



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114364785 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 15

(21) 申请号 202080061054.2

(22) 申请日 2020.08.27

(30) 优先权数据

62/893,091 2019.08.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/111570 2020.08.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/037094 EN 2021.03.04

(71) 申请人 深圳华大基因科技有限公司

地址 518083 广东省深圳市盐田区北山路

146号北山工业区综合楼11F-2

(72) 发明人 林彦佑 龚剑 弗兰克·钟

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠 张华

(51) Int.Cl.

C12M 1/38 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12Q 1/6869 (2018.01)

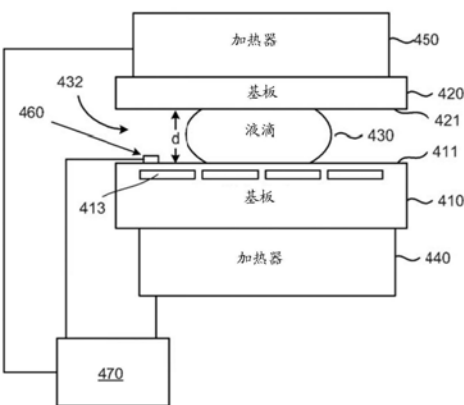
权利要求书4页 说明书15页 附图9页

(54) 发明名称

对数字微流控设备的温度控制

(57) 摘要

一种微流控设备包括第一和第二基板结构。第一基板结构具有被配置为接收一个或多个液滴的第一基板表面。多个电极被配置为向液滴施加电场。第二基板结构具有面向第一基板表面并与第一基板表面间隔开以形成流体通道的第二基板表面。微流控设备还具有：第一加热元件，其邻近第一基板结构并被设置在第一基板表面的相对侧；以及第二加热元件，其邻近第二基板结构并被设置在第二基板表面的相对侧。微流控设备还包括一个或多个温度传感器，其被设置在第一基板结构和第二基板结构之间的流体通道附近。



1. 一种微流控设备,其包括:

具有第一基板表面的第一基板结构;

具有第二基板表面的第二基板结构,所述第二基板表面面向所述第一基板表面并与所述第一基板表面间隔开,以在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间形成用于一个或多个液滴的多个流体通道;以及

多个电极,其邻近所述多个流体通道,以用于通过电润湿移动所述液滴;

其中所述多个流体通道包括:

第一区域,其包括用于接收液滴的第一流体通道;

第二区域,其包括用于接收一种或多种试剂的第二流体通道;

第三区域,其与所述第一区域和所述第二区域连通,所述第三区域包括第三流体通道,所述第三流体通道被配置为将所述液滴与所述一种或多种试剂混合以获得混合的液滴;以及

第四区域,其与所述第三区域连通,所述第四区域包括被配置为处理所述混合的液滴的第四流体通道;

其中所述微流控设备还包括:

第一加热元件和第二加热元件,其分别设置在所述流体通道的所述第三区域的两侧;以及

第三加热元件和第四加热元件,其分别设置在所述流体通道的所述第四区域的两侧。

2. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中,所述微流控设备被配置为在所述第四区域中进行液滴放大。

3. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中所述第四区域包括通过疏水表面区域彼此隔开的多个亲水表面区域,所述第四区域被配置为处理所述混合的液滴,使得当所述液滴在所述亲水表面区域上移动时,所述液滴的一部分在所述亲水表面区域上形成多个微滴。

4. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中,所述第四区域包括疏水表面区域并且被配置用于液滴数字PCR(聚合酶链式反应)。

5. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件和所述第三加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及
所述第二加热元件和所述第四加热元件是电阻加热器。

6. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件和所述第三加热元件为TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及
所述第二加热元件和所述第四加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

7. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件和所述第三加热元件是电阻加热器;以及
所述第二加热元件和所述第四加热元件是电阻加热器。

8. 根据权利要求1所述的微流控设备,

其中,所述第一基板结构包括第一基底基板和设置在所述第一基底基板上方的第一介电层,所述第一基板表面覆盖所述第一介电层;并且

其中,所述多个电极设置在所述第一介电层中。

9. 根据权利要求1所述的微流控设备,其中所述第一基板结构中的所述多个电极包括

多个致动电极;并且

其中,所述第二基板结构包括第二基底基板和公共电极。

10. 根据权利要求1所述的微流控设备,其还包括设置在所述第一基板表面上的一个或多个温度传感器。

11. 根据权利要求10所述的微流控设备,其还包括控制器,所述控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

12. 根据权利要求11所述的微流控设备,其中所述控制器被配置为确定所述第一基板表面上的温度分布。

13. 根据权利要求10所述的微流控设备,其中所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

14. 根据权利要求1所述的微流控设备,其还包括设置在所述第二基板表面上的一个或多个温度传感器。

15. 一种微流控设备,其包括:

具有第一基板表面的第一基板结构,所述第一基板表面的至少一部分是疏水的,所述第一基板表面被配置成接收一个或多个液滴;

多个电极,其设置在第一基板结构中并被配置为向所述一个或多个液滴施加电场;

具有第二基板表面的第二基板结构,所述第二基板表面面向第一基板表面并与第一基板表面间隔开,以在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间形成流体通道,所述第二基板表面的至少一部分是疏水的;

第一加热元件,其邻近所述第一基板结构并被设置在所述第一基板表面的相对侧;

第二加热元件,其邻近所述第二基板结构并被设置在所述第二基板表面的相对侧;以及

一个或多个温度传感器,其被设置在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间的所述流体通道附近。

16. 根据权利要求15所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及

所述第二加热元件是电阻加热器。

17. 根据权利要求15所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及

所述第二加热元件是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

18. 根据权利要求15所述的微流控设备,其中:

所述第一加热元件是第一电阻加热器;和

所述第二加热元件是第二电阻加热器。

19. 根据权利要求15所述的微流控设备,

其中,所述第一基板结构包括第一基底基板和设置在所述第一基底基板上方的第一介电层,所述第一基板表面覆盖所述第一介电层;并且

其中,所述多个电极设置在所述第一介电层中。

20. 根据权利要求15所述的微流控设备,其中所述第一基板结构中的所述多个电极包

括多个致动电极;并且

其中,所述第二基板结构包括第二基底基板和公共电极。

21. 根据权利要求15所述的微流控设备,其还包括温度控制器,所述温度控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

22. 根据权利要求21所述的微流控设备,其中所述温度控制器被配置为使用分布在所述第一基板表面上的多个温度传感器来确定在所述第一基板表面上的温度分布。

23. 根据权利要求15所述的微流控设备,其中所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

24. 根据权利要求15所述的微流控设备,其还包括一个或多个温度传感器,所述一个或多个温度传感器设置在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间的空间中的所述第二基板表面上。

25. 一种用于控制微流控设备的方法,其包括:

提供第一基板结构和第二基板结构,所述第一基板结构具有第一基板表面,而所述第二基板结构具有第二基板表面,所述第二基板表面面向所述第一基板表面并且与所述第一基板表面间隔开一定距离以形成用于一个或多个液滴的流体通道;

从布置在所述第一基板表面上的一个或多个温度传感器确定流体通道温度;以及

通过以下方式控制所述流体通道的温度:

基于所述流体通道中的所述流体通道温度控制布置在所述第一基板表面附近的第一加热元件;以及

基于所述流体通道中的所述流体通道温度控制布置在所述第二基板表面附近的第二加热元件。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中:

所述第一加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及

所述第二加热元件是电阻加热器。

28. 根据权利要求25所述的方法,其中:

所述第一加热元件是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及

所述第二加热元件是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

29. 根据权利要求25所述的方法,其中控制所述流体通道的温度包括:

控制所述第一加热元件以将所述流体通道加热至第一温度并持续第一持续时间以使液滴放大;

控制所述第一加热元件以在第二温度下将流体通道加热并持续第二持续时间以进行液滴退火;以及

将所述第二加热元件设置在预设的第三温度。

30. 根据权利要求25所述的方法,其中所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

31. 根据权利要求25所述的方法,其还包括使用设置在所述流体通道中的所述第二基

板表面上的一个或多个温度传感器来感测所述流体通道的温度。

32. 根据权利要求25所述的方法,其还包括温度控制器,所述温度控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

对数字微流控设备的温度控制

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2019年8月28日申请的美国临时专利申请No.62/893,091的优先权，其内容通过引用全部合并于此。

技术领域

[0002] 本发明的实施方案总体上涉及微流控设备，并且更具体地涉及用于在微流控设备中控制温度的方法和装置。

背景技术

[0003] 微流控设备处理流体的行为、精确控制和操纵，这些流体在几何上被限制在一个小的、通常是亚毫米的尺度上，在该尺度上，毛细管渗透控制质量传输。处理少量流体，以实现多路复用、自动化和高通量筛选等。微流控设备可用于DNA芯片、芯片实验室技术以及其他技术。在数字微流体中，离散的、独立可控的液滴使用电润湿在基板上进行操作。

[0004] 介质上电润湿(EWOD)是一种液体驱动机制，其用于改变疏水表面上两个电极之间的水滴的接触角。可以通过设置在基板(例如无机基板(例如，硅/玻璃基板)或有机基板(例如，环烯烃聚合物/聚碳酸酯基板)上的电极阵列来移动体积大至几微升或小至几纳升的主体液滴。

[0005] 尽管微流控设备的使用越来越多，但传统的微流控设备不能提供令人满意的性能，如下文进一步解释的。

发明内容

[0006] 在许多生物学或化学分析工作流程，例如下一代DNA测序文库制备中，温度控制是一个重要参数，其可能会影响结果的质量和数量。对于大多数常规分析工作，温度控制通常应用于液滴内的反应。然而，对于数字微流控液滴，液滴体积太小，无法直接在液滴中检测温度，而且试剂体积太小，无法通过传统方法准确控制温度(例如，分辨率为1℃)。

[0007] 本公开的实施方案提供了一种用于控制微流控设备的温度的装置、系统和方法。在一些实施方案中，微流控设备具有限定数字微流控设备中的流体通道的顶部和底部基板，以及位于目标温度控制区域下方的TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器和位于顶部基板顶部的电阻加热器。顶部加热器可保持环境温度稳定，底部TEC可逐渐升温至分析所需的温度。一个或多个NTC(自然温度系数)热敏电阻安装在加热区域的占用面积内的数字微流控设备基板的表面上，以便NTC可以将温度反馈给系统，以调节TEC的功率从而精确控制设备内部的温度。例如，在一些实施方案中，该系统可以提高温度稳定性(<0.5℃)并且具有实时温度反馈。

