra loro e pertanto la riduzione dell'entità dell'uno comporta l'aumento dell'altro.

Scopo della presente invenzione è quello di fornire un metodo ed un apparato o dispositivo per la manipolazione di particelle basato sulla dielettroforesi superando i limiti che caratterizzano le tecniche riportate nell'arte nota.

#### ***Sommario dell'Invenzione***

La presente invenzione riguarda metodi e dispositivi per la realizzazione di campi di forza di

PIEBANI Rinaldo  
Iscritto all'Ufficio P. 358/BM

dielettroforesi al fine di ottenere una sostanziale riduzione degli effetti delle gabbie parassite e della dissipazione di potenza creando gabbie di dielettroforesi chiuse per la manipolazione delle particelle senza che necessariamente le gabbie debbano trovarsi in corrispondenza di minimi locali del campo elettrico.

Un metodo secondo l'invenzione può essere utilizzato, a titolo esemplificativo ma non limitativo ai fini della presente invenzione, per la realizzazione di gabbie chiuse di dielettroforesi mediante la sovrapposizione degli effetti di N configurazioni di forza diverse, ciascuna delle quali non ha necessariamente un minimo di campo elettrico corrispondente al centro della gabbia di dielettroforesi.

Oggetto della presente invenzione sono anche un metodo per la riduzione degli effetti delle gabbie parassite e della potenza dissipata ottenuto mediante l'utilizzo d'elettrodi ausiliari, nonché dispositivi per realizzare i metodi suddetti in modo particolarmente vantaggioso.

In particolare, la manipolazione di particelle mediante gabbie chiuse di dielettroforesi viene effettuata secondo un metodo comprendente la fase di

generare almeno una gabbia chiusa di dielettroforesi in modo da intrappolarvi all'interno almeno una particella, e la fase di spostare la gabbia chiusa lungo un percorso controllato, in cui la detta almeno 5 una gabbia chiusa di dielettroforesi è generata e spostata applicando nell'intorno della particella un campo elettrico variabile nel tempo mediante una schiera di primi elettrodi individualmente indirizzabili ed azionabili e mediante almeno un 10 secondo elettrodo disposto affacciato ai e discosto dai primi elettrodi in modo da delimitare tra esso e la detta schiera di primi elettrodi una camera adatta a contenere in sospensione dette particelle in un mezzo fluido; in cui la fase di generazione di almeno una 15 gabbia di dielettroforesi chiusa viene realizzata applicando ad almeno un detto primo elettrodo in corrispondenza del quale si vuole generare detta almeno una gabbia una configurazione di tensione in fase con una configurazione di tensione applicata al detto 20 almeno un secondo elettrodo, e ad un gruppo di primi elettrodi della schiera immediatamente circostanti la gabbia da generare una successione temporale di configurazioni di tensione tra loro diverse e tali che almeno uno di detti primi elettrodi di detto gruppo si 25 trovi sempre in controfase con la configurazione di

tensione applicata al secondo elettrodo.

Secondo un ulteriore aspetto del trovato, la manipolazione di particelle mediante gabbie chiuse di dielettroforesi viene invece effettuata applicando ad almeno un primo gruppo di primi elettrodi della schiera di elettrodi in corrispondenza di ciascuno dei quali si vuole generare detta almeno una gabbia, una configurazione di tensione in fase con una configurazione di tensione applicata al secondo elettrodo, e applicando ad almeno un secondo gruppo di primi elettrodi immediatamente circostanti la gabbia da generare una configurazione di tensione in controfase con la configurazione di tensione applicata al secondo elettrodo; e, simultaneamente, generando un aumento localizzato della intensità del campo elettrico in corrispondenza di regioni di detta camera in cui si trovano, posizionati immediatamente adiacenti tra loro, primi elettrodi cui sono applicate configurazioni di tensione aventi identica fase.

Qui e nel seguito, con i termini "*particelle*" o "*particella*" si vogliono indicare entità micrometriche o nanometriche, naturali o artificiali, quali cellule, componenti subcellulari, virus, liposomi, niosomi, microbiglie (microsfere) e nanobiglie, o anche entità più piccole quali macro-molecole, proteine, DNA, RNA,

eccetera, così come gocce di un fluido immiscibile in un mezzo di sospensione, ad esempio olio in acqua, o acqua in olio, o anche gocce di liquido in un gas (quali acqua in aria) o, ancora, bollicine di gas in un liquido (quali aria in acqua).

A volte sarà usato il termine *cellula*, ma ove non altrimenti specificato, esso dovrà essere inteso come esempio non limitante di *particelle* nel senso più ampio sopra descritto.

10 Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione appariranno chiari dalla descrizione che segue di alcuni suoi esempi di attuazione non limitativi, effettuata con riferimento alle figure dei disegni annessi.

15 **Breve descrizione delle figure**

Figura 1 mostra uno schema del dispositivo per la manipolazione di particelle mediante gabbie chiuse di dielettroforesi, secondo l'arte nota;

Figura 2 mostra una sequenza degli slot temporali in cui vengono applicate diverse configurazioni di potenziali;

Figura 3 mostra le configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi in una schiera unidimensionale di elettrodi secondo l'arte nota (a) e secondo un aspetto della presente invenzione

(b) e (c);

Figura 4 mostra le linee di campo di dielettroforesi secondo l'arte nota (a) e secondo la presente invenzione (b);

5 Figura 5 mostra le configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi secondo l'arte nota in una schiera bidimensionale di elettrodi;  
Figura 6 mostra un possibile insieme di configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di  
10 dielettroforesi secondo la presente invenzione in una schiera bidimensionale di elettrodi;

Figura 7 mostra un ulteriore insieme di configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi secondo la presente invenzione in una  
15 schiera bidimensionale di elettrodi;

Figura 8 mostra un ulteriore insieme di configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi secondo la presente invenzione in una schiera bidimensionale di elettrodi;

20 Figura 9 mostra un ulteriore insieme di configurazioni di potenziali per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi secondo la presente invenzione in una schiera bidimensionale di elettrodi;

Figura 10 mostra un ulteriore insieme di configurazioni  
25 di potenziali per realizzare gabbie chiuse di

dielettroforesi secondo la presente invenzione in una schiera bidimensionale di elettrodi;

Figura 11 mostra una vista in elevazione sezionata di un dispositivo costituito da una schiera 5 unidimensionale di elettrodi utilizzante elettrodi ausiliari;

Figura 12 mostra uno schema di realizzazione preferenziale di un dispositivo secondo la presente invenzione, in particolare adatto alla implementazione 10 dei metodi basati sull'utilizzo delle configurazioni di potenziali illustrate in Figure da 6 a 10;

Figura 13 mostra le forme d'onda per l'utilizzo di una realizzazione preferenziale del dispositivo secondo la 15 presente invenzione;

Figura 14 mostra uno schema di realizzazione preferenziale alternativo a quello di Figura 12 di un dispositivo adatto alla implementazione dei metodi basati sull'utilizzo delle configurazioni di potenziali 20 illustrate in Figure da 6 a 10; e

Figura 15 mostra schematicamente, in pianta, il risultato della applicazione di n configurazioni di campo ad una schiera di elettrodi secondo una qualsiasi delle metodologie illustrate in figure 6-10.

#### **Descrizione dettagliata**

25 La presente invenzione ha come scopo quello di

fornire un metodo ed un dispositivo o apparato per la manipolazione ed il controllo stabile di singole particelle o di gruppi di particelle mediante la forza di dielettroforesi, in modo da avere uno o più dei 5 seguenti vantaggi rispetto all'arte nota:

- o maggiore accuratezza nel controllo della posizione delle particelle;
- o riduzione degli effetti indesiderati dovuti alla presenza di gabbie parassite;
- 10 o riduzione del consumo di potenza;

#### ***Forza di dielettroforesi***

La dielettroforesi riguarda il fenomeno fisico per cui corpi dielettrici, sottoposti all'azione di campi elettrici continui e/o alternati spazialmente non uniformi, subiscono una forza netta agente verso le regioni dello spazio in cui l'intensità del campo è crescente (pDEP) o decrescente (nDEP). Se l'intensità delle forze è paragonabile a quella della forza peso è possibile, in linea di principio, creare un equilibrio 15 di forze per ottenere la levitazione di piccoli corpi. 20

L'intensità della forza di dielettroforesi, così come la direzione verso cui agisce, dipende fortemente dalle proprietà dielettriche e conduttrive del corpo e del mezzo in cui il corpo è immerso, proprietà che variano 25 in funzione della frequenza. Secondo la teoria classica

della forza si può scrivere:

$$\vec{F}(x, y, z, \omega) = 2\pi\epsilon_0\epsilon_m R^3 \Re\{f_{CM}(\omega)\} \vec{\nabla} E_{(RMS)}^2$$

(1)

in cui  $\epsilon_0$  e  $\epsilon_m$  rappresentano rispettivamente la  
5 permittività del vuoto e del mezzo di sospensione, R il  
raggio della particella,  $f_{CM}$  il fattore di Clausius-  
Mossotti ed  $E_{RMS}$  il valore efficace del campo elettrico.

Si supponga di avere una particella sferica di  
massa M e raggio R, immersa in un fluido di viscosità  
10  $\eta$ . L'equazione che governa la dinamica del sistema è la  
seguente:

$$M \frac{d^2 \vec{r}(t)}{dt^2} = \vec{F}(t) - V(\rho_p - \rho_m) g \hat{k} - 6\pi R \eta \frac{d}{dt} \vec{r}(t)$$

(2)

dove  $\rho_p$  e  $\rho_m$  indicano rispettivamente la densità di  
15 massa della particella e del mezzo e g la accelerazione  
di gravità. Se supponiamo per semplicità che la forza  
agisca lungo la direzione verticale e che sul sistema  
non agisca la forza peso allora si avrà che:

$$M \frac{d}{dt} z'(t) = F(t) - 6\pi R \eta z'(t) \quad (3)$$

20 dove l'apice indica la derivata rispetto al tempo. Nel  
dominio delle frequenze possiamo scrivere:

$$Mj\omega Z'(\omega) = F(\omega) - 6\pi R \eta Z'(\omega) \quad (4)$$

da cui si ricava la funzione di trasferimento del  
sistema:

$$H(\omega) = \frac{Z'(\omega)}{F(\omega)} = \left( \frac{1}{6\pi R \eta} \right) \frac{1}{1 + j\omega\tau} \quad (5)$$

in cui si è definito:

$$\tau = \frac{M}{6\pi R \eta} \quad (6).$$

Se per esempio consideriamo una particella di raggio 50  $\mu\text{m}$  con densità di massa unitaria, immersa in acqua alla temperatura di 20°C la pulsazione di taglio risulta essere 1.8 kHz. Pertanto variazioni periodiche di forze con pulsazioni superiori a questo valore vengono filtrate dal sistema particella-liquido il quale subisce esclusivamente il suo effetto medio. Il risultato principale che si deduce dalla precedente esposizione è che se applichiamo  $N$  configurazioni diverse in modo sequenziale (deterministico o caotico) con frequenza di ripetizione (nel caso di ripetizione periodica della sequenza) superiore alla frequenza di taglio del sistema inerziale delle particelle l'effetto subito dalla particella è sostanzialmente dovuto all'effetto medio nel tempo.

***Sovrapposizione degli effetti applicato alla dielettroforesi***

Per semplicità, ma senza limitazioni sulla generalità della teoria, limitiamoci a considerare il caso particolare in cui tutte le  $N$  configurazioni di potenziali sinusoidali che generano gli  $N$  campi di forza di dielettroforesi siano periodici di pulsazione

ω. Si applichi in sequenza temporale tali N configurazioni, per semplicità in modo deterministico e non caotico. Sia T il periodo di ripetizione di tale sequenza temporale e  $\Delta t_i$  la finestra temporale in cui 5 ciascuna configurazione "i" viene applicata. Definiamo una funzione che a ciascun punto dello spazio associa una successione temporale di configurazioni di campo periodica; tale funzione può essere rappresentata nel seguente modo:

$$10 \quad \vec{E}(x, y, z, \omega, t) = \sum_{i=1}^n [\vec{E}_i(x, y, z, \omega) C_i(t)] \quad (7)$$

dove  $\vec{E}$  rappresenta il campo elettrico e dove abbiamo definito:

$$C_i(t) = \begin{cases} 1 & iT < t < iT + \Delta t_i \\ 0 & iT + \Delta t_i < t < (i+1)T \end{cases} \quad (8).$$

Il campo complessivo è data dalla somma algebrica 15 di N configurazioni di campo  $E_i$  ciascuna delle quali ha effetto in una finestra temporale determinata dalla funzione  $C_i$  come meglio rappresentato in figura 2.