[0008] 因此，对于本发明的一些实施方案，一种微流控设备包括：具有第一基板表面的第一基板结构；以及具有第二基板表面的第二基板结构，所述第二基板表面面向所述第一基板表面并与所述第一基板表面间隔开，以在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间形

成用于一个或多个液滴的多个流体通道。所述微流控设备还包括多个电极,其邻近所述多个流体通道,以用于通过电润湿移动所述液滴。所述多个流体通道包括:第一区域,其包括用于接收液滴的第一流体通道;第二区域,其包括用于接收一种或多种试剂的第二流体通道;第三区域,其与所述第一区域和所述第二区域连通,所述第三区域包括第三流体通道,所述第三流体通道被配置为将所述液滴与所述一种或多种试剂混合以获得混合的液滴;以及第四区域,其与所述第三区域连通,所述第四区域包括被配置为处理所述混合的液滴的第四流体通道。所述微流控设备还包括:第一加热元件和第二加热元件,其分别设置在所述流体通道的所述第三区域的两侧。所述微流控设备还可包括:第三加热元件和第四加热元件,其分别设置在所述流体通道的所述第四区域的两侧。

[0009] 在上述微流控设备的一些实施方案中,所述微流控设备被配置为在所述第四区域中进行液滴放大。

[0010] 在一些实施方案中,所述第四区域包括通过疏水表面区域彼此隔开的多个亲水表面区域,所述第四区域被配置为处理所述混合的液滴,使得当所述液滴在所述亲水表面区域上移动时,所述液滴的一部分在所述亲水表面区域上形成多个微滴。

[0011] 在一些实施方案中,所述第四区域包括疏水表面区域并且被配置用于液滴数字PCR(聚合酶链式反应)。

[0012] 在一些实施方案中,所述第一加热元件和所述第三加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件和所述第四加热元件是电阻加热器。

[0013] 在一些实施方案中,所述第一加热元件和所述第三加热元件为TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件和所述第四加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

[0014] 在一些实施方案中,所述第一加热元件和所述第三加热元件是电阻加热器;以及所述第二加热元件和所述第四加热元件是电阻加热器。

[0015] 在一些实施方案中,所述第一基板结构包括第一基底基板和设置在所述第一基底基板上方的第一介电层,所述第一基板表面覆盖所述第一介电层。所述多个电极设置在所述第一介电层中。

[0016] 在一些实施方案中,所述第一基板结构中的所述多个电极包括多个致动电极;并且所述第二基板结构包括第二基底基板和公共电极。

[0017] 在一些实施方案中,所述微流控设备还包括设置在所述第一基板表面上的一个或多个温度传感器。

[0018] 在一些实施方案中,所述的微流控设备还包括控制器,所述控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

[0019] 在一些实施方案中,所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

[0020] 在一些实施方案中,所述控制器被配置为确定所述第一基板表面上的温度分布。

[0021] 在一些实施方案中,所述微流控设备还包括设置在所述第二基板表面上的一个或多个温度传感器。

[0022] 根据本发明的一些实施方案,一种微流控设备包括具有第一基板表面的第一基板

结构,所述第一基板表面的至少一部分是疏水的,所述第一基板表面被配置成接收一个或多个液滴。所述微流控设备还包括多个电极,其设置在第一基板结构中并被配置为向所述一个或多个液滴施加电场。所述微流控设备还包括具有第二基板表面的第二基板结构,所述第二基板表面面向第一基板表面并与第一基板表面间隔开,以在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间形成流体通道,所述第二基板表面的至少一部分是疏水的。所述微流控设备还包括:第一加热元件,其邻近所述第一基板结构并被设置在所述第一基板表面的相对侧;以及第二加热元件,其邻近所述第二基板结构并被设置在所述第二基板表面的相对侧。所述微流控设备还包括一个或多个温度传感器,其被设置在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间的所述流体通道附近。

[0023] 在上述微流控设备的一些实施方案中,所述第一加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件是电阻加热器。

[0024] 在一些实施方案中,所述第一加热元件是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

[0025] 在一些实施方案中,所述第一加热元件是第一电阻加热器;以及所述第二加热元件是第二电阻加热器。

[0026] 在一些实施方案中,所述第一基板结构包括第一基底基板和设置在所述第一基底基板上方的第一介电层,所述第一基板表面覆盖所述第一介电层。所述多个电极设置在所述第一介电层中。

[0027] 在一些实施方案中,所述第一基板结构中的所述多个电极包括多个致动电极。所述第二基板结构包括第二基底基板和公共电极。

[0028] 在一些实施方案中,所述微流控设备还包括温度控制器,所述温度控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

[0029] 在一些实施方案中,所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

[0030] 在一些实施方案中,所述控制器被配置为使用分布在所述第一基板表面上的多个温度传感器来确定在所述第一基板表面上的温度分布。

[0031] 在一些实施方案中,所述微流控设备还包括一个或多个温度传感器,所述一个或多个温度传感器设置在所述第一基板结构和所述第二基板结构之间的空间中的所述第二基板表面上。

[0032] 根据本发明的一些实施方案,一种用于控制微流控设备的温度的方法包括:提供第一基板结构和第二基板结构,所述第一基板结构具有第一基板表面,而所述第二基板结构具有第二基板表面,所述第二基板表面面向所述第一基板表面并且与所述第一基板表面间隔开一定距离以形成用于一个或多个液滴的流体通道。该方法还包括:由布置在所述第一基板表面上的一个或多个温度传感器确定流体通道温度;以及控制所述流体通道的温度。在该方法中,控制所述流体通道的温度包括:基于所述流体通道中的所述流体通道温度控制布置在所述第一基板表面附近的第一加热元件;以及基于所述流体通道中的流体通道温度控制布置在所述第二基板表面附近的第二加热元件。

[0033] 在上述方法的一些实施方案中,所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC

(自然温度系数)热敏电阻。

[0034] 在一些实施方案中,所述第一加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件是电阻加热器。

[0035] 在一些实施方案中,所述第一加热元件是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及所述第二加热元件是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

[0036] 在一些实施方案中,控制所述流体通道的温度包括:控制所述第一加热元件以将所述流体通道加热至第一温度并持续第一持续时间以使液滴放大;控制所述第一加热元件以在第二温度下将流体通道加热并持续第二持续时间以进行液滴退火;以及将所述第二加热元件设置在预设的恒定的第三温度。

[0037] 在一些实施方案中,所述一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

[0038] 在一些实施方案中,所述方法还包括使用设置在所述流体通道中的所述第二基板表面上的一个或多个温度传感器来感测所述流体通道的温度。

[0039] 在一些实施方案中,所述方法还包括温度控制器,所述温度控制器被配置为监测由所述一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制所述第一加热元件和所述第二加热元件中的至少一者。

[0040] 以下描述与附图一起提供了对要求保护的发明的性质和优点的进一步描述。

附图说明

[0041] 图1A是根据本公开的一些实施方案示出微流控设备的示意图的简化透视图。

[0042] 图1B是图1A中所示的微流控设备沿B-B'线截取的简化截面图。

[0043] 图2A是根据本公开的一实施方案的微流控设备的一部分的简化截面图。

[0044] 图2B是根据本公开的另一实施方案的微流控设备的一部分的简化截面图。

[0045] 图2C是根据本公开的又一实施方案的微流控设备的一部分的简化截面图。

[0046] 图2D是根据本公开的一示例性实施方式的微流控设备的简化平面图。

[0047] 图3A至图3C是根据本公开的实施方案的在介电层的表面上移动的液滴的简化俯视图。

[0048] 图3A是根据本公开的一实施方案示出液滴在电极阵列的第一电极上排出的简化俯视图。

[0049] 图3B是根据本公开的一实施方案示出液滴通过微流控设备在电场的作用下液滴被移动到第二(相邻)电极的简化顶视图。

[0050] 图3C是根据本公开的一实施方案示出液滴从电极阵列移出同时在第二电极上留下残留物的简化俯视图。

[0051] 图4是根据本公开的实施方案的微流控设备的一部分的简化截面图。

[0052] 图5是根据本公开的实施方案的微流控设备的一部分的简化截面图。

[0053] 图6A是根据本公开的实施方案的被配置为集成芯片实验室设备的微流控设备的简化截面图。

[0054] 图6B是根据本公开的实施方案的被配置为集成芯片实验室设备的微流控设备的简化截面俯视图。

[0055] 图7是示出根据本公开的一个实施方案用于由液滴形成多个样品的方法的简化流程图。

[0056] 图8是根据本公开的一个实施方案可用于控制微流控设备以及芯片实验室设备的计算机系统的简化示意图。

[0057] 根据惯例,所描述的特征和元件未按比例绘制,而是被绘制为强调与本公开相关的特征和元件。

具体实施方式

[0058] 图1A是本公开的一些实施方案示出微流控设备10一部分的示意图的透视图。微流控设备10包括具有基板12、在基板上的绝缘层13以及在绝缘层之内或之下的电极阵列14的基板结构11。电极阵列14包括彼此平行布置并在第一方向上彼此隔开的第一组电极14a,以及彼此平行布置并在基本垂直于第一方向的第二方向上彼此隔开的第二组电极14b。第一组电极和第二组电极在绝缘层13内彼此间隔开,绝缘层13可以包括具有相同材料或不同材料的多个介电层。微流控设备还包括在基板中的输入-输出电路15,该输入-输出电路15可操作以与外部控制电路对接,以向电极阵列14提供具有时变电压波形的控制电压

[0059] 参照图1A,液滴16布置在绝缘层13的表面上,并且可以通过关闭/关断位于液滴下方的电极和相邻电极处的控制电压而沿特定方向移动。

[0060] 图1B是图1A所示的微流控设备10沿B-B'切线截取的截面图。在图1B示出了第二组电极14b的截面图。第一组电极14a(未示出)可以设置在第二组电极14b的上方或下方,并且通过一个或多个介电层与第二组电极间隔开。

[0061] 图2A是根据本公开的一实施方案的微流控设备20A的一部分的简化截面图。参照图2A,微流控设备20A包括第一基板22、在基板21上的介电层23、在介电层23内的成组的致动电极24(例如24a、24b、24c)、附接到第二基板28并面向致动电极24的公共电极27。公共电极27可以接地或具有其他通用电压。介电层23和公共电极27通过间隔物29彼此间隔开。参考图2A,液滴26设置在致动电极24和公共电极27之间,并通过相对于公共电极改变或变更施加到致动电极上的电压电平而沿横向方向移动通过介电层23的表面。在一实施方案中,微流控设备20A还可包括控制电路(未示出),该控制电路被配置为向公共电极和致动电极提供控制电压。通过接通和关断施加到致动电极的电压,控制电路可以使液滴26沿横向方向移动通过介电层23的表面。例如,通过向在液滴26下方的致动电极24a施加第一电压并且向相邻的致动电极24b施加第二电压来产生电场,所产生的电场使液滴26向致动电极24b移动。液滴26的移动速度可以通过相邻的致动电极之间的电压差的大小来控制。在一实施方案中,在液滴26布置在所述致动电极24与公共电极27之间的情况下,可以通过改变致动电极24与公共电极27之间的电压差来改变液滴26的形式。应当理解,在成组致动电极中的致动电极的数量可以是任何整数。在图2A所示的示例中,在成组致动电极中使用了三个致动电极。但是应当理解,该数目是任意选择的以用于描述示例性实施方案,并且不应该是限制性的。

[0062] 参照图2A,可以分别形成两个基板结构。例如,可以形成第一基板结构21,该第一基板结构21包括基板22、介电层23和介电层23内的致动电极24。基板22可以通过常规的薄膜晶体管(TFT)制造工艺形成的薄膜晶体管阵列基板。第二基板结构25可以包括基板28

和在基板28上的公共电极27层。公共电极下方可以有用于与液滴接触的介电层(未示出)。可以在第一基板结构或第二基板结构上形成间隔物29。在某些实施方案中,间隔物29的高度在几微米到几毫米之间的范围内。通常,间隔物29的高度小于液滴的直径,使得布置在介电层23上的液滴与第二基板结构物理接触。然后将第一基板结构和第二基板结构结合在一起以形成微流控设备20A。换句话说,第一基板结构和第二基板结构之间的空间或空气间隙由间隔物29的高度或厚度确定。该空间或空气间隙形成用于液滴的流体通道261。

[0063] 在图2A所示的实施方案中,公共电极27和成组致动电极24(例如24a、24b、24c)通过图1A所示的输入-输出电路15连接到由控制电路(未示出)提供的电压。在一些实施方案中,公共电极可以连接到地电势或稳定的DC电压。控制电路经由输入-输出电路将时变电压通过相应的电子开关(其可以是例如基板中或芯片外的薄膜晶体管或MOS电路)施加到成组致动电极,以产生跨液滴的电场,从而使液滴沿着路径移动。在一些实施方案中,公共电极27的表面被由疏水材料制成的绝缘层覆盖。在其他实施方案中,介电层23的表面涂覆有具有亚微米厚度的疏水性薄膜。

[0064] 图2B是根据本公开的另一实施方案的微流控设备20B的一部分的简化截面图。参考图2B,微流控设备20B包括基板22b、基板21b上的介电层23b、介电层23b内的成组致动电极24(24a、24b、24c)以及覆盖介电层23b的成组公共电极27(例如,27a、27b和27c)。公共电极27b和致动电极通过介电层的一部分彼此间隔开。类似于图2A,通过在液滴26下方的致动电极(例如24a)处施加第一电压并且在相邻致动电极(例如24b)处施加第二电压,液滴26可沿横向路径移动通过介电层23b的表面。液滴26的运动和方向因此由控制电路(未示出)控制,该控制电路通过成组电子开关(基板22b中的MOS电路,未示出)向某些致动电极施加电压。与图20A中所示的微流控设备20A不同,微流控设备20B具有靠近致动电极24的公共电极27a,并且液滴26没有被夹在公共电极27和致动电极24之间。微流控设备20B与微流控设备20A的不同之处还在于没有间隔物29。

[0065] 参照图2B,成组致动电极24和成组公共电极27可以是在基板上的不同平面上彼此相交的两层带状电极。致动电极24和公共电极27能运行以使液滴26移动通过介电层23b的表面。在一些实施方案中,公共电极27b具有被由疏水材料制成的绝缘层覆盖的表面。在其他实施方案中,介电层23的表面涂覆有具有亚微米厚度的疏水性薄膜。

[0066] 图2C是根据本公开的又一个实施方案的微流控设备20C的一部分的截面图。参考图2C,微流控设备20C包括基板结构21c,所述基板结构21c包含基板22c、在基板22c上的介电层23c、以及在介电层23c内的成组致动电极24(例如24a、24b、24c)。成组公共电极27(例如,27a、27b和27c)形成为覆盖在介电层23c上。公共电极27c和致动电极通过介电层的一部分彼此间隔开。在一些实施方案中,公共电极27a具有由疏水材料制成的绝缘层覆盖或被介电层23的表面上的亚微米疏水涂层薄膜覆盖的表面。微流控设备20C还可包括通过间隔物29c与基板结构21c间隔开的第二基板28c。类似于图2A,液滴26可沿着由介电层的表面与第二基板28c之间的空间或空气间隙形成的通道内的路径移动。液滴的移动由控制电路(未示出)通过电子开关施加到电极的电压控制。

[0067] 图2D是根据本公开的示例性实施方案的微流控20D的简化平面图。参考图2D,致动电极24以具有用于将电信号从控制电路281路由到致动电极24和公共电极27c的路由通道的阵列布置。间隔物29c被示出为具有圆形横截面,但是,圆形横截面形状不是限制性的,并

且任何其他横截面形状同样适用,例如正方形、矩形、卵圆形、椭圆形和其他形状。类似地,致动电极被示出为具有正方形形状,但是正方形形状不是限制性的,并且其他形状同样适用,例如矩形、圆形、卵圆形、椭圆形和其他形状。在一实施方案中,间隔物29c以一定距离间隔开,以留下足够的空间以允许液滴自由运动。换句话说,设定间隔物29c的尺寸和间隔使得其不妨碍液滴在整个介电层表面上的移动。应理解的是,尽管将路由通道示出为与电极阵列共面,但是本领域的技术人员应理解,路由通道和控制电路可以设置在基板中以及介电层的不同层中。还应理解,致动电极24和公共电极27c可以使它们的相对位置转置,即,公共电极可以布置在致动电极下方。

[0068] 在另一实施方案中,微流控设备可以具有单个电极阵列。换句话说,公共电极和致动电极是共面的,即,公共电极和致动电极在介电层内布置在同一平面内。例如,多个致动电极和多个公共电极交替地彼此相邻地布置,控制电路可以将DC或AC电压和地电位顺序地施加到致动电极和公共电极以控制液滴的运动。在又一个实施方案中,电极阵列中的每个电极由控制电路通过成组电子开关单独地控制,使得每个电极在第一时间段可以是致动电极,而在第二时间段可以是公共电极。

[0069] 图3A至图3C是根据本公开的一实施方案的在整个介电层的表面上顺序移动的液滴的顶部视图。参考图3A,液滴26被布置在微流控设备上,如上文在微流控设备20A、20B和20C中的任何一个中所述的。微流控设备包括具有薄膜晶体管阵列或MOS电路的基板、在基板上的介电层以及介电层内的致动电极(和/或公共电极)阵列,致动电极和公共电极通过路由通道中的导线连接到控制电路,并通过薄膜晶体管从控制电路接收控制信号。液滴26被设置在第一致动电极34a上方的介电层的表面上。通过关闭(或浮动)液滴下方的第一致动电极并打开与其靠近的下一个致动电极,液滴可以移向该下一个电极。在一实施方案中,可以利用预定特征来修改致动电极阵列上方的介电层的表面部分,该预定特征比疏水表面对液体(例如,液滴)的吸引力更大,例如其包围特征。该特征可以具有分别对应于体积的微升和纳升的从微米到纳米的范围内的尺寸。可以使用当前可用的亚微米半导体制造工艺在介电层上精确地将特征35制造数千或上百万次。

[0070] 如本文所使用的,关闭致动电极是指将所述致动电极的电压降低到与施加到公共电极的通用电压相同的电平。相反,接通致动电极是指将该致动电极的电压增加到高于通用电压的电平。微流控设备可以在DC(DC电润湿)或AC(AC电润湿)电压下运行,只要电极之间的电位处于DC电压电平以形成用于移动液滴的电场即可。在某些实施方案中,当相邻电极完全或部分接通时,与其相邻设置的液滴将被移动到该接通电极上并润湿设置于接通电极上的特征。如本文所使用的,术语“特征”是指在其中沉积或形成液体材料(例如,滴剂)的区域或结构。通过使用由控制电路提供的随时间变化的电压波形将液滴移动到下一个接通的电极,液滴将在电极之间移动,从而在特征中或特征上留下残留的微液滴剂(非常小或微小的滴剂或微滴)26a。残留的微液滴剂的体积完全取决于特征尺寸(大小)以及液体液滴在环境(例如空气或油)中表面上的接触角。

[0071] 图3B是示出根据本公开的一实施方案的液滴26从第一电极34a移动到具有九个特征35的第二电极34b的顶视图。

[0072] 图3C是示出根据本公开的一实施方案的剩余液滴26b从第二电极移动到第三电极34c的顶视图,从而在特征内或特征上留下残余的微液滴剂(微滴)26a。为防止微滴在空气

中蒸发,可以用其他不混溶的液体(如硅油)包围微滴。应当理解,电极上的特征的数量可以是任何整数。在图3A至3C示出的示例中,在第二电极中使用了九个特征。但是应当理解,该数目是任意选择的,以用于描述示例性实施方案,并且不应该是限制性的。还应理解,每个电极(例如,第一、第二、第三电极)可以具有相同数量的特征,或者它们可以具有不同数量的特征。参考图3A至3C,特征被示出为具有正方形形状,但是,应理解,示出的形状不是限制性的,并且任何其他形状同样适用,其他形状如圆形、矩形、卵圆形、椭圆形、多边形和其他形状。

[0073] 注意,根据本公开的实施方案的电极可以以各种构造布置,并且电极可以具有许多形状。例如,电极可以具有多边形形状(例如,正方形、矩形、三角形等)、圆形、卵圆形等。该构造可以是棋盘构造或其他几何构造。

[0074] 根据本公开,具有均匀大量的微滴可用于在微流控芯片上进行液滴数字PCR(聚合酶链式反应)。由于每个样品的体积小且低于满足泊松(Poisson)分布要求的某些DNA浓度,液滴的每个样品(微滴)将具有一个DNA分子或没有DNA分子。通过使用常规PCR对样品(微滴)进行热循环或通过等温PCR在一定温度下温育它们,可以在环境(例如油)中的每个样品上扩增目标区域内的单个DNA分子。通过通过集成的片上离子敏感场效应晶体管(ISFET)传感器进行光学检测或pH测量读取最终液滴的DNA浓度后,样品(微滴)阵列中目标DNA的绝对数量可以量化,然后使用绝对DNA定量来计算主体液滴中的DNA浓度。术语“样品”,“残留的小液滴”、“液滴的小部分”和“微滴”在本文中可互换使用,并且是指根据本公开的实施方案由主体液滴形成的小液滴。