È possibile inoltre esprimere per ogni configurazione di campo elettrico una forza; tale forza 20 è esprimibile come gradiente di una funzione scalare che identifichiamo come potenziale della forza di dielettroforesi:

$$\vec{F}_i(x, y, z, \omega) = -\vec{\nabla} U_i^{dep}(x, y, z, \omega) = \beta(\omega) \vec{\nabla} E_{i(RMS)}^2 \quad (9)$$

in cui abbiamo definito:

$$25 \quad \beta(\omega) = 2\pi\epsilon_0\epsilon_n R^3 \Re\{f_{CM}(\omega)\} \quad (10)$$

Il termine  $\beta$  riassume tutte le proprietà del mezzo e della particella ed è una funzione indipendente dalla geometria del sistema e dalle caratteristiche spaziali del campo applicato; dipende invece dalla pulsazione 5 del campo elettrico.

Possiamo scrivere il potenziale totale di dielettroforesi come somma dei potenziali di ciascuna configurazione moltiplicati per la funzione temporale che identifica lo slot temporale di applicazione di 10 ciascuna configurazione; in altri termini possiamo scrivere:

$$\vec{F}(x, y, z, \omega, t) = \sum_{i=1}^n \left[ -\vec{\nabla} U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i(t) \right] \quad (11).$$

In virtù del fatto che la funzione  $C_i$  non contiene la variabile spaziale, tale espressione può essere 15 riformulata con semplici passaggi algebrici nel seguente modo:

$$\vec{F}(x, y, z, \omega, t) = -\vec{\nabla} \left\{ \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i(t)] \right\} \quad (12).$$

È quindi possibile definire il potenziale complessivo di dielettroforesi nel seguente modo:

$$U_{dep}(x, y, z, \omega, t) = \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i(t)] \quad (13).$$

A questo punto è sufficiente riscrivere questa funzione temporale come sviluppo in serie di Fourier nel seguente modo:

$$U_{dep}(x, y, z, \omega, t) = \langle U_{dep}(x, y, z, \omega, t) \rangle + \dots \quad (14)$$

25 dove il simbolo  $\langle \rangle$  indica la media temporale calcolata

come integrale rispetto alla variabile tempo (nel dominio  $T$ ) diviso il periodo. Se il periodo di ripetizione delle configurazioni è inferiore al limite della frequenza di taglio della funzione di trasferimento del sistema liquido-particella, allora possiamo ignorare i termini di ordine superiore e considerare solo il termine costante. Ovvero, se:

$$T < \frac{M}{6\pi R \eta} \quad (15)$$

Allora:

$$10 \quad \langle U_{dep}(x, y, z, \omega, t) \rangle = U_{dep}^{(0)}(x, y, z, \omega) = \left\langle \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i(t)] \right\rangle \quad (16).$$

La funzione potenziale può ovviamente uscire dall'integrale perché non contiene la variabile tempo e pertanto possiamo scrivere:

$$U_{dep}^{(0)}(x, y, z, \omega) = \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) \langle C_i(t) \rangle] \quad (17).$$

15 Ridefinendo:

$$\langle C_i(t) \rangle = C_i^{(0)} \quad (18)$$

otteniamo l'espressione finale:

$$U_{dep}^{(0)}(x, y, z, \omega) = \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i^{(0)}] \quad (19)$$

da cui:

$$20 \quad \vec{F}(x, y, z, \omega, t) = -\vec{\nabla} \{ U_{dep}^{(0)}(x, y, z, \omega) \} = -\vec{\nabla} \left\{ \sum_{i=1}^n [U_i^{dep}(x, y, z, \omega) C_i^{(0)}] \right\} \quad (20).$$

Questo significa che punto per punto il potenziale totale della forza di dieletroforesi è dato dalla somma di tutti i potenziali di dieletroforesi (non necessariamente le varie configurazioni che si alternano devono essere realizzate con campi elettrici

alternati alla stessa frequenza) di ciascuna configurazione che si alterna nel tempo moltiplicato per un peso che è dato dalla media temporale della funzione  $C_i$  che rappresenta la durata rispetto al 5 periodo di ripetizione di tale configurazione.

Ricordando la definizione della funzione temporale di  $C_i$  possiamo scrivere:

$$C_i^{(0)} = \frac{\Delta t_i}{T} \quad (21)$$

per cui:

$$10 \quad \vec{F}(x, y, z, \omega) = -\vec{\nabla} \{ U_{dep}^{(0)}(x, y, z, \omega) \} = -\vec{\nabla} \left\{ \sum_{i=1}^n \left[ U_i^{dep}(x, y, z, \omega) \frac{\Delta t_i}{T} \right] \right\} \quad (22).$$

In altri termini possiamo scrivere:

$$\vec{F}(x, y, z, \omega) = \beta(\omega) \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\Delta t_i}{T} \vec{\nabla} E_{i,RMS}^2(x, y, z, \omega) \right] \quad (23).$$

Questa espressione è valida nel caso particolare in cui il campo elettrico che genera ciascuna 15 configurazione ha pulsazione  $\omega$ . In termini più generici, se ciascuna configurazione che contribuisce alla forza totale è caratterizzata da una pulsazione del campo elettrico diversa allora l'espressione diventa la seguente:

$$20 \quad \vec{F}(x, y, z) = \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\Delta t_i}{T} \beta_i(\omega_i) \vec{\nabla} E_{i,RMS}^2(x, y, z, \omega_i) \right] \quad (24).$$

Questa formula rappresenta matematicamente il concetto di sovrapposizione degli effetti. In altri termini la forza di dielettroforesi è data dalla somma dei vari contributi di ciascuna configurazione di

potenziale elettrico che si alterna nel tempo, il peso di ciascuna delle quali configurazioni è determinato dalla durata dell'intervallo in cui tale configurazione persiste.

5 La conseguenza principale di tale analisi è che risulta possibile realizzare gabbie di dielettroforesi chiuse non corrispondenti a minimi di campo elettrico relativi come risulta evidente dall'esempio seguente.

Consideriamo un dominio spaziale  $\Omega$ . Sia per ipotesi:

10  $\forall i, \forall (x, y, z) \notin \Omega, \vec{\nabla}U_i^{dep}(x, y, z, \omega) \neq 0$  (25)

inoltre sia:

$$\forall i \text{ pari } U_i^{dep}(x, y, z, \omega) = U_{i+1}^{dep}(-x, -y, -z, \omega) \quad (26)$$

allora:

$$\sum_{k \in \{x, y, z\}} \frac{\partial U_i^{dep}(x, y, z, \omega)}{\partial k} \hat{k} \neq 0 \quad (27).$$

15 Risulta nel caso della forza totale:

$$\sum_{k \in \{x, y, z\}} \left( \sum_{i=1}^n \frac{\partial U_i^{dep}(x, y, z, \omega)}{\partial k} \right) \hat{k} = 0 \quad (28).$$

Questo dimostra che è possibile realizzare gabbie di dielettroforesi chiuse anche senza la presenza di un minimo locale del campo elettrico.

20 Bisogna osservare che la sovrapposizione degli effetti di varie configurazioni di potenziale risulta come conseguenza della loro applicazione in successione temporale. Se, infatti, tali configurazioni fossero applicate contemporaneamente la risultante forza totale

sarebbe diversa. È possibile dimostrare, per esempio, che la somma di configurazioni di potenziali che forniscono punto per punto un valore costante di potenziale elettrico possono dare origine ad una forza 5 di dielettroforesi non nulla se applicate singolarmente in successione temporale.

Come ulteriore generalizzazione della teoria consideriamo il caso in cui il campo elettrico sia periodico; in tal caso è possibile dimostrare che la 10 forza di dielettroforesi che ne risulta è la seguente:

$$\vec{F}(x, y, z) = \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\Delta t_i}{T} \sum_{j=1}^{\infty} [\beta_j(\omega_j) \vec{\nabla} E_{i,RMS}^2(x, y, z, \omega_j)] \right\} \quad (29)$$

**Metodo per la realizzazione di gabbie di dielettroforesi chiuse ottenute mediante una schiera di elettrodi**

15 Oggetto della presente invenzione è un metodo per realizzare gabbie chiuse di dielettroforesi (eventualmente non corrispondenti a minimi locali del rispettivo potenziale di dielettroforesi) per mezzo delle quali intrappolare in modo stabile particelle 20 elettricamente neutre; questo avviene applicando una successione di configurazioni di potenziali elettrici ad una schiera di elettrodi; tali potenziali sono caratterizzati preferibilmente ma non esclusivamente da funzioni periodiche a valor medio nullo in fase o in 25 controfase; ciascuna di tali configurazioni di

potenziali può dar luogo ad un campo elettrico che presenta uno o più minimi locali di campo elettrico così come può non presentare nessun minimo locale di campo elettrico; dipendentemente dal tipo di 5 configurazioni applicate e dalla sequenza con cui queste si susseguono nel tempo, l'effetto di tali configurazioni può dare origine ad uno o più di uno dei seguenti fenomeni:

- ✓ gabbie chiuse di dielettroforesi
- 10 ✓ rotating fields
- ✓ travelling waves
- ✓ gabbie parassite di dielettroforesi
- ✓ electro-thermal-flow.

È possibile determinare un opportuno insieme di 15 configurazioni da applicare alla schiera d'elettrodi seguendo una opportuna successione temporale che abilita o inibisce ciascuno degli effetti elencati; a titolo esemplificativo ma non limitativo ai fini della presente invenzione si citano alcuni esempi di 20 possibili diverse successioni che possono essere utilizzate:

- ✓ deterministica periodica: la successione di configurazioni segue un andamento periodico per cui ciascuna configurazione viene applicata per 25 una durata di tempo costante e viene ripetuta dopo

un periodo di tempo  $T$  comune a tutte le configurazioni;

✓ caotica: la successione di configurazioni segue un andamento non deterministico. La durata di ciascuna configurazione a sua volta può essere 5 costante o aleatoria.

A titolo esemplificativo si mostra in Figura 3(a) una configurazione di potenziali in fase negativa (PHIN e PHILID) e positiva (PHIP) applicati agli elettrodi 10 (LIJ) di un dispositivo, quale quello illustrato in figura 1 (che in Figura 3 è illustrato in una sezione verticale), al fine di realizzare una schiera di gabbie di dielettroforesi (S1). Come conseguenza di ciò si determina la presenza (tra elettrodi adiacente aventi 15 la medesima fase) di gabbie parassite (PC), che possono intrappolare particelle in modo stabile.

Secondo la presente invenzione tali gabbie parassite possono essere eliminate applicando in successione temporale un'opportuna serie di 20 configurazioni; nel caso in esame sono sufficienti due configurazioni (pattern1 e pattern2) mostrate in Figura 3(b) e Figura 3(c); tali configurazioni vengono applicate ciascuna per un intervallo di tempo pari a  $T/2$ , con  $T$  scelto in accordo con la teoria esposta; 25 vengono utilizzati a tale proposito i seguenti

potenziali: PHINL, PHINH, PHIP e PHILID, ove PHINL e PHINH corrispondono a due potenziali entrambi in fase negativa, ma aventi ampiezza diversa, per esempio uno (PHINH - H=alto) il doppio dell'altro (PHINL - 5 L=basso). Dal confronto dell'effetto delle varie configurazioni, rappresentato dalle linee tratteggiate, raffigurate nelle figure 3 (a), (b), (c) in cui i medesimi elettrodi sono allineati verticalmente, risulta evidente l'effetto della applicazione delle due 10 configurazioni pattern1 e pattern2, in cui in corrispondenza di un medesimo elettrodo cui è applicato PHINH e che corrisponde ad un elettrodo cui in figura 3(a) (stato dell'arte) è applicato il potenziale PHIN, sono applicati potenziali PHINL prima all'elettrodo 15 immediatamente adiacente di destra (pattern1) e poi all'elettrodo immediatamente adiacente di sinistra (pattern2), mentre all'elettrodo cui in una delle due configurazioni è applicato PHINL, nell'altra viene applicato PHIP (ovvero il medesimo potenziale in 20 controfase, che nel caso dello stato dell'arte di figura 1(a) è sempre applicato ad entrambi i medesimi elettrodi. Come risultante della applicazione in successione temporale di tali due configurazioni, le gabbie di dielettroforesi chiuse, ma "deformate" - nel 25 senso che sono "allungate" su due elettrodi adiacenti -

che si formano come conseguenza della applicazione delle configurazioni pattern1 e pattern2 generano il medesimo effetto di una gabbia chiusa di dielettroforesi localizzata su un unico elettrodo 5 (PHINH nel caso illustrato), che corrisponde al medesimo elettrodo su cui è localizzata la del tutto equivalente gabbia chiusa S1 in figura 1(a) (cui è applicato PHIN), ma senza la generazione di gabbie parassite PC, che non possono formarsi in quanto le 10 linee di flusso del campo elettrico si chiudono in entrambe le configurazioni pattern1 e pattern2 in modo diverso da quanto capita nella configurazione unica "tradizionale" di figura 1(a) e tali da impedire la formazione di gabbie PC chiuse e, quindi, in grado di 15 intrappolare particelle eventualmente presenti tra gli elettrodi A2 e LIJ.

In Figura 4 si mostrano le linee del campo di dielettroforesi risultanti dalle simulazioni nel caso in cui sia applicata, come nello stato dell'arte, una 20 configurazione statica (a) e nel caso in cui siano applicate, secondo l'invenzione, configurazioni dinamiche (b). In entrambi i casi sono presenti gabbie di dielettroforesi; tuttavia nel primo caso sono presenti anche gabbie parassite mentre nel secondo caso 25 non vi è alcuna gabbia parassita.

È evidente che si possono determinare configurazioni alternative per ottenere risultati simili in dispositivi con diverso numero e forma d'elettrodi arrangiati sia in una che in due dimensioni. A titolo esemplificativo si mostrano in Figure 6, 7, 9, 10 alcuni esempi di possibili configurazioni applicate in sequenza periodica per la realizzazione di una schiera di gabbie dielettroforetiche chiuse in due dimensioni. La figura 10.6 illustra (questa volta in pianta) una situazione analoga a quella di figura 3 (b,c) in cui vengono applicate due configurazioni alternate P1 e P2 su ciascuna metà degli elettrodi circostanti l'elettrodo su cui realizzare la gabbia S1, ma vengono utilizzati solo due potenziali della medesima ampiezza PHIN e PHIP, come nel caso "tradizionale". Tutti gli elettrodi della schiera colorati di scuro hanno applicato il potenziale PHIN, mentre gli altri elettrodi della schiera (chiari) hanno applicato il potenziale PHIP.

20 In questo caso, l'effetto della applicazione in sequenza temporale (la medesima delle figure 3(b,c) ) delle configurazioni P1 e P2 illustrate porta necessariamente alla formazione, sia nel caso di configurazione P1 che nel caso di configurazione P2, di gabbie di dielettroforesi non chiuse (aperte) in quanto

non localizzate in un minimo di campo elettrico; tuttavia, la risultante della applicazione in sequenza temporale delle configurazioni P1 e P2 è la generazione di una gabbia di dielettroforesi chiusa S1 sull'unico 5 elettrodo cui in entrambe le configurazioni P1 e P2 rimane applicato il medesimo potenziale PHIN (elettrodo sempre grigio).

Le figure 7 e 9 mostrano invece casi di applicazione di quattro configurazioni (*pattern*) 10 diversi P1, P2, P3, P4 alternando sui vari elettrodi sempre e solo i due potenziali PHIP e PHIN; le configurazioni adottate sono a loro volta diverse in figura 7 e in figura 9. La figura 10 illustra il caso in cui si applicano otto configurazioni diverse P1,...P8, 15 facendo in pratica "ruotare" l'elettrodo cui è di volta in volta applicato il potenziale in controfase PHIP (chiaro) rispetto all'elettrodo su cui è posizionata la gabbia S1.

È infine possibile (Figura 8), anche utilizzare 20 una serie di configurazioni "miste", in cui si utilizzano due potenziali in fase negativa di diversa ampiezza (PHINL e PHINH - come nel caso di figure 3b,c) applicati in successione temporale agli elettrodi nell'intorno di un medesimo elettrodo cui è sempre 25 applicato PHINH (grigio più scuro) e su cui si realizza

la gabbia chiusa S1, insieme a potenziali in controfase (chiari) PHIP.

In pratica, con l'applicazione del metodo dell'invenzione si ottiene lo stesso risultato ottenuto 5 mediante una configurazione statica secondo l'arte nota, mostrata in Figura 5; ovvero la generazione di gabbie chiuse di dielettroforesi nelle quali possono essere intrappolate singole particelle; principale vantaggio del metodo secondo il trovato rispetto 10 all'arte nota, è la possibilità di utilizzare elettrodi più piccoli tenendo costante il passo di ripetizione spaziale tra gli elettrodi e aumentando di conseguenza le impedenze tra gli elettrodi, riducendo così la dissipazione di potenza senza causare l'aumento in 15 dimensioni del bacino di attrazione delle gabbie parassite e, al contempo, senza causare la generazione di gabbie parassite.

In sostanza (figura 15), per una qualunque successione di configurazioni di campo PEQp1, ...PEQpn 20 applicate nel tempo T (figura 15 (a), (b) e (c) ), il risultato finale che si ottiene è sempre quello di una sorta di "configurazione equivalente" (figura 15(d) ) che è possibile determinare anche graficamente, in cui il centro della gabbia di dielettroforesi chiusa che 25 si ottiene effettivamente (contrassegnato dal

circoletto con la croce) si trova nel "baricentro" delle n configurazioni applicate in successione, corrispondente, nel caso in specie al baricentro del triangolo ottenuto unendo i centri degli elettrodi cui 5 si è in successione applicato il potenziale PEQp1,...n.

È chiaro che una volta generate le gabbie chiuse S1 secondo il metodo dell'invenzione queste potranno essere fatte spostare lungo un percorso controllato, prefissabile in fase di programmazione degli elettrodi, 10 variando selettivamente la configurazione di tensioni applicata agli elettrodi della schiera in modo da generare, in sequenza, una successione di gabbie chiuse lungo tale percorso controllato. Si possono pertanto attuare, operando secondo il metodo descritto per 15 ottenere la generazione delle gabbie chiuse, tutti i numerosi metodi descritti nello stato dell'arte basati sullo spostamento/manipolazione di gabbie chiuse di dielettroforesi trattenenti al proprio interno una o più particelle.

20 **Apparato per la manipolazione di particelle mediante la sovrapposizione degli effetti di configurazioni di dielettroforesi**

Oggetto della presente invenzione è anche un apparato o dispositivo che consente di realizzare il 25 metodo descritto in modo vantaggioso. Dovendo alternare

rapidamente nel tempo diverse configurazioni (*pattern*) di tensioni ( $V_p$ ,  $V_n$ ) applicate agli elettrodi, si va incontro al problema dell'aggiornamento delle configurazioni. Se la matrice di elettrodi è molto grande (es. 10.000, o 1.000.000) il tempo per riprogrammare la matrice può risultare incompatibile con la velocità di alternanza delle configurazioni. Risulta pertanto auspicabile avere per ogni micro-sito associato agli elettrodi una cella di memoria che regoli la configurazione corrente, così che l'alternanza di configurazioni si possa ottenere senza reintrodurre i dati dall'esterno in modo seriale, ma semplicemente commutando globalmente la programmazione tra le varie configurazioni memorizzate localmente.

Figura 12, riporta uno schema circuitale secondo la presente invenzione, particolarmente indicato allo scopo di alternare rapidamente diverse configurazioni. La parte di attuazione (ACTUATION), contiene un circuito di indirizzamento 10 per una memoria statica 11 costituita da due invertitori in retroazione, le cui uscite (SELP, SELN) determinano se la tensione  $V_p$  o  $V_n$  viene applicata all'elettrodo (LIJ). Le n configurazioni necessarie ad operare il circuito sono memorizzate localmente tramite memorie dinamiche 14. Le memorie dinamiche 14 vengono rinfrescate ogni volta

PIEBANI Rinaldo  
Iscritto al Libro n. 358/BM

che la configurazione viene attivata. Figura 13 mostra la sequenza di forme d'onda relativa a programmazione ed attuazione.

Le memorie dinamiche 14 sono caricate inizialmente 5 durante la fase di programmazione, e durante la fase di attuazione vengono utilizzate periodicamente. Prima di ogni utilizzo, le tensioni SELP, SELN vengono resettate al valore corrispondente al punto di equilibrio instabile della cella di memoria statica, e, dopo la 10 disattivazione del RESET, la chiusura dell'interruttore che connette i nodi della RAM statica ai condensatori che costituiscono la memoria dinamica causa la commutazione della memoria statica verso la nuova configurazione e il refresh (rinfrescamento) della memoria dinamica 15 stessa.

Le memorie dinamiche possono essere costituite da coppie di condensatori (P1, M1, ... PN, MN), come in Figura 12, eventualmente realizzate - per utilizzare una tecnologia CMOS standard - con un transistor con drain 20 e source cortocircuitati (come terminale di massa) e con il gate come altro piatto del condensatore.

Una realizzazione ancora più compatta (Figura 14) prevede l'utilizzo di un solo condensatore (P1, ... PN) per ogni configurazione più un unico condensatore *dummy* 25 (MDUM) connesso all'altra uscita della memoria statica

11, che viene precaricato durante la fase di RESET nel punto di equilibrio instabile della memoria statica 11. La precarica avviene attivando il segnale PRECH durante la fase di RESET Attivo. PRECH può poi essere 5 disattivato, e riattivato subito dopo simultaneamente ad uno dei segnali di selezione della configurazione (C1, ..., CN).

L'apparato descritto qui sopra in due realizzazioni preferenziali consente di attivare 10 simultaneamente su tutta la schiera di elettrodi la configurazione della sequenza, semplicemente attivando i segnali globali RESET e C1, CN come opportuno.

Per il collaudo del circuito è inoltre consigliabile realizzare per ogni elettrodo  $L_{IJ}$  un 15 circuito ausiliario di test (TEST), che riporta mediante un source follower, riga per riga, la tensione applicata all'elettrodo di una colonna selezionata.

***Metodo per la riduzione della dissipazione di potenza e degli effetti delle gabbie parassite mediante elettrodi ausiliari***

Un ulteriore metodo (e dispositivo) per la riduzione degli effetti delle gabbie parassite associate è mostrato schematicamente in Figura 11. In tal caso si fa uso di potenziali ausiliari oltre ai 25 potenziali normali applicati secondo lo stato

dell'arte; la funzione dei potenziali ausiliari è quella di aumentare l'intensità del campo in corrispondenza delle regioni in cui vengono a trovarsi elettrodi cui sono applicati potenziali con la stessa 5 fase; queste regioni infatti normalmente determinano la creazione di gabbie parassite; quando vengono applicati potenziali in fase tra loro si crea in questa regione un minimo locale del campo elettrico corrispondente ad un minimo del potenziale di dielettroforesi.

10 Secondo la presente invenzione è necessario applicare un ulteriore potenziale (PHIPA) con stessa fase ma ampiezza maggiore; l'ampiezza del potenziale in particolare può essere scelta per avere in corrispondenza della superficie del chip ampiezza 15 uguale o maggiore al potenziale PHIP; in questo modo non si realizza in questa regione un minimo del campo elettrico. Tali potenziali ausiliari assumono valore nullo o fase negativa PHINA o possono restare flottanti in corrispondenza delle regioni in cui si applicano 20 fasi opposte; in corrispondenza di tali regioni infatti non si realizzano normalmente gabbie parassite; sono possibili varianti al numero, alla forma ed alla posizione relativa degli elettrodi utilizzati per applicare tali potenziali ausiliari così come sono 25 possibili varianti alla ampiezza, frequenza e fase dei

potenziali ausiliari stessi secondo la presente invenzione.