[0075] 根据本公开,可以将包含多个不同DNA靶标的液滴分配在单个微流体芯片的区域上,然后通过电润湿将液滴移动至下一区域,在该下一区域从液滴产生大量样品(DNA靶标的拷贝)以进行样品的检测或测量。更多细节可以在2019年8月1日提交的PCT专利申请No. PCT/IB2019/056588中找到,该申请通过引用并入本文。

[0076] 本发明的实施方案进一步提供了一种控制和测量微流控设备(例如数字微流体盒)内部温度的新方法。在一些实施方案中,微流控设备具有有疏水表面的顶板和底板,其中液滴夹在它们之间。

[0077] 图4是示出根据本发明的一些实施方案的用于温度传感和控制的微流控设备的一部分的简化截面图。如图4所示,微流控设备40包括第一基板结构410和第二基板结构420。第一基板结构410具有第一基板表面411。在一些实施方案中,第一基板表面的至少一部分是疏水的。第一基板表面411被配置为接收一个或多个液滴430。多个电极413设置在第一基板结构410中并且被配置为向一个或多个液滴施加电场。第二基板结构420具有第二基板表面421,第二基板表面421面向第一基板表面411并与第一基板表面411间隔开距离“d”以在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中限定流体通道432。距离“d”被配置为包含根据需要布置在空间中的一个或多个液滴。在一些实施方案中,第二基板表面421的至少一部分是疏水的。

[0078] 微流控设备40还包括与第一基板结构410相邻并且设置在第一基板表面411的相对侧上的第一加热元件440。微流控设备40还包括与第二基板结构420相邻并且设置在第二基板表面421的相对侧上的第二加热元件450。微流控设备40还可以具有一个或多个温度传感器460,该温度传感器460设置在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中的流

体通道432中的第一基板表面411上。微流控设备40还可以包括温度控制器470,其被配置为控制流体通道的温度。

[0079] 图5是根据本发明一些实施方案示出用于温度传感和控制的微流控设备的一部分的简化截面图。如图5所示,微流控设备50类似于图4的微流控设备40。共同的部件用相同的附图标记表示。一个不同之处在于微流控设备50具有设置在第一基板表面411上并且分布在第一基板表面411上方多个温度传感器460(例如,460a、460b、460c、460d和460e等)。

[0080] 如图5所示,微流控设备50包括第一基板结构410和第二基板结构420。第一基板结构410具有第一基板表面411。在一些实施方案中,第一基板表面的至少一部分是疏水的。第一基板表面411被配置为接收一个或多个液滴(未示出)。多个电极413设置在第一基板结构410中并且被配置为向一个或多个液滴施加电场。第二基板结构420具有第二基板表面421,第二基板表面421面向第一基板表面411并与第一基板表面411间隔开距离“d”以在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中限定流体通道432。距离“d”被配置为包含布置在流体通道432中的一个或多个液滴。在一些实施方案中,第二基板表面421的至少一部分是疏水的。

[0081] 微流控设备50还包括与第一基板结构410相邻并设置在第一基板表面411的相对侧上的第一加热元件440。微流控设备40还包括与第二基板结构420相邻并设置在第二基板表面421的相对侧上的第二加热元件450。

[0082] 如上所述,微流控设备50还可以具有设置在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中的第一基板表面411上的多个温度传感器460a、460b、460c、460d、460e等。

[0083] 在微流控设备40和50的一些实施方案中,第一加热元件440可以是TEC(热电冷却器)珀尔帖(Peltier)加热器,并且第二加热元件450可以是电阻加热器。热电冷却利用珀尔帖效应在两种不同类型材料的连接处产生热通量。珀尔帖冷却器、加热器或热电热泵是一种固态有源热泵,其可根据电流的方向将热量从设备的一侧传递到另一侧,同时消耗电能。该设备有两侧,当直流电流流过设备时,其会将热量从一侧带到另一侧,从而使一侧变更冷,而另一侧变更热。“热”侧连接到散热器,使其保持在环境温度,而冷侧低于室温。在某些应用中,多个冷却器可以级联在一起以获得较低的温度。这种仪器也称为珀尔帖设备、珀尔帖热泵、固态冰箱或热电冷却器(TEC)。它既可用于加热,也可用于冷却。它也可以用作加热或冷却的温度控制器。

[0084] 在一些实施方案中,第一加热元件440和第二加热元件450都可以是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。在这些实施方案中,第一加热元件440可以是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器,第二加热元件450可以是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。在一些实施方案中,第一加热元件440和第二加热元件450都可以是电阻加热器。在这种情况下,第一加热元件440可以是第一电阻加热器并且第二加热元件可以是第二电阻加热器。

[0085] 电阻加热器可以具有由可将控制电路68接收的信号的电能转换成热能的金属或多晶硅线、金属或多晶硅层、多晶硅层形成的加热元件。这些电阻加热元件可以使用标准集成电路处理技术在基板结构中制造。

[0086] 在一些实施方案中,数字微流控设备可以具有顶部基板和底部基板,以及位于目标温度控制区域下方的TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器和位于顶部基板顶部的电阻加热器。顶部加热器可保持环境温度稳定,底部TEC可逐渐升高(ramp)温度至分析所需的温度。

NTC(自然温度系数)热敏电阻安装在加热区域的占用面积内的数字微流控设备的基板的表面上,以便NTC可以将温度反馈给控制器以调节TEC的功率,从而精确控制设备内部的温度。

[0087] 在一些实施方案中,类似于以上结合图1A-1B和2A-2C描述的微流控设备,在微流控设备40和50中,第一基板结构410可以具有第一基底基板和设置在第一基底基板上方的第一介电层,第一基板表面覆盖第一介电层,以及多个电极设置于第一介电层中。为了简化附图,图4和5未示出第一基底基板和第一介电层。

[0088] 在一些实施方案中,第一基板结构410中的多个电极413可以包括用于操纵液滴的多个致动电极。此外,类似于上面结合图1A-1B和2A-2C描述的微流控设备,在微流控设备40和50中,第二基板结构420可以包括第二基底基板和公共电极(图4和5中未示出)。此外,公共电极可以设置在第一基板结构410之上或之内。在本文描述的示例中,致动电极设置在液滴下方。然而,在一些实施方案中,致动电极可以设置在液滴上方。

[0089] 在一些实施方案中,微流控设备40和50还可以包括温度控制器470,温度控制器470被配置为监测由一个或多个温度传感器460(或460a-460e等)提供的温度测量值,以控制第一加热元件440和第二加热元件450中的至少一个。在一些实施方案中,控制器470被配置为使用分布在第一基板表面上的多个温度传感器460a-460e等来确定第一基板表面411上的温度分布。

[0090] 微流控设备40和50显示了在第一基板的表面上的温度传感器。在其他实施方案中,微流控设备可以具有一个或多个温度传感器,该一个或多个温度传感器设置在第一基板结构和第二基板结构之间的空间中的第二基板表面上。

[0091] 在一些实施方案中,一个或多个温度传感器460(或460a-460e等)中的每一个可以是NTC(自然温度系数)热敏电阻。NTC热敏电阻是具有负温度系数的电阻器,这意味着电阻随着温度的升高而减小。温度灵敏度系数大约是硅温度传感器(silistors)的五倍,大约是电阻温度检测器(RTD)的十倍。NTC传感器通常在-55℃至200℃的范围内使用。NTC热敏电阻通常由陶瓷或聚合物制成。使用的不同材料会导致不同的温度响应以及其他特性。例如,许多NTC热敏电阻由半导体材料(如烧结金属氧化物)的压制圆盘、棒、板、珠或铸片制成。它们之所以起作用,是因为提高半导体的温度会增加导带中活性电荷载流子的数量。

[0092] 在一些实施方案中,现成的NTC热敏电阻可以设置在微流控设备中。替代地,薄膜NTC热敏电阻可以制造在微流控设备的基板结构上。

[0093] 在一些实施方案中,多个NTC热敏电阻或电阻加热器设置在加热区域内的表面上,以证明整个流体通道的温度分布是均匀的,使得在加热区域中读出的一个NTC可以代表整个区域。

[0094] 图6A是根据本公开的实施方案的被配置为集成芯片实验室设备的微流控设备的简化截面图。如图6A所示,微流控设备60A类似于图5的微流控设备50。微流控设备60A包括第一基板结构610和第二基板结构620。第一基板结构610具有第一基板表面611。在一些实施方案中,第一基板表面的至少一部分是疏水的。第一基板表面611被配置为接收一个或多个液滴(未示出)。第二基板结构620具有第二基板表面621,第二基板表面621面向第一基板表面611并与第一基板表面611间隔开以在第一基板结构610和第二基板结构620之间的空间中限定一个或多个流体通道632。一个或多个流体通道632被配置为包含一个或多个液滴。在一些实施方案中,第二基板表面621的至少一部分是疏水的。多个致动电极613设置在

第一基板结构610中,邻近一个或多个流体通道632,并配置成施加电场以通过电润湿移动一个或多个液滴。为简单起见,图6A中省略了公共电极。在图6A的示例中,致动电极613被示为位于流体通道632下方的第一基板结构610内。替代地,致动电极可以设置在流体通道中的第一基板表面上。在一些实施方案中,致动电极可以设置在流体通道上方。例如,在图6B中,致动电极613可以设置在第二基板620中或第二基板表面621上。

[0095] 微流控设备60A还包括与第一基板结构610相邻并设置在第一基板表面611的相对侧上的第一加热元件640。微流控设备60还包括与第二基板结构620相邻且设置于第二基板表面621的相对侧上的第二加热元件650。

[0096] 如上文所述,微流控设备60A还可以具有多个温度传感器660,所述多个温度传感器660设置在第一基板结构610和第二基板结构620之间的空间中的第一基板表面611上。

[0097] 在一些实施方案中,微流控设备60A可以被配置为包括用于液滴处理的不同区域的集成芯片实验室设备。图6B中示出了集成的芯片实验室设备的示例,其示出了沿图6A中的一个或多个流体通道632中的切割线A-A'处的平面的微流控设备的俯视图。