**Apparato per riduzione della dissipazione di potenza e degli effetti delle gabbia parassite mediante elettrodi**

**5 ausiliari**

Oggetto della presente invenzione è anche un apparato che consente di realizzare il metodo appena descritto. Con riferimento alla Figura 11, per la manipolazione di particelle mediante gabbie chiuse S1 di dielettroforesi si utilizza un dispositivo comprendente una schiera di primi elettrodi Lij individualmente indirizzabili ed azionabili, almeno un secondo elettrodo LLID disposto affacciato ai e discosto dai primi elettrodi Lij, una camera C adatta a contenere in sospensione le particelle in un mezzo fluido, e mezzi M per generare nell'intorno di almeno una particella un campo elettrico variabile nel tempo mediante gli elettrodi Lij e l'elettrodo LLID.

La camera C è nella fattispecie delimitata tra la schiera di primi elettrodi Lij ed il secondo elettrodo LLID; i mezzi M includono mezzi (noti e non illustrati per semplicità) per applicare ad almeno un primo gruppo di primi elettrodi Lij della schiera, in corrispondenza di ciascuno dei quali si vuole generare una gabbia S1, una configurazione di tensione PHIN in fase con una

configurazione di tensione PHIN applicata all'elettrodo LLID; e per applicare ad almeno un secondo gruppo di elettrodi Lij immediatamente circostanti ogni gabbia S1 da generare una configurazione di tensione in 5 controfase PHIP con la configurazione di tensione applicata al secondo elettrodo LLID.

Secondo il trovato, il dispositivo comprende inoltre mezzi 40 per generare un aumento localizzato della intensità del campo elettrico in corrispondenza 10 di regioni della camera C in cui si trovano, posizionati immediatamente adiacenti tra loro, elettrodi Lij cui sono applicate configurazioni di tensione aventi identica fase, comprendenti una schiera di terzi elettrodi  $L_A$  disposti in prossimità 15 degli elettrodi Lij, ciascuno sostanzialmente in corrispondenza di un varco di separazione e isolamento VC tra una rispettiva coppia di primi elettrodi Lij adiacenti.

Il dispositivo comprende inoltre mezzi M2 per 20 applicare selettivamente ad almeno un selezionato gruppo di terzi elettrodi  $L_A$  disposti in prossimità di primi elettrodi Lij cui risultano in uso applicate configurazioni di tensione PHIP (o PHIN) aventi identica fase, una configurazione di tensione PHIPA (o 25 PHINA) avente fase identica a quella applicata a tali

PIEBANI Rinaldo  
Avvocato all'Abbo n. 358/BM  
Cagliari

primi elettrodi, ma ampiezza maggiore.

La schiera di primi elettrodi  $L_{ij}$  e la schiera di terzi elettrodi  $L_A$  sono portate da un medesimo substrato  $O$  elettricamente isolante, a distanze differenti da una superficie esterna del substrato delimitante inferiormente la camera  $C$ . I terzi elettrodi  $L_A$  sono preferibilmente disposti sottostanti ai primi elettrodi  $L_{ij}$  rispetto alla citata superficie esterna del substrato  $O$ .

10

PIERSON Rinaldo  
Viscito all'Atto n. 552/SM

### **Rivendicazioni**

1. Metodo per la manipolazione di particelle comprendente la fase di generare almeno una configurazione di campo di forza agente su almeno una particella, **caratterizzato dal fatto che** comprende la fase di creare un campo di forza mediante la sovrapposizione degli effetti di una pluralità di configurazioni di campo di forza tra loro diverse il cui effetto risultante su detta almeno una particella è diverso dall'effetto di ciascuna configurazione di detta pluralità di configurazioni di campo di forza, ciascuna presa singolarmente.

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta sovrapposizione di effetti viene ottenuta mediante la generazione di una successione temporale di dette configurazioni di campo di forza tra loro diverse.

3. Metodo secondo la rivendicazione 2, in cui detta almeno una configurazione di campo di forza è atta a creare almeno un punto di equilibrio stabile (S, S1) tale da intrappolare in esso detta almeno una particella, caratterizzato dal fatto che detto almeno un punto di equilibrio stabile (S, S1) viene creato mediante la generazione di detta successione temporale di una pluralità di configurazioni di campo di forza

PIERANI Rinaldo  
Aut. 353/2014  
2014/03/20 10:30:23

tra loro diverse e non necessariamente atte, ciascuna presa singolarmente, a creare detto punto di equilibrio stabile (S, S1), ma il cui effetto risultante è la creazione di almeno un detto punto di equilibrio 5 stabile (S, S1) atto ad intrappolare almeno una detta particella.

4. Metodo secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che detto campo di forza è un campo elettrico continuo o discontinuo, spazialmente non uniforme.

10 5. Metodo secondo una delle rivendicazioni 3 o 4, caratterizzato dal fatto che detta successione temporale di configurazioni di campo di forza è una successione temporale di configurazioni diverse di potenziali elettrici applicati ad un primo elettrodo di 15 una schiera di elettrodi e a secondi elettrodi di detta schiera adiacenti al primo, detta successione essendo scelta in modo da formare sostanzialmente in corrispondenza di detto primo elettrodo, come effetto risultante, un detto punto di equilibrio stabile (S, 20 S1) e, contemporaneamente, impedire che a elettrodi adiacenti di detta schiera di elettrodi sia applicata, in ciascuna configurazione di campo di forza di detta successione temporale di configurazioni, una medesima fase, con la conseguente possibile creazione di punti 25 di equilibrio stabile indesiderati.

PLEBANI Rinaldo  
REGISTRAZIONE 611/AB/0 n. 358/BM/

6. Metodo secondo la rivendicazione 4 o 5,  
caratterizzato dal fatto che il detto almeno un punto  
di equilibrio stabile è generato applicando  
nell'intorno di detta almeno una particella un campo  
5 elettrico variabile nel tempo mediante una schiera di  
primi e secondi elettrodi individualmente indirizzabili  
ed azionabili e mediante almeno un terzo elettrodo  
disposto affacciato ai e discosto dai primi e secondi  
elettrodi in modo da delimitare tra esso e la detta  
10 schiera di primi e secondi elettrodi una camera di  
confinamento per dette particelle.

7. Metodo secondo la rivendicazione 6, caratterizzato  
dal fatto che la fase di formazione di detto almeno un  
punto di equilibrio stabile ( $S, S_1$ ) viene realizzata  
15 applicando ad almeno un detto primo elettrodo una  
configurazione di tensione in fase con una  
configurazione di tensione applicata al detto almeno un  
terzo elettrodo, e ad un gruppo di secondi elettrodi di  
detta schiera immediatamente circostanti detto punto di  
20 equilibrio stabile da generare una successione  
temporale di configurazioni di tensione tra loro  
diverse e tali che, in ciascuna configurazione di detta  
pluralità di configurazioni di campo di forza, almeno  
uno dei secondi elettrodi di detto gruppo si trova in  
25 controparte con la configurazione di tensione applicata

al terzo elettrodo.

8. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 2 a 7, in cui dette particelle sono in sospensione in un fluido, caratterizzato dal fatto che detta successione temporale di configurazioni diverse di campo di forza viene applicata in un intervallo di tempo prefissato (T), il quale è scelto in modo da risultare minore della frequenza di taglio della funzione di trasferimento di un sistema dinamico costituito da detta almeno una particella e dal detto fluido in cui essa è in sospensione.

9. Metodo secondo la rivendicazione 7 o 8, caratterizzato dal fatto che detta successione temporale di configurazioni di tensione tra loro diverse è tale che, in detto intervallo di tempo prefissato, tutti i secondi elettrodi di detto gruppo circostante un punto di equilibrio stabile da generare assumono, selettivamente o a gruppi, una configurazione di tensione in controfase con detto terzo elettrodo.

20 10. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 6 a 8, caratterizzato dal fatto che almeno una di dette configurazioni di tensione di detta successione temporale di configurazioni è costituita da tensioni la cui frequenza è diversa da quella delle altre 25 configurazioni di tensione.

11. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 6 a 10, caratterizzato dal fatto che detto almeno un punto di equilibrio stabile è creato in un punto non corrispondente ad un minimo relativo di detto campo elettrico di ciascuna configurazione di detta successione temporale di configurazioni di campo elettrico.
12. Metodo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 3 a 11, caratterizzato dal fatto di comprendere inoltre la fase di spostare detto punto di equilibrio stabile lungo un percorso controllato.
13. Metodo secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che detto almeno un punto di equilibrio stabile viene spostato variando selettivamente la configurazione di potenziali elettrici applicata a detti primi e secondi elettrodi in modo da generare, in sequenza, una successione di punti di equilibrio stabile lungo detto percorso controllato.
14. Metodo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 13, caratterizzato dal fatto che detto campo di forza è un campo di dielettroforesi.
15. Metodo per la manipolazione di particelle comprendente la fase di generare almeno una configurazione di campo di forza atta a creare in

almeno un primo punto spaziale in prossimità del quale  
è situata almeno una detta particella almeno un punto  
di equilibrio stabile (S, S1) tale da intrappolare  
detta almeno una particella; **caratterizzato dal**  
5 **fatto che** comprende inoltre la fase di generare un  
aumento localizzato della intensità di detto campo di  
forza in almeno un gruppo di secondi punti spaziali  
situati in prossimità di detto almeno un punto di  
equilibrio stabile (S, S1).

10 16. Metodo secondo la rivendicazione 14 o 15,  
comprendente la fase di generare mediante almeno una  
schiera di elettrodi un campo elettrico tale da creare  
in prossimità di detto primo punto spaziale, definito  
in corrispondenza di un primo elettrodo di detta  
15 schiera di elettrodi, almeno un detto punto di  
equilibrio stabile (S, S1) in modo da intrappolare in  
esso detta almeno una particella, **caratterizzato dal**  
**fatto che** detta fase di generazione di almeno un  
detto punto di equilibrio stabile (S, S1) viene  
20 realizzata, in combinazione:

- applicando a detti elettrodi di detta schiera di  
elettrodi configurazioni di potenziale tali che almeno  
un gruppo di secondi elettrodi di detta schiera di  
elettrodi immediatamente circostanti detto primo punto  
25 spaziale definito in corrispondenza del primo elettrodo

si trovano in controfase rispetto al primo elettrodo; e  
- generando un aumento localizzato della intensità di  
detto campo elettrico in corrispondenza di detto gruppo  
di secondi punti spaziali definiti in cui si trovano,  
5 posizionati immediatamente adiacenti tra loro, secondi  
elettrodi cui sono applicate configurazioni di tensione  
aventi identica fase.

17. Metodo secondo la rivendicazione 16,  
caratterizzato dal fatto che detto almeno un punto di  
10 equilibrio stabile (S, S1) è generato applicando  
nell'intorno di detta almeno una particella un campo  
elettrico variabile nel tempo mediante una schiera di  
primi e secondi elettrodi individualmente indirizzabili  
ed azionabili e mediante almeno un terzo elettrodo  
15 disposto affacciato ai e discosto dai primi e secondi  
elettrodi in modo da delimitare tra esso e la detta  
schiera di primi e secondi elettrodi una camera adatta  
a contenere in sospensione dette particelle in un  
fluido; detta fase di generazione di almeno un punto di  
20 equilibrio stabile venendo realizzata applicando ad  
almeno un detto primo elettrodo una configurazione di  
tensione in fase con una configurazione di tensione  
applicata al detto almeno terzo elettrodo, e ad un  
gruppo di secondi elettrodi di detta schiera  
25 immediatamente circostanti detto punto di equilibrio

stabile da generare una configurazione di tensione in controfase con la configurazione di tensione applicata al terzo elettrodo.