[0098] 图6B是根据本公开的实施方案的被配置为集成芯片实验室设备的微流控设备的简化截面俯视图。参考图6B,集成芯片实验室设备60B包括:被配置为接收一个或多个液滴26的液滴接收区域61、被配置为接收一种或多种试剂63的一个或多个试剂接收区域62、被配置为将液滴26与一种或多种试剂63混合以获得混合液滴263的混合区域64、以及被配置用于处理液滴(例如,将液滴(混合或未混合)划分为多个微液滴并放大微液滴,等等)的处理区域65。

[0099] 类似于图6A中的微流控设备60A,图6B中的集成芯片实验室设备60B包括具有第一基板表面的第一基板结构和具有第二基板表面的第二基板结构。这些特征未在图6B中示出,以简化附图。第二基板表面面向第一基板表面并与第一基板表面间隔开以在第一基板结构和第二基板结构之间形成用于一个或多个液滴的多个流体通道。流体通道可以与每个区域相关联。例如,液滴接收区域61也称为第一区域并且包括第一流体通道61',试剂接收区域62也称为第二区域并且包括第二流体通道62',混合区域64也称为第三区域并且包括第三流体通道64',并且处理区域65也称为第四区域并且包括第四流体通道65'。在图6B的俯视图中,流体通道61'、62'、64'和65'分别设置在区域61、62、64和65中。但是通道61'、62'、64'和65'在图6B中没有标记,以简化附图。

[0100] 在图6B中,微流控设备包括多个区域和多个流体通道。第一区域包括用于接收液滴的第一流体通道,第二区域包括用于接收一种或多种试剂的第二流体通道,第三区域与第一区域和第二区域连通。第三区域被配置为包括第三流体通道以将液滴与一种或多种试剂混合以获得混合液滴。此外,第四区域与第三区域连通,并且包括第四流体通道并且被配置为处理混合的液滴。在一些实施方案中,第四区域可以包括通过疏水表面区域彼此隔开的多个亲水表面区域,其中当液滴在亲水表面区域上移动时,液滴的一部分在亲水表面区域上形成多个微滴。在一些实施方案中,第四区域可以包括疏水表面区域,其中可以进行液滴处理,例如液滴数字PCR(聚合酶链反应)。

[0101] 在一些实施方案中,处理区域66的特征可在于第一加热元件和第二加热元件,第一加热元件被配置为将微滴加热到第一温度并持续第一持续时间以放大微滴,第二加热元件被配置为将微滴加热到第二温度并持续第二持续时间以将放大的微滴退火。在一些情况

下,可以将第二加热元件设置在预设的恒定第三温度。在一个实施方案中,芯片实验室设备60还可以包括温度传感器阵列。

[0102] 在一实施方案中,液滴接收区域61可以具有图1A和1B所示的设备结构。在一实施方案中,试剂接收区域62可以具有图1A和1B所示的设备结构。换句话说,集成的芯片实验室设备60B可以是能操作的以将一个或多个液滴和一种或多种试剂移向混合区域64,并根据用户提供的软件程序控制液滴与试剂的混合。在一实施方案中,处理区域66可以包括以规则图案布置的多个微流控设备,每个微流控设备可以具有与图2A至2C所示的设备结构相似或相同的结构。集成的芯片实验室设备60B还可包括废物区域66,也称为废物收集区域,其用于在处理区域中形成微滴之后收集液滴的残留部分和/或用于在微滴已经过处理和测量后收集微滴。在图6B所示的示例中,在液滴接收区域61中使用两个电极69,在试剂接收区域62的上部使用八个电极,在试剂接收区域62的下部使用八个电极,在混合区域64中使用八个电极。但是应当理解,这些数目是任意选择的,以用于描述示例性的实施方案,并且不应该是限制性的。

[0103] 在一些实施方案中,集成的芯片实验室设备60B还可包括控制电路67,其被配置为向液滴接收区域61、试剂接收区域62、混合区域64,处理区域65,以及用于移动通过处理区域阵列之后的液滴61、试剂63、混合液滴263、分割的液滴(即微滴)和液滴的残留部分的废物区域66提供控制信号。在一实施方案中,集成的芯片实验室设备60B可以包括被配置为与主机690接口的输入/输出(I/O)端口68。在一实施方案中,主机可以是被配置为向集成的芯片实验室设备60提供控制信号的单独的或外部的处理器。在另一实施方案中,主机可以与集成的芯片实验室设备60集成在同一包装中。本领域普通技术人员将认识到许多变型、修改和替代方案。仍然参考图6B,控制电路67可以设置在远离集成的芯片实验室设备60B的位置,并且可以经由输入-输出端口或串行接口端口与集成的芯片实验室设备60B通信。

[0104] 在一实施方案中,集成的芯片实验室设备60B还可以包括第一加热块“加热器1”,该第一加热块形成在基板结构内、在混合区域64的表面下方,以用于维持和/或改变混合液滴263的温育温度。在一实施方案中,集成的芯片实验室设备60B还可以包括第二加热块“加热器2”,该第二加热块形成在基板结构内、在处理区域65的表面下方,以用于维持和/或改变微滴的温育温度。

[0105] 在一些实施方案中,第一加热块“加热器1”可以包括分别设置在流体通道的第二区域(混合区域64)的任一侧的第一加热元件和第二加热元件。第一加热元件和第二加热元件类似于图6A所示的加热元件640和650,并且将在横截面视图中设置在第二区域的上方和下方,但在图6B中未示出以简化附图。类似地,第二加热块“加热器2”可以包括分别设置在流体通道的第四区域(处理区域65)的两侧的第三加热元件和第四加热元件。第三加热元件和第四加热元件类似于图6A所示的加热元件640和650,并且在横截面视图中将设置在第四区域的上方和下方,但在图6B中未示出以简化附图。

[0106] 在一些实施方案中,第四区域可以具有将流体通道夹在中间的两个加热元件,如上所述。然而,第二区域可以仅具有设置在流体通道下方的一个加热元件。

[0107] 在一些实施方案中,第一加热元件和第三加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器,并且第二加热元件和第四加热元件是电阻加热器。

[0108] 在一些实施方案中,第一加热元件和第三加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加

热器,并且第二加热元件和第四加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

[0109] 在一些实施方案中,第一加热元件和第三加热元件是电阻加热器,并且第二加热元件和第四加热元件是电阻加热器。

[0110] 在一些实施方案中,配置为集成芯片实验室设备60B的微流控设备可以具有一个或多个温度传感器661,该温度传感器661设置在流体通道中的第一基板表面上。微流控设备还可以具有控制器67,控制器67被配置为监测由一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制第一加热元件和第二加热元件中的至少一个。控制器67可以从分布在流体通道中的第一基板表面上的多个传感器确定第一基板表面上的温度分布。在一些实施方案中,一个或多个温度传感器661中的每一个可以包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。在一些实施方案中,也可以有设置在流体通道中的第二基板表面上的一个或多个温度传感器。

[0111] 替代地,第一、第二、第三和第四加热元件可以由金属或多晶硅线、金属或多晶硅层、多晶硅层形成,其可以将从控制电路68接收的信号的电能转化为热能。

[0112] 在上述实施方案中,第一加热块和第二加热块(heating clock)中的每一个具有两个加热元件,一个在流体通道上方,一个在流体通道下方。在一些实施方案中,用于混合区域的第一加热块可以仅具有底部加热器,并且用于处理区域的第二加热块可以具有顶部加热元件和底部加热元件。

[0113] 图7是根据本公开的实施方案示出用于控制微流控设备的温度的方法的简化流程图。如图7所示,方法700包括,在710,提供具有第一基板结构和第二基板结构的微流控设备,第一基板结构具有第一基板表面并且第二基板结构具有第二基板表面,第二基板表面面向第一基板表面并与第一基板表面隔开一定距离以形成用于一个或多个液滴的流体通道。微流控设备的示例在上文结合图4、5和6A-6B进行了描述。

[0114] 例如,如图5所示,微流控设备50包括第一基板结构410和第二基板结构420。第一基板结构410具有第一基板表面411。在一些实施方案中,第一基板表面的至少一部分是疏水的。第一基板表面411被配置为接收一个或多个液滴(未示出)。多个电极413设置在第一基板结构410中并且被配置为向一个或多个液滴施加电场。第二基板结构420具有第二基板表面421,第二基板表面421面向第一基板表面411并与第一基板表面411间隔开距离“d”以在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中限定流体通道432。距离“d”被配置为包含布置在流体通道432中的一个或多个液滴。在一些实施方案中,第二基板表面421的至少一部分是疏水的。

[0115] 微流控设备50还包括与第一基板结构410相邻并设置在第一基板表面411的相对侧上的第一加热元件440。微流控设备40还包括与第二基板结构420相邻并设置在第二基板表面421的相对侧上的第二加热元件450。

[0116] 在720,方法700包括从布置在第一基板表面上的一个或多个温度传感器确定流体通道温度。如图5所示,微流控设备50还可以具有多个温度传感器460a、460b、460c、460d、460e等,多个温度传感器460a、460b、460c、460d、460e等设置在第一基板表面411上,在第一基板结构410和第二基板结构420之间的空间中。多个温度传感器可用于确定流体通道的温度。

[0117] 在730,该方法包括通过基于流体通道中的流体通道温度控制邻近第一基板表面设置的第一加热元件来控制流体通道的温度。如图5所示,微流控设备50还包括与第一基板

结构410相邻并设置在第一基板表面411的相对侧上的第一加热元件440。通过改变第一加热元件中的设置来控制流体通道的温度。

[0118] 在740,该方法包括通过基于流体通道中的流体通道温度控制设置在第二基板表面附近的第二加热元件来控制流体通道的温度。如图5所示,微流控设备40还包括与第二基板结构420相邻并设置在第二基板表面421的相对侧上的第二加热元件450。流体通道的温度通过改变第二加热元件中的设置来控制。在一些实施方案中,顶部加热器保持在恒定温度。在其他实施方案中,顶部加热器可以与底部加热器一起变化以控制流体通道的温度。

[0119] 在750,方法700包括通过反馈控制继续监测流体通道的温度。在一些实施方案中,微流控设备50还可以包括温度控制器470,该温度控制器470被配置为监测由一个或多个温度传感器460(或460a-460e等)提供的温度测量值,以控制第一加热元件440和第二加热元件450中的至少一者。

在一些实施方案中,控制器470被配置为使用分布在第一基板表面上的多个温度传感器460a-460e等来确定第一基板表面411上的温度分布。

[0120] 在上述方法的一些实施方案中,一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

[0121] 在一些实施方案中,第一加热元件是TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及第二加热元件是电阻加热器。

[0122] 在一些实施方案中,第一加热元件是第一TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器;以及第二加热元件是第二TEC(热电冷却器)珀尔帖加热器。