18. Metodo secondo una qualunque delle rivendicazioni 5 da 15 a 17, caratterizzato dal fatto che detto punto di equilibrio stabile è definito da una gabbia chiusa di dielettroforesi.

19. Metodo secondo la rivendicazione 17 o 18, caratterizzato dal fatto che detto aumento localizzato 10 della intensità di detto campo elettrico viene ottenuto mediante una schiera di elettrodi ausiliari disposti in prossimità di detti primi e secondi elettrodi, ciascuno sostanzialmente in corrispondenza di un varco di separazione e isolamento tra una rispettiva coppia di 15 elettrodi adiacenti di detta schiera di elettrodi.

20. Metodo secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che detto aumento localizzato della intensità di detto campo elettrico viene ottenuto applicando ad un selezionato gruppo di detti elettrodi 20 ausiliari disposti in prossimità di primi e/o secondi elettrodi cui risultano applicate configurazioni di tensione aventi identica fase, una configurazione di tensione avente fase identica a quella applicata a tali primi e/o secondi elettrodi, ma ampiezza maggiore.

25 21. Metodo secondo la rivendicazione 20,

caratterizzato dal fatto che detta schiera di primi e  
secondi elettrodi e detta schiera di elettrodi  
ausiliari vengono ricavate su un medesimo substrato  
elettricamente isolante, a distanze differenti da una  
5 superficie esterna del substrato delimitante  
inferiormente detta camera.

22. Metodo secondo la rivendicazione 21,  
caratterizzato dal fatto che detti elettrodi ausiliari  
vengono ricavati posizionati sottostanti ai primi e  
10 secondi elettrodi rispetto a detta superficie esterna  
del substrato, la configurazione di tensione applicata  
a detto selezionato gruppo di elettrodi ausiliari  
essendo scelta di ampiezza tale che, su detta  
superficie esterna del substrato, essa determina  
15 l'instaurazione di un potenziale elettrico avente  
medesima fase ed ampiezza uguale o maggiore a quelle  
del potenziale elettrico determinato su detta  
superficie esterna del substrato da detti primi e/o  
secondi elettrodi cui risultano applicate  
20 configurazioni di tensione aventi identica fase.

23. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 20 a  
22, caratterizzato dal fatto che detto selezionato  
gruppo di elettrodi ausiliari è scelto in modo da  
generare detto aumento localizzato della intensità di  
25 detto campo elettrico solamente in corrispondenza di

detto gruppo di secondi elettrodi.

24. Dispositivo per la manipolazione di particelle comprendente mezzi per la generazione di almeno una configurazione di un campo di forza agente su almeno 5 una di dette particelle, **caratterizzato dal fatto che** detti mezzi sono tali da creare una sovrapposizione di effetti tra una pluralità di configurazioni di campo di forza tra loro diverse il cui effetto risultante su detta almeno una particella è diverso dall'effetto di 10 ciascuna configurazione di detta pluralità di configurazioni di campo di forza, ciascuna presa singolarmente[PC31].

25. Dispositivo secondo la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che detti mezzi sono atti a 15 creare una successione temporale di dette configurazioni di campo di forza tra loro diverse il cui effetto risultante su detta almeno una particella è diverso dall'effetto di ciascuna configurazione di detta pluralità di configurazioni di campo di forza, 20 ciascuna presa singolarmente[PC32].

26. Dispositivo secondo la rivendicazione 25 in cui detti mezzi per la generazione di almeno una configurazione di campo di forza sono atti a creare almeno un punto di equilibrio stabile (S, S1) tale da 25 intrappolare almeno in prossimità di esso detta almeno

una particella; ed in cui detti mezzi per la generazione di almeno una configurazione di campo di forza, sono tali da generare una successione temporale di una pluralità di configurazioni di campo di forza 5 tra loro diverse e non necessariamente atte, ciascuna presa singolarmente, a creare detto punto di equilibrio stabile (S, S1), ma il cui effetto risultante è la creazione di almeno un detto punto di equilibrio stabile (S, S1) atto ad intrappolare almeno una detta 10 particella[PC34].

27. Dispositivo secondo la rivendicazione 25 o 26 caratterizzato dal fatto che detto campo di forza è un campo elettrico continuo o discontinuo, spazialmente non uniforme[PC36].

15 28. Dispositivo secondo una delle rivendicazioni da 24 a 27 caratterizzato dal fatto che detti mezzi per la generazione di almeno una configurazione di un campo di forza comprendono: una schiera di primi e secondi elettrodi individualmente indirizzabili ed azionabili; 20 e mezzi per applicare ad almeno uno di detti primi elettrodi di detta schiera di elettrodi e a secondi elettrodi di detta schiera di elettrodi adiacenti al primo una successione temporale di configurazioni diverse di potenziali elettrici tale da formare 25 sostanzialmente in corrispondenza di detto primo

elettrodo, come effetto risultante, una punto di equilibrio stabile (S, S1) e, contemporaneamente, impedire che a elettrodi adiacenti di detta schiera di elettrodi sia applicata, in ciascuna configurazione di 5 campo di forza di detta successione temporale di configurazioni, una medesima fase, con la conseguente possibile creazione di punti di equilibrio stabile indesiderati[PC38].

29. Dispositivo secondo la rivendicazione 28,  
10 caratterizzato dal fatto di comprendere inoltre: almeno un terzo elettrodo disposto affacciato ai e discosto dai primi e secondi elettrodi; una camera adatta a contenere in sospensione dette particelle in un fluido, detta camera essendo delimitata tra detta schiera di 15 primi e secondi elettrodi e detto almeno un terzo elettrodo; e mezzi per generare nell'intorno di almeno una detta particella un campo elettrico variabile nel tempo mediante detti elettrodi; in cui detti mezzi per generare detto campo elettrico comprendono, in 20 combinazione:

(i)- mezzi per applicare ad almeno un detto primo elettrodo di detta schiera in corrispondenza del quale si vuole generare un punto di equilibrio stabile (S, S1) una configurazione di tensione in fase con una 25 configurazione di tensione applicata al detto almeno un

PIEBANI Rinaldo  
Iscritto all'Albo n. 358/PAN

terzo elettrodo; e

(ii)- mezzi per applicare ad un gruppo di secondi elettrodi di detta schiera immediatamente circostanti detto punto di equilibrio stabile (S, S1) da generare 5 una successione temporale di configurazioni di tensione tra loro diverse e tali che, in ciascuna configurazione di detta pluralità di configurazioni di campo di forza, almeno uno dei secondi elettrodi di detto gruppo si trova in controfase con la configurazione di tensione 10 applicata al terzo elettrodo[PC39].

30. Dispositivo secondo la rivendicazione 29, caratterizzato dal fatto che detti mezzi per applicare a detto gruppo di secondi elettrodi una successione temporale di configurazioni di tensione tra loro 15 diverse comprendono, per ciascun detto primo e/o secondo elettrodo di detta schiera di elettrodi:

- mezzi di indirizzamento per mezzi di memoria statica atti a determinare l'applicazione selettiva ad un rispettivo primo o secondo elettrodo di una 20 configurazione di tensione selezionata tra un gruppo di configurazioni di tensione possibili;

- mezzi di memoria dinamica atti a determinare una successione temporale prefissata di commutazioni dei mezzi di memoria statica tale da determinare detta 25 applicazione selettiva all'elettrodo di una

configurazione di tensione scelta tra detto gruppo di configurazioni di tensione possibili in base alle informazioni precedentemente memorizzate in detti mezzi di memoria dinamica.

5 31. Dispositivo secondo la rivendicazione 30, caratterizzato dal fatto di comprendere inoltre mezzi per resettare i mezzi di memoria statica sulla base di un segnale di resettaggio e mezzi per rinfrescare i mezzi di memoria dinamica dopo la disattivazione di 10 detto segnale di resettaggio e detta commutazione dei mezzi di memoria statica.

32. Dispositivo secondo la rivendicazione 30 o 31, caratterizzato dal fatto che detti mezzi di memoria dinamica comprendono una coppia di condensatori per 15 ciascuna configurazione di tensione facente parte di detta successione temporale di configurazioni di tensione tra loro diverse.

33. Dispositivo secondo la rivendicazione 30 o 31, caratterizzato dal fatto che detti mezzi di memoria dinamica comprendono un singolo primo condensatore per 20 ciascuna configurazione di tensione facente parte di detta successione temporale di configurazioni di tensione tra loro diverse, connesso con una prima uscita dei mezzi di memoria statica; un unico secondo 25 condensatore connesso con una seconda uscita dei mezzi di

memoria statica; e mezzi per precaricare detto secondo  
capacitore durante almeno parte della fase di  
resettaggio dei mezzi di memoria statica.

34. Dispositivo per la manipolazione di particelle  
5 comprendente mezzi per la generazione di almeno una  
configurazione di un campo di forza agente su almeno  
una di dette particelle, **caratterizzato dal fatto che**  
detti mezzi comprendono primi mezzi per generare almeno  
una configurazione di campo di forza atta a creare in  
10 almeno un primo punto spaziale nella cui prossimità è  
situata almeno una detta particella almeno un punto di  
equilibrio stabile ( $S$ ,  $S_1$ ) tale da intrappolare detta  
almeno una particella; e secondi mezzi per generare  
un aumento localizzato della intensità di detto campo  
15 di forza in almeno un gruppo di secondi punti spaziali  
situati in prossimità di detto almeno un punto di  
equilibrio stabile ( $S$ ,  $S_1[PC43]$ )..

35. Dispositivo secondo la rivendicazione 34,  
caratterizzato dal fatto che detti primi mezzi  
20 comprendono una schiera di primi e secondi elettrodi  
individualmente indirizzabili ed azionabili, almeno un  
terzo elettrodo disposto affacciato ai e discosto dai  
primi elettrodi, una camera adatta a contenere in  
sospensione dette particelle in un mezzo fluido, detta  
25 camera essendo delimitata tra detta schiera di primi e

secondi elettrodi e detto almeno un terzo elettrodo, e  
mezzi per generare nell'intorno di almeno una detta  
particella un campo elettrico variabile nel tempo  
mediante detti elettrodi, includenti mezzi per  
5 applicare ad almeno un gruppo di primi elettrodi di  
detta schiera di elettrodi in corrispondenza di  
ciascuno dei quali si vuole generare un punto di  
equilibrio stabile (S, S1), una configurazione di  
tensione in fase con una configurazione di tensione  
10 applicata al detto almeno un terzo elettrodo; e mezzi  
per applicare ad almeno un gruppo di secondi elettrodi  
immediatamente circostanti detto punto di equilibrio  
stabile (S, S1) da generare una configurazione di  
tensione in controfase con la configurazione di  
15 tensione applicata al terzo elettrodo; detti secondi  
mezzi comprendendo mezzi per generare un aumento  
localizzato della intensità di detto campo elettrico in  
corrispondenza di regioni di detta camera in cui si  
trovano, posizionati immediatamente adiacenti tra loro,  
20 primi e/o secondi elettrodi cui sono applicate  
configurazioni di tensione aventi identica fase[PC46].

36. Dispositivo secondo la rivendicazione 35,  
caratterizzato dal fatto che detti mezzi per generare  
un aumento localizzato della intensità di detto campo  
25 elettrico comprendono una schiera di elettrodi

ausiliari disposti in prossimità di detti primi e secondi elettrodi, ciascuno sostanzialmente in corrispondenza di un varco di separazione e isolamento tra una rispettiva coppia di primi e/o secondi 5 elettrodi adiacenti[PC48].

37. Dispositivo secondo la rivendicazione 36, caratterizzato dal fatto di comprendere mezzi per applicare selettivamente ad almeno un selezionato gruppo di elettrodi ausiliari disposti in prossimità di 10 primi e/o secondi elettrodi cui risultano in uso applicate configurazioni di tensione aventi identica fase, una configurazione di tensione avente fase identica a quella applicata a tali primi e/o secondi elettrodi, ma ampiezza maggiore[PC50].

15 38. Dispositivo secondo la rivendicazione 36 o 37, caratterizzato dal fatto che detta schiera di primi e secondi elettrodi e detta schiera di elettrodi ausiliari sono portate da un medesimo substrato elettricamente isolante, a distanze differenti da una 20 superficie esterna del substrato delimitante inferiormente detta camera[PC52].