[0123] 在一些实施方案中,控制流体通道的温度包括:

控制第一加热元件以将流体通道加热至第一温度并持续第一持续时间以使液滴放大;

控制第一加热元件以在第二温度下将流体通道加热并持续第二持续时间以进行液滴退火;以及

将第二加热元件设置在预设的恒定的第三温度。

[0124] 在一些实施方案中,一个或多个温度传感器中的每一个包括NTC(自然温度系数)热敏电阻。

[0125] 在一些实施方案中,方法还包括使用设置在流体通道中的第二基板表面上的一个或多个温度传感器来感测流体通道的温度。

[0126] 在一些实施方案中,方法还包括温度控制器,温度控制器被配置为监测由一个或多个温度传感器提供的温度测量值,以控制第一加热元件和第二加热元件中的至少一者。

[0127] 图8是根据本公开的一实施方案的可用于控制微流控设备和芯片实验室设备的移动计算设备80的简化示意图。参考图8,移动计算设备80可以包括监视器810、计算电子装置820、用户输出设备830、用户输入设备840、通信接口850等。

[0128] 计算电子装置820可以包括一个或多个经由总线子系统890与多个外围设备进行通信的处理器860。这些外围设备可以包括用户输出设备830、用户输入设备840、通信接口850和存储子系统,例如随机存取存储器(RAM)870和磁盘驱动器880。

[0129] 用户输入设备830可以包括用于向计算机设备820输入信息的任何类型的设备和接口,例如键盘、小键盘、触摸屏、鼠标、轨迹球、轨迹板、操纵杆和其他类型的输入设备。

[0130] 用户输出设备840可以包括用于从计算电子装置820输出信息的任何类型的装置，例如，显示器（例如，监视器810）。

[0131] 通信接口850提供到其他通信网络和设备的接口。通信接口850可以用作用于从其他系统接收数据以及向其他系统发送数据的接口。例如，通信接口850可以包括用于与微流控设备或者芯片实验室设备通信的USB接口。

[0132] RAM 870和磁盘驱动器880是被配置为存储数据的有形介质的示例，例如本公开的实施方案，其包括可执行的计算机代码、人类可读的代码等。其他类型的有形介质包括软盘、可移动硬盘、光存储介质（例如CD-ROMS、DVD和条形码）、半导体存储器（例如闪存）、非临时性只读存储器（ROM）、电池支持的易失性内存、网络存储装置等。RAM 870和磁盘驱动器880可以被配置为存储提供本发明的功能的基本编程和数据构造。

[0133] 提供本公开的功能的软件代码模块和指令可以存储在RAM 870和磁盘驱动器880中。这些软件模块可以由处理器860执行。

[0134] 仍然参考图8，微流控设备81和芯片实验室设备82各自可以包括被配置为提供与移动计算设备80通信的接口端口84。在一些实施方案中，移动计算设备80可以经由接口端口84提供指令和控制信号以控制微流控设备81或者芯片实验室设备82中电极的信号水平。在一些实施方案中，微流控设备81可以包括如图2A-2C、3A-3C、4A-4E、以及6A-6B中的一个中所述的基板结构。在一些实施方案中，微流控设备81可以是芯片实验室设备82的部件。

[0135] 应当理解，本文描述的实施例和实施方案仅用于说明性目的，并且根据其进行的各种修改或改变将被本领域技术人员建议，并且将被包括在本申请的精神和范围之内以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0136] 虽然前述公开示出了本公开的说明性方面，但是应当注意，在不脱离由所附权利要求限定的本公开的范围的情况下，可以在本文中进行各种改变和修改。根据本文描述的本公开的方面的方法权利要求的功能、步骤和/或动作不需要以任何特定顺序执行。此外，尽管可以以单数形式描述或要求保护本公开的要素，但是可以想到复数形式，除非明确说明了对单数形式的限制。