39. Dispositivo secondo la rivendicazione 38, caratterizzato dal fatto che detti elettrodi ausiliari sono disposti sottostanti ai detti primi e secondi 25 elettrodi rispetto a detta superficie esterna del

substrato [PC54].

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(Iscritto all'Albo n.358/BM)

PLEBANI Rinaldo  
(Iscritto all'Albo n.358/BM)

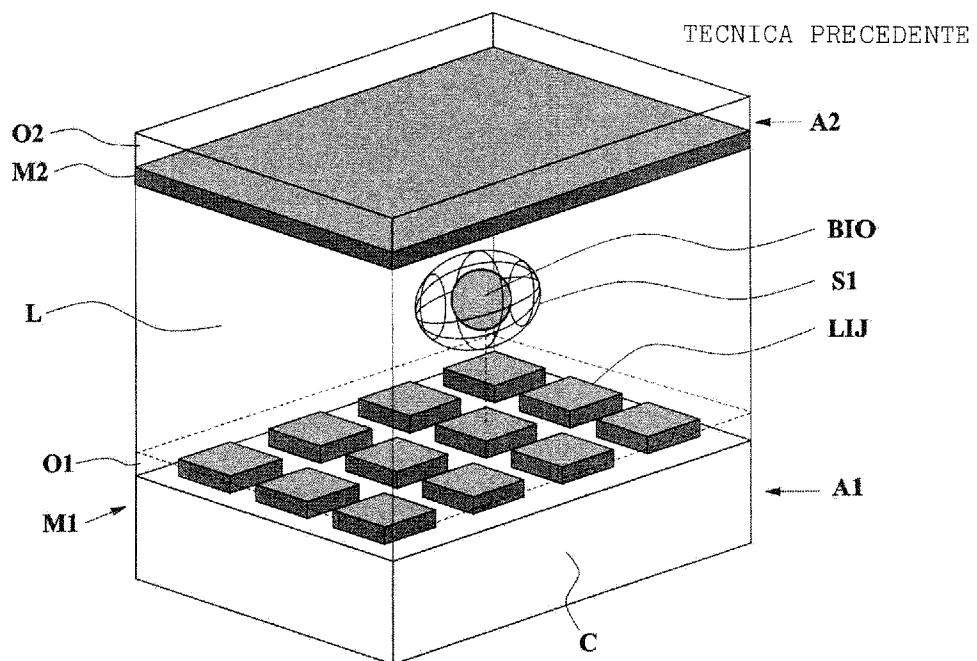


Fig. 1

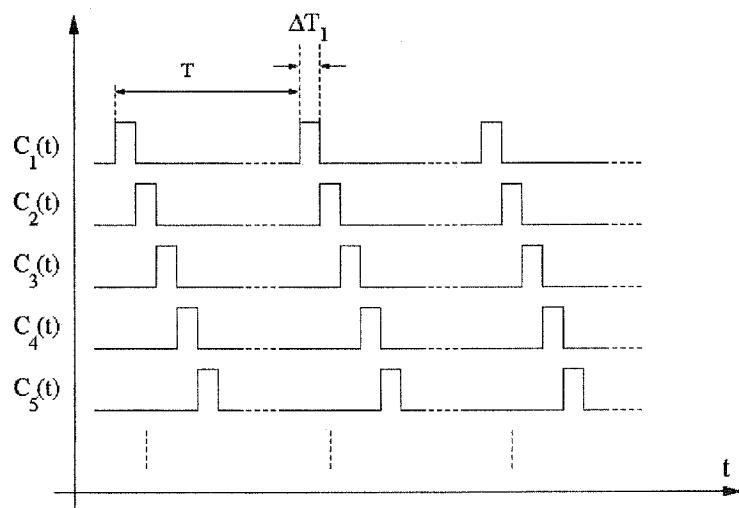
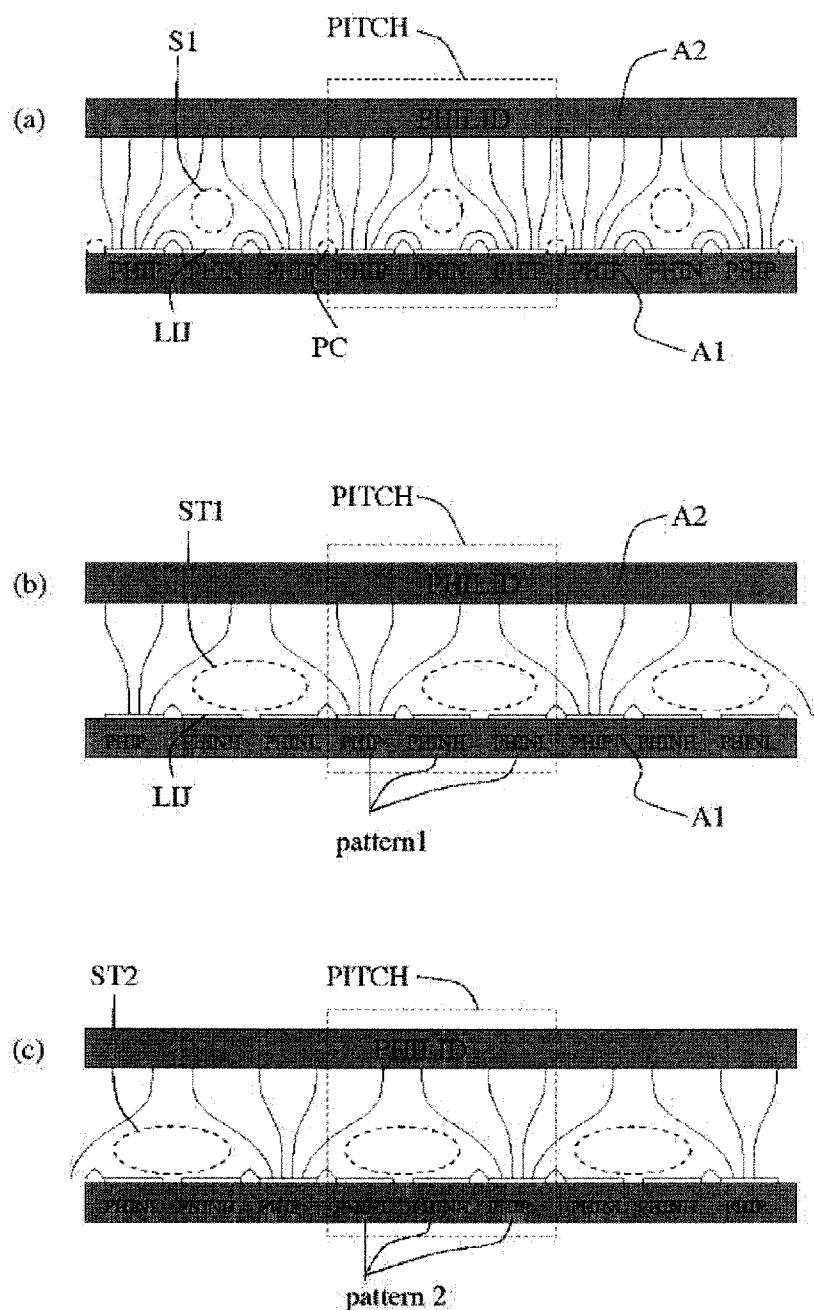


Fig. 2

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(iscritto all'Albo n.353/BM)



**Fig. 3**

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(iscritto all'Albo n.358/BM)

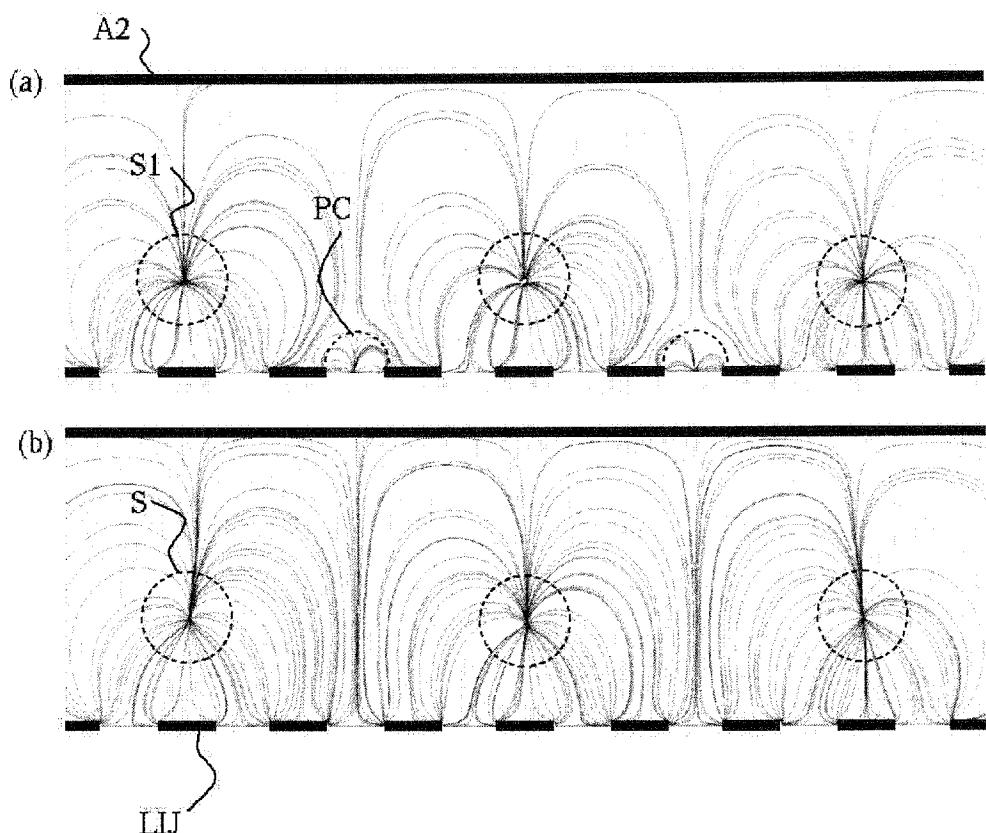
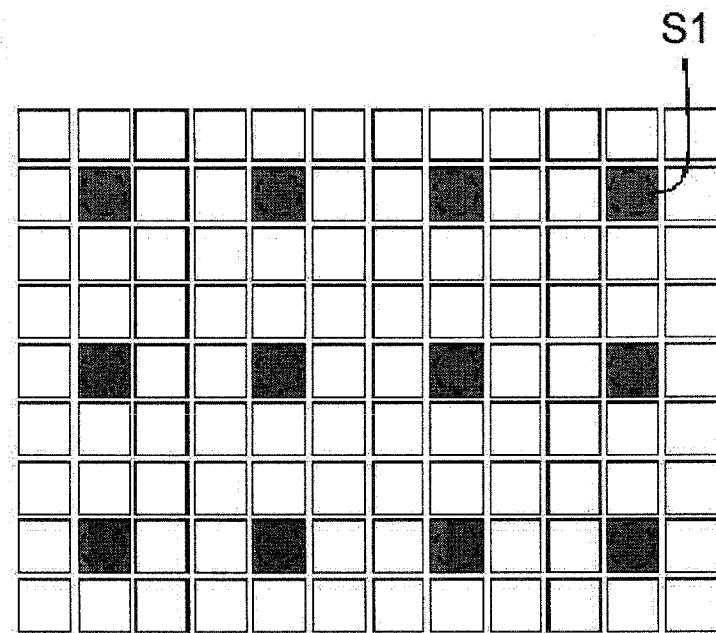


Fig. 4

PHIN

PHIP



TECNICA PRECEDENTE

Fig. 5

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(iscritto all'Albo n. 358/BM)

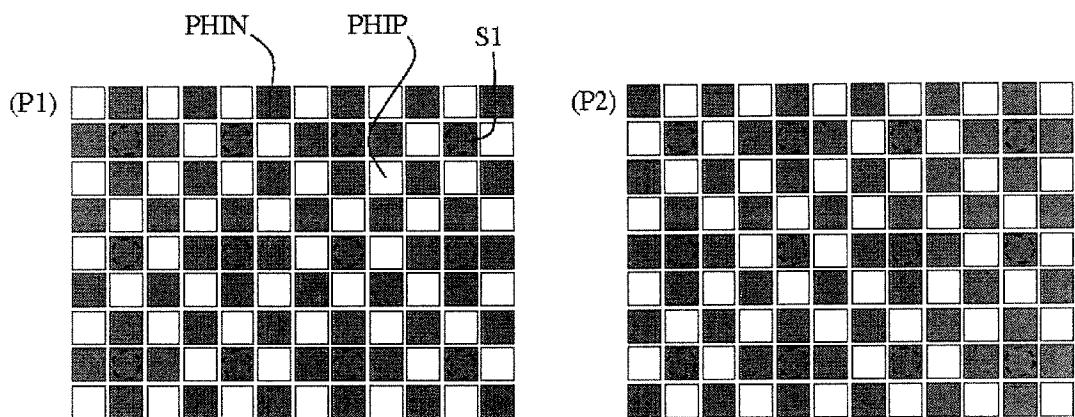


Fig. 6

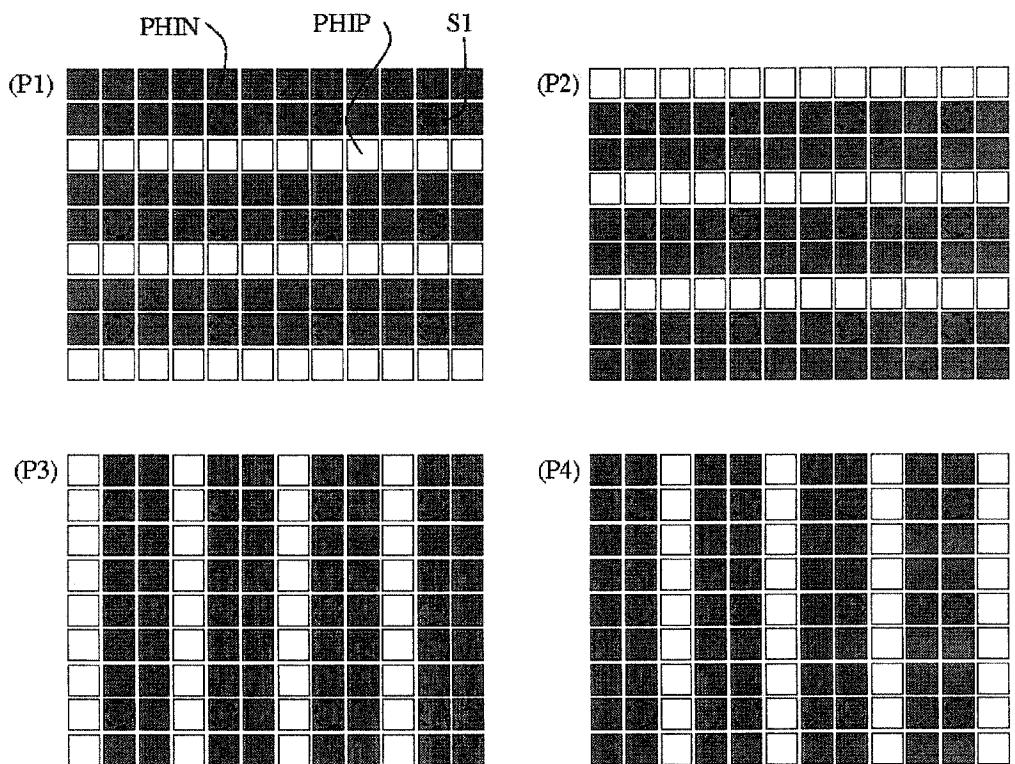


Fig. 7

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEGANI Rinaldo  
(Iscritto all'Albo n.356/BM)