[0137] 对于本文中的所有流程图，应理解的是，在不影响所实现的功能的情况下，可以组合、并行执行或以不同顺序执行许多步骤。

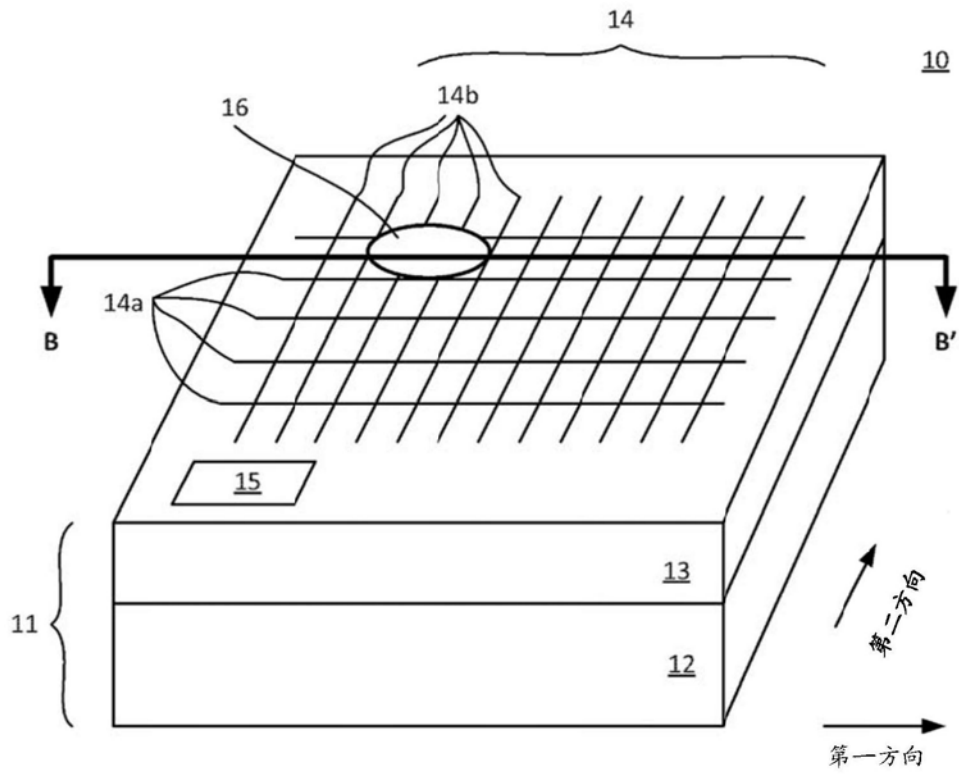


图1A

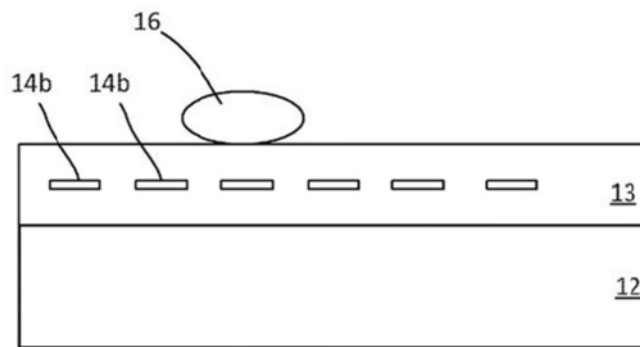


图1B

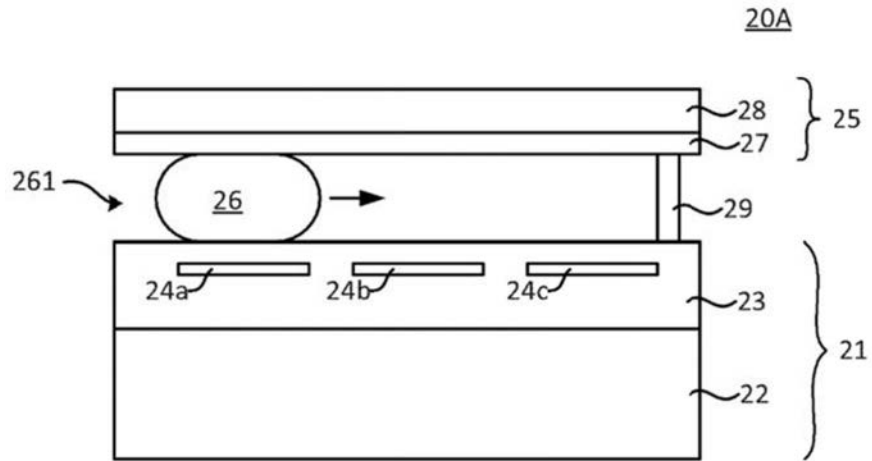


图2A

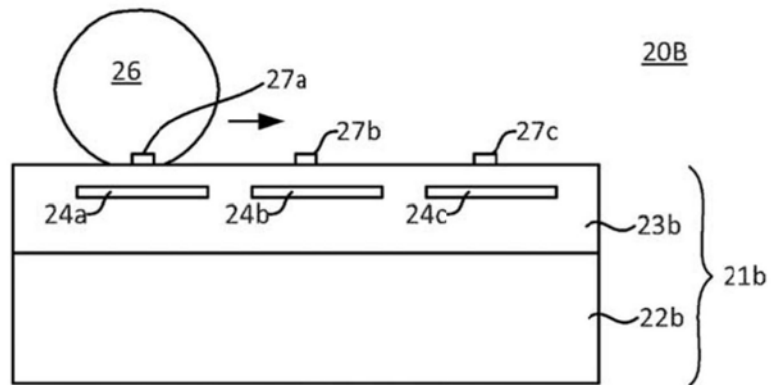


图2B

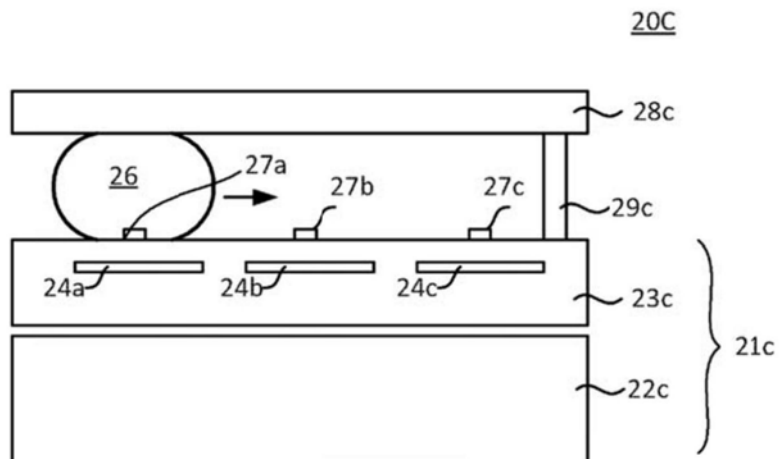


图2C

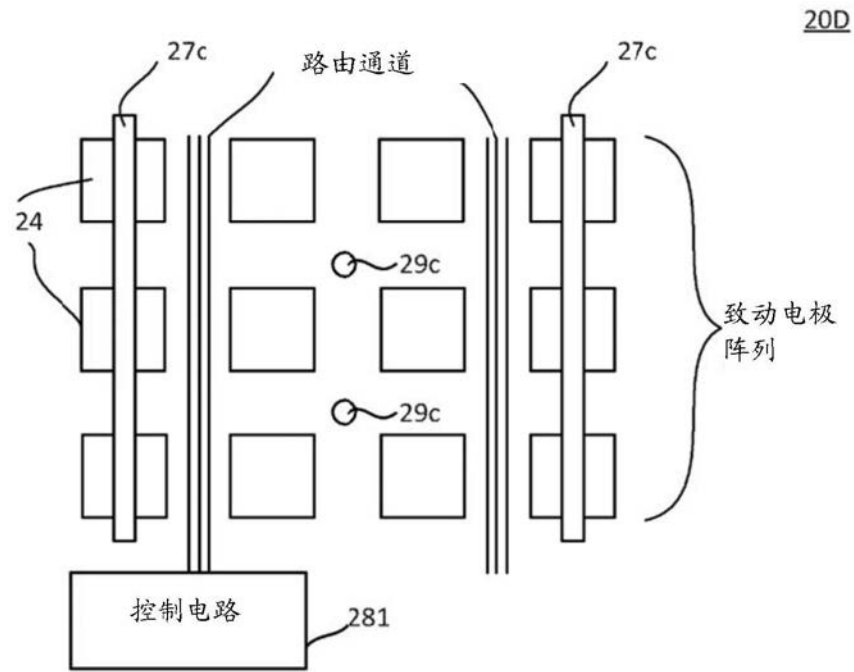


图2D

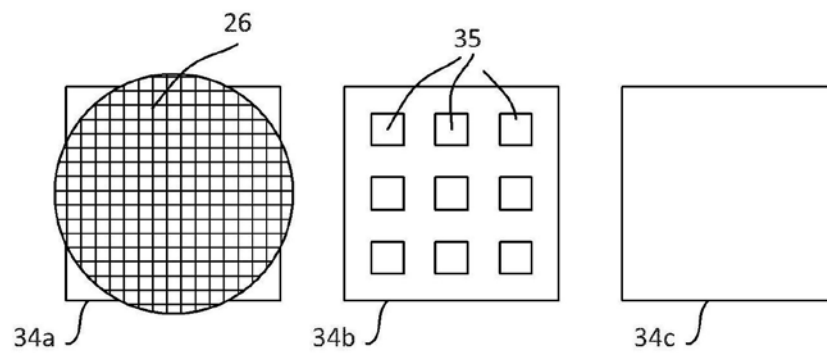