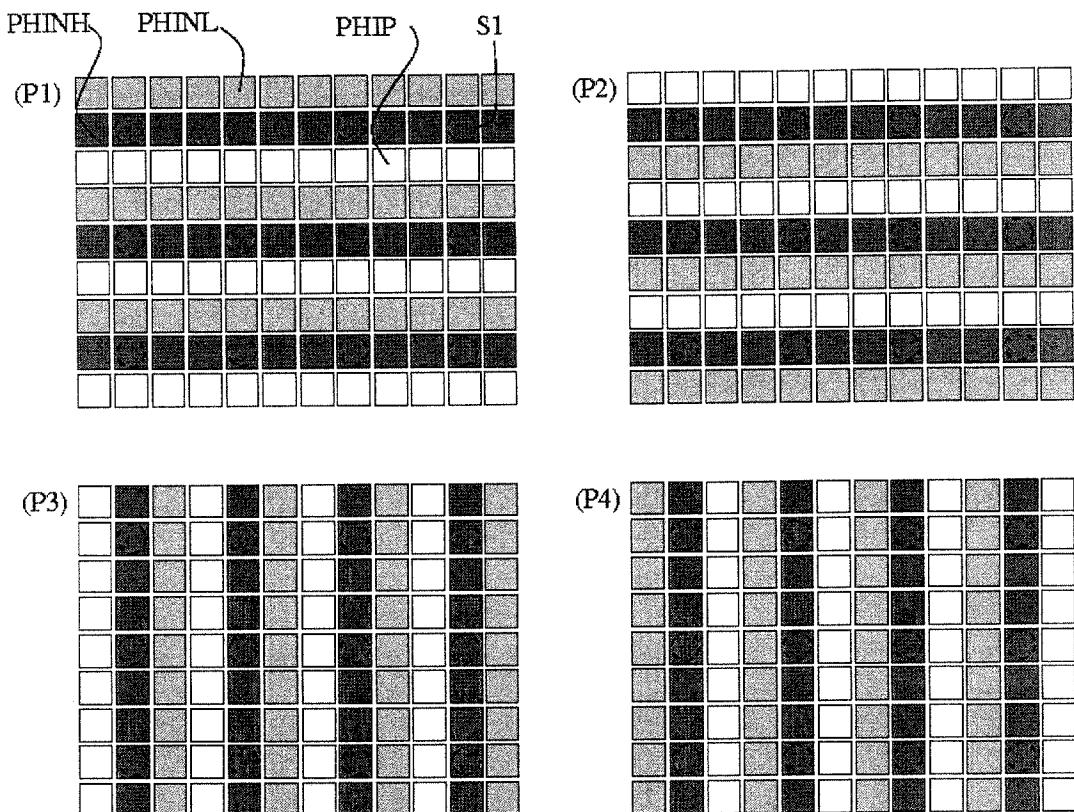


Fig. 8

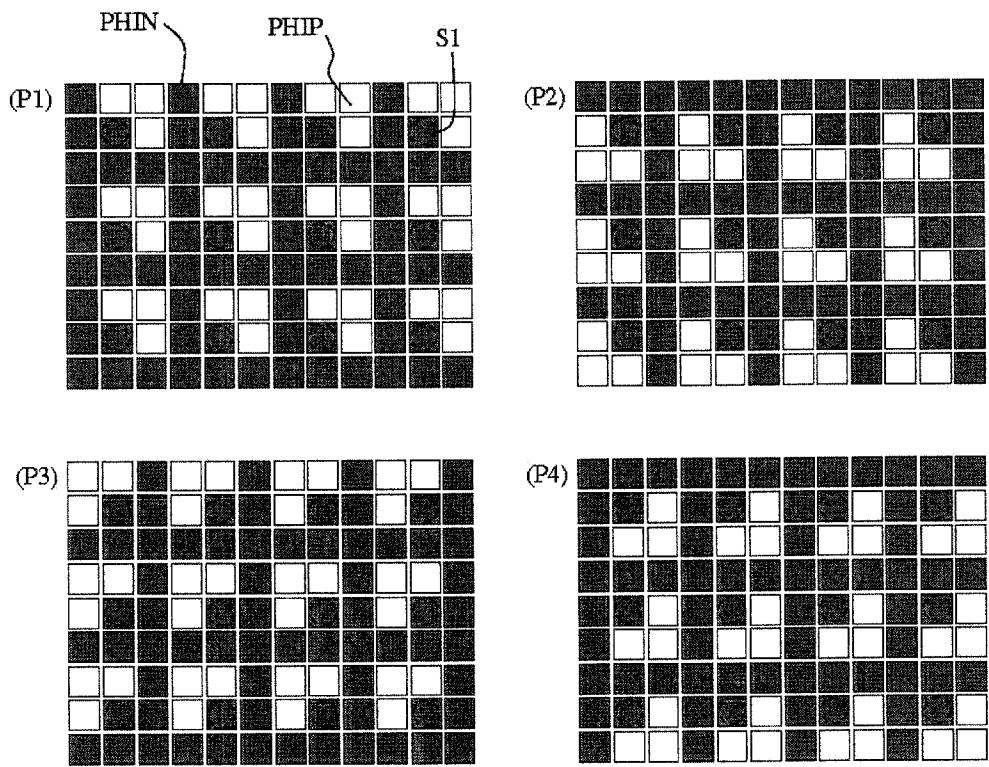


Fig. 9

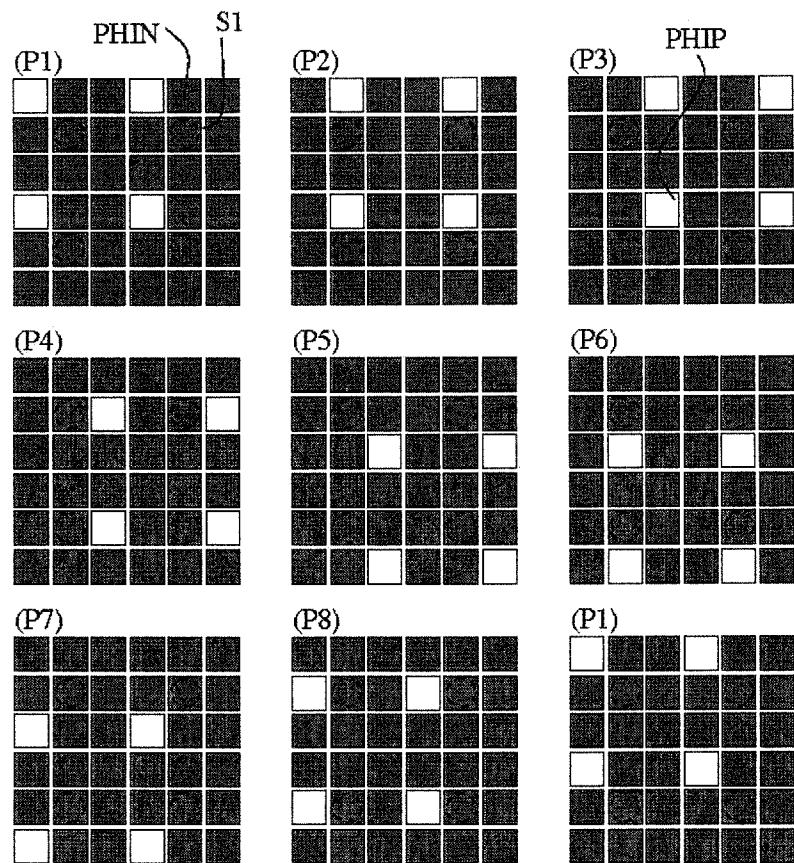


Fig. 10

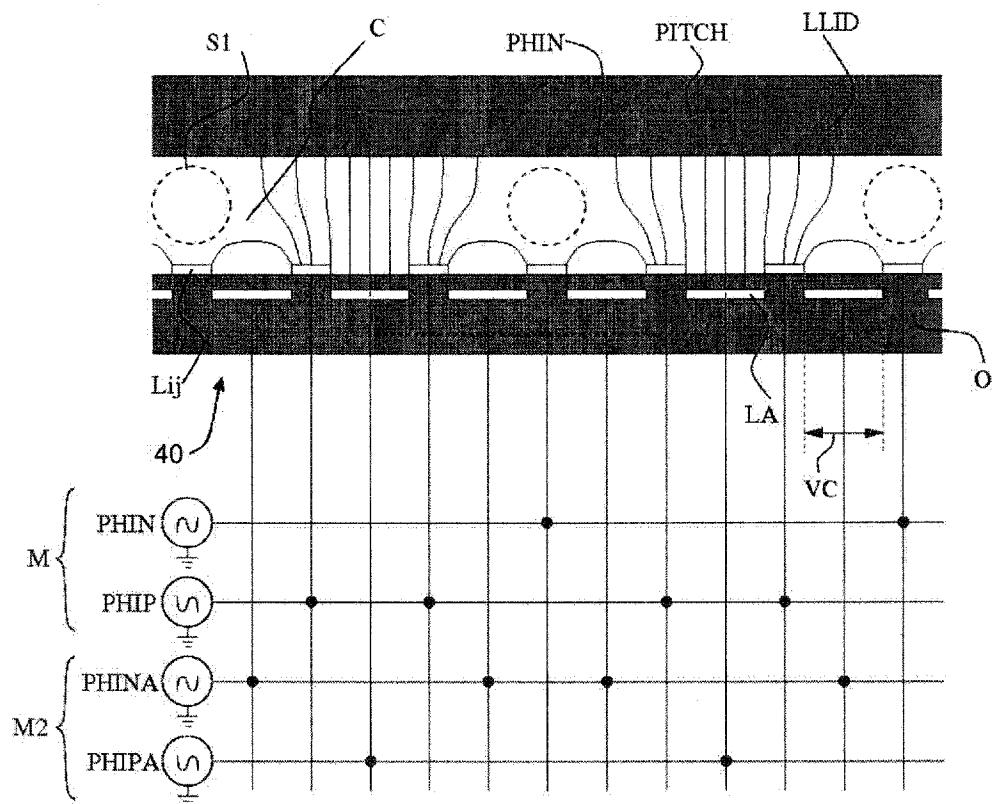


Fig. 11

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(Iscritto all'Albo n. 958/BM)

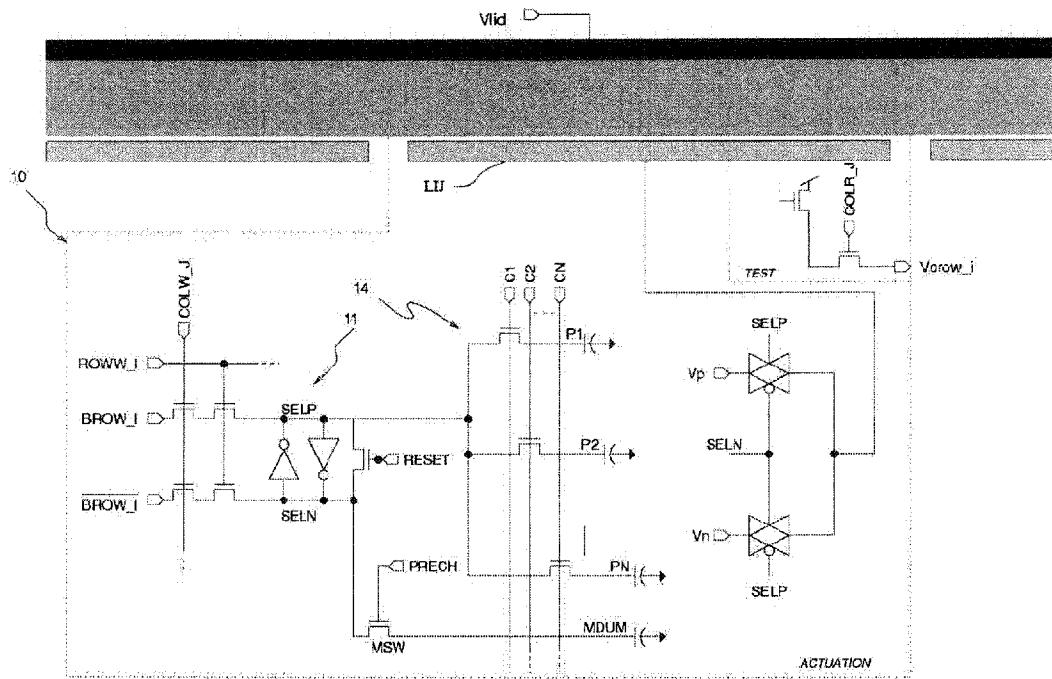


Fig. 12

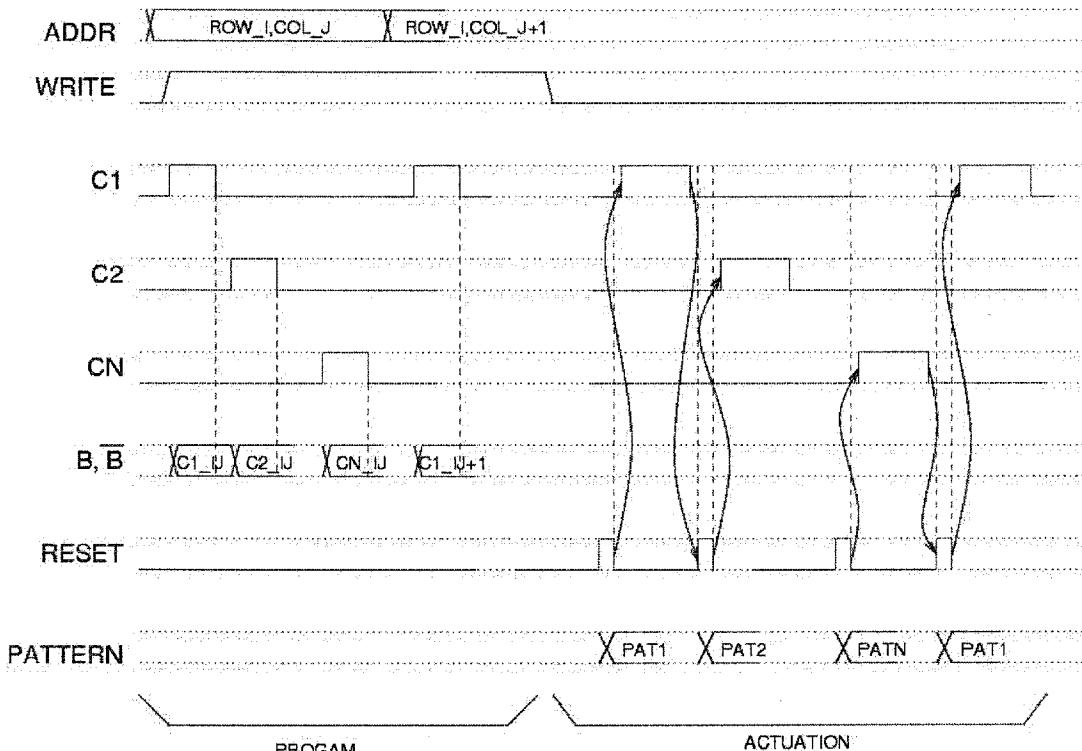


Fig. 13

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

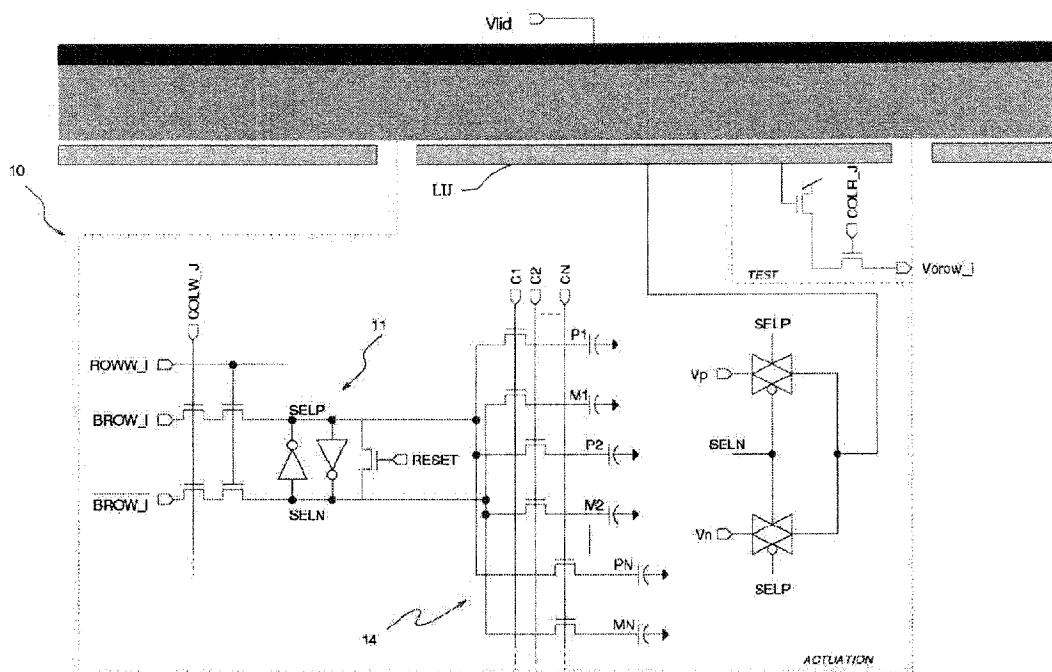


Fig. 14

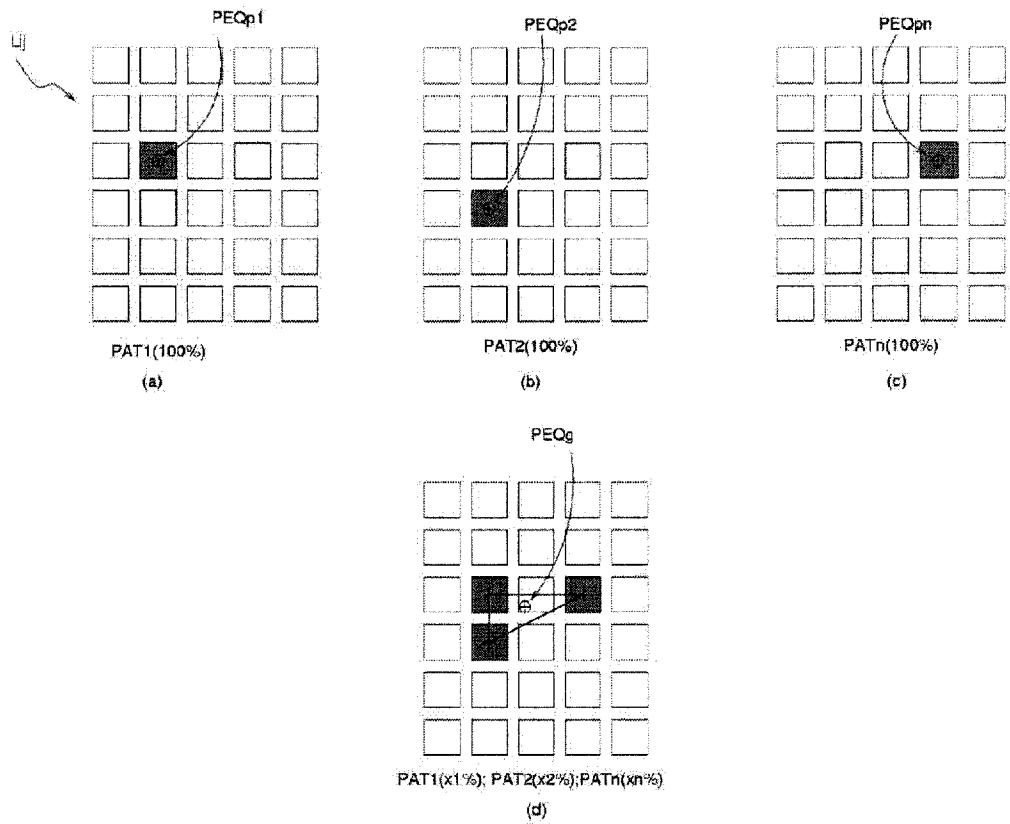


Fig. 15

p.i.: SILICON BIOSYSTEMS S.P.A.

PLEBANI Rinaldo  
(iscritto all'Albo n.358/BM)