图3A

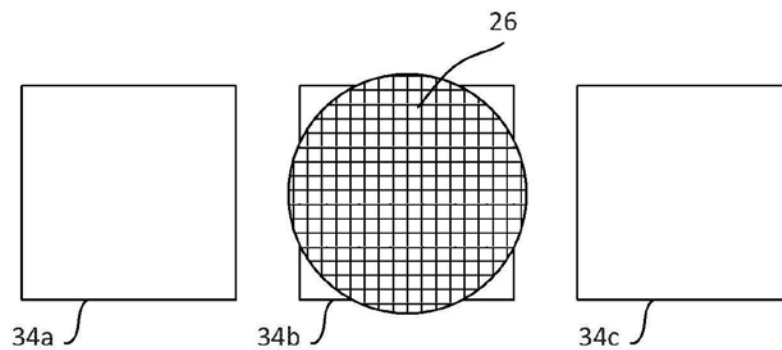


图3B

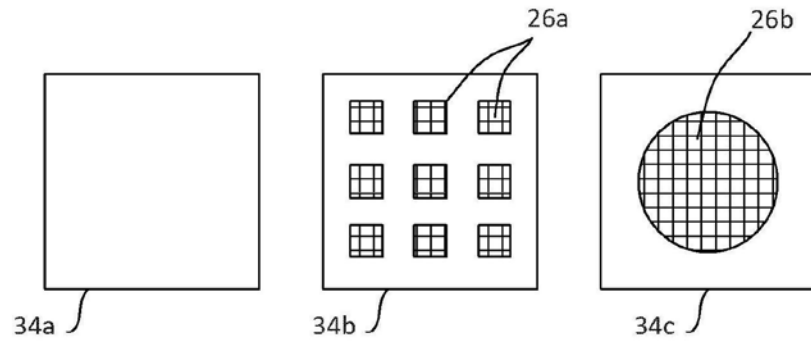


图3C

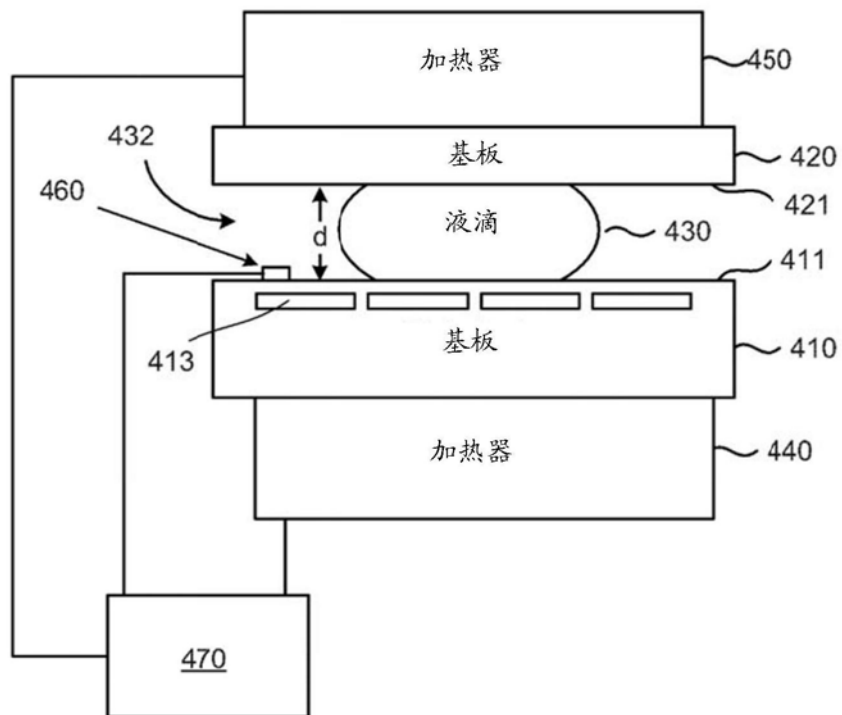
40

图4

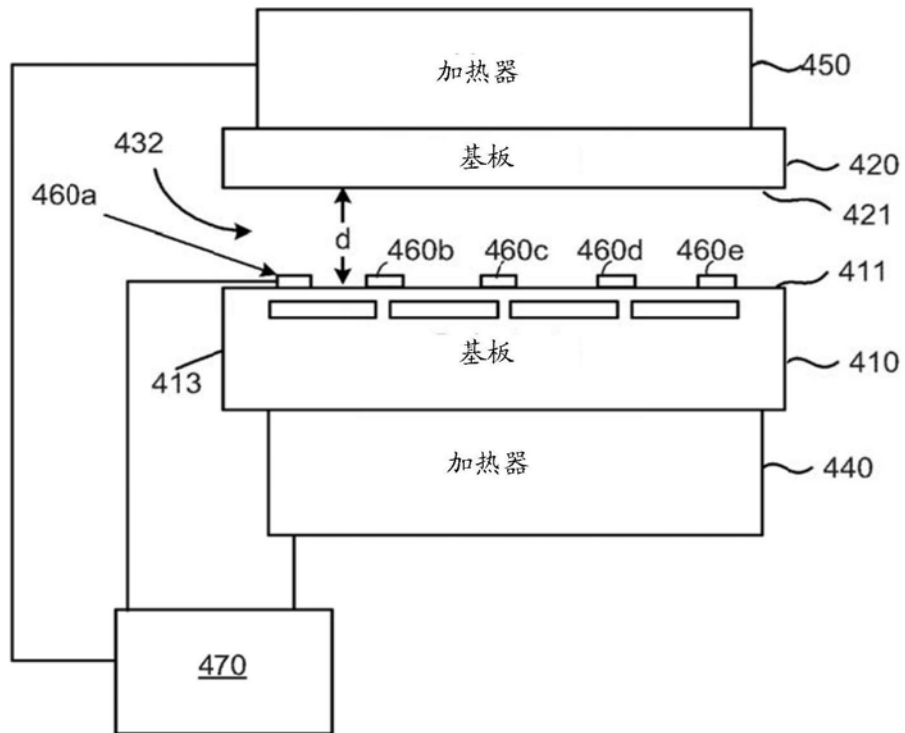
50

图5

60A

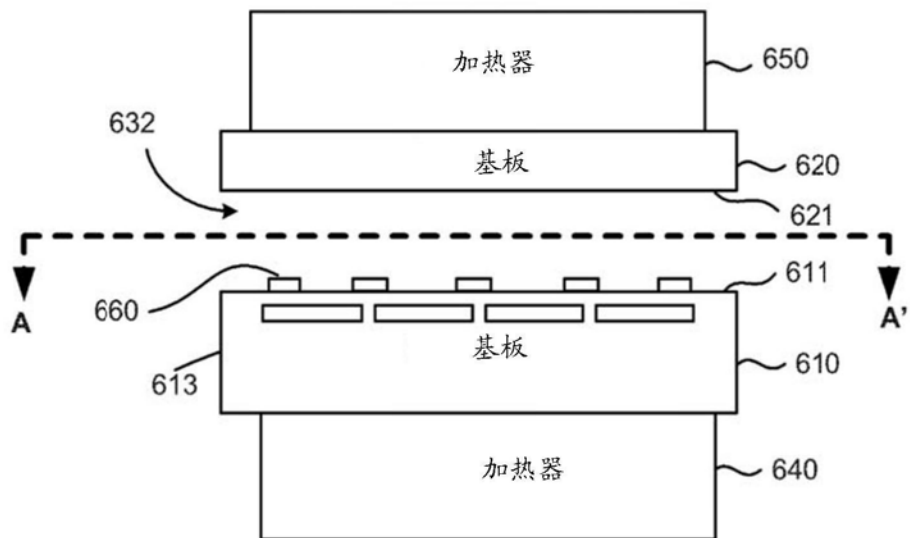


图6A

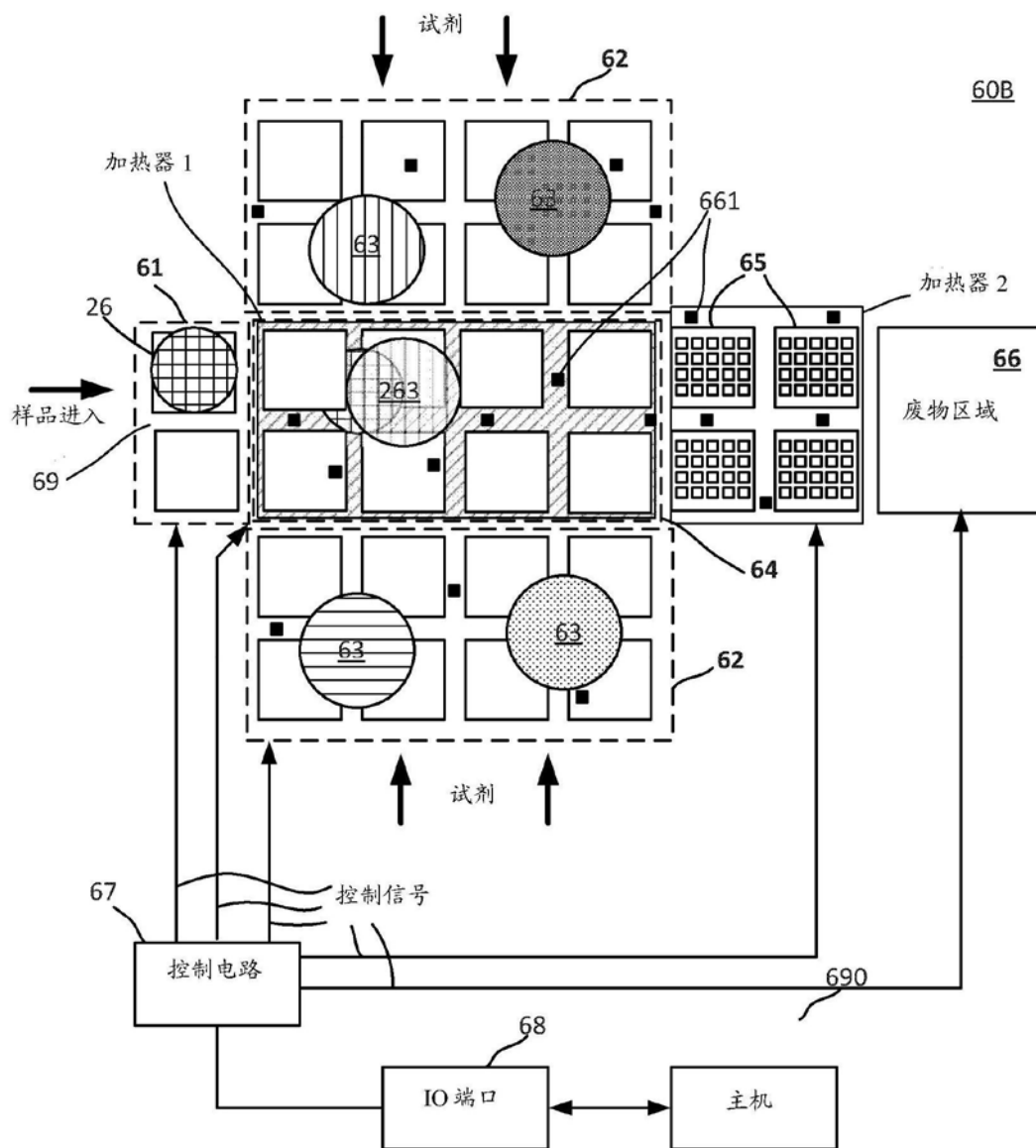


图6B

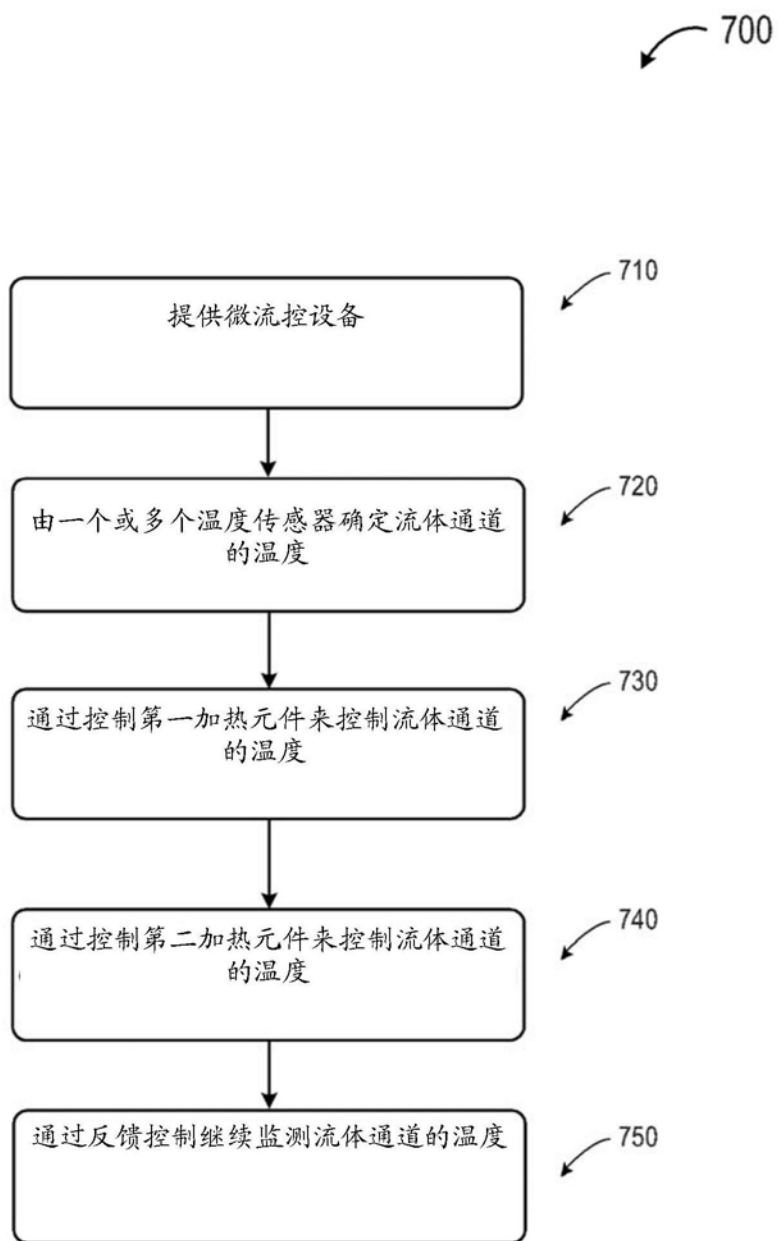


图7

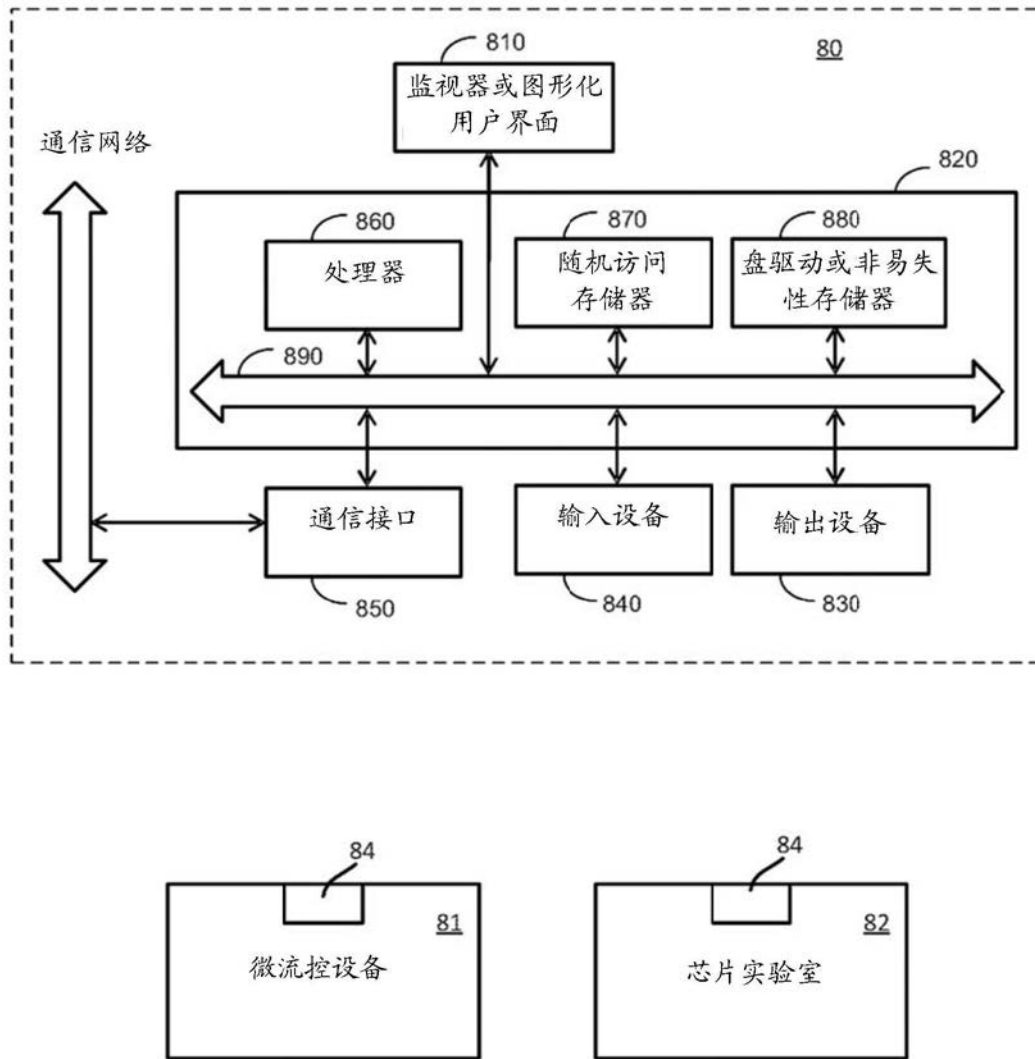


图8