

四、聲明事項：

主張專利法第九十四條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第一百零八條準用第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年04月19日；10/828,357
- 2.
- 3.

無主張專利法第一百零八條準用第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第一百零八條準用第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

- 1.
- 2.

八、新型說明：

【新型所屬之技術領域】

本創作涉及化學陣列。

【先前技術】

諸如生物聚合物陣列(例如，聚核苷酸陣列，諸如DNA或RNA陣列)之化學陣列為黏合劑(配位體)之陣列且已為吾人所熟知，且用作(例如)診斷或篩選工具，包括(但不限於)基因表達分析、藥物篩選、核酸定序、突變分析及其類似物。此等黏合劑或配位體陣列包括以陣列或圖案形式被定位於一固體支撐表面上的複數種黏合劑。

當該等陣列之配位體為聚合型時(例如，如核酸及多肽陣列中的情況)，存在兩種製造此等陣列之主要方法，意即經由其中聚合配位體以逐步之方式在基板表面上生長的原位合成，以及經由完整配位體(例如預合成的核酸/多肽、cDNA片斷等)沉積在陣列表面上。

在許多情況下，可能需要陣列具有不同尺寸的特徵。特別關注的是以高生產量之方式製造此等陣列之能力。

因此，持續存在對能夠製造具有不同尺寸(意即可(例如)以高生產量的方式控制每一陣列特徵的尺寸)之特徵的生物聚合陣列的方法及裝置之發展的關注。特別關注的是為能夠以每一探針為基礎來控制每一特徵的此等方法及裝置。

【新型內容】

本創作提供了一種用於製造化學陣列之方法及裝置。本

方法之實施例包括：判定化學陣列佈局，其中該佈局中之每一特徵均具有以其組合物為基礎而選擇的尺寸；及根據該化學陣列佈局製造化學陣列。在某些實施例中，根據本方法製造而成的陣列之至少兩個特徵具有不同尺寸。實施例亦包括具有不同尺寸之特徵的化學陣列(例如，根據本方法製造而成)。本創作亦提供了包括流體沉積裝置之實施例，其能夠製造具有不同尺寸之特徵的化學陣列，(例如)以用於實踐本方法。在某些實施例中亦可提供存在於電腦可讀取媒體上以用於實踐本方法的演算法。本創作之實施例亦可包括用於實踐本方法之系統及套組。

【實施方式】

定義

"生物聚合物"為具有一種或一種以上類型之重複單元的聚合物。生物聚合物通常見於生物系統中且包括(但不限於)多糖(諸如碳水化合物)及肽(此術語用以包括多肽及附著至多糖或不附著至多糖的蛋白質)及聚核苷酸以及其類似物，諸如彼等包含或含有胺基酸類似物或非胺基酸基團或核苷酸類似物或非核苷酸基團的化合物。此包括：聚核苷酸，其中習知主鏈已置換為一非天然存在或合成之主鏈；及核酸(或合成或天然存在之類似物)，其中一或多個之習知鹼基已由能夠參與 Watson-Crick 型氫鍵合相互作用或 Wobble 相互作用的基團(天然或合成)所置換。聚核苷酸包括單股鏈或多股鏈組態，其中一或多個之股鏈可能與另一股鏈完全對準或不對準。"核苷酸"係指核酸之子單元且具

有磷酸基、5個碳原子的糖及含氮鹼基以及此等子單元之官能類似物(不論合成或天然存在)，呈聚合物形式(如聚核苷酸)的該等子單元可以類似於兩個天然存在之聚核苷酸的序列特定方式而與天然存在之聚核苷酸雜混。例如，如US 5,948,902及其所引用之參考(不管其出處)所描述(所有案以引用的方式併入本文中)，"生物聚合物"包括DNA(包括cDNA)、RNA、寡核苷酸及PNA及其它聚核苷酸。"寡核苷酸"通常是指長度為約10至100個核苷酸之核苷酸多聚體，而"聚核苷酸"則包括具有任何數目之核苷酸的核苷酸多聚體。

"生物單體"係指單一單元，其可與相同或其它生物單體連接以形成生物聚合物(例如，單胺基酸或具有兩個連接基團的核苷酸，上述單胺基酸或核苷酸中的一者或兩者可具有可移除之保護基團)。生物單體流體或生物聚物流體係指分別含有生物單體或生物聚合物的液體(通常呈溶液形式)。

化學"陣列"(除非出現相反意圖)包括可定址區域之任意一維、二維或三維排列，可定址區域帶有與彼區域相關之一或多個特定化學部分(例如，諸如聚核苷酸序列之生物聚合物)。在其中基板為多孔型之情況下，每一區域均可延伸入第三維，而在其中基板為無孔型之情況下，則無任何實質的第三維量測(厚度)。陣列為可定址陣列，因為其具有不同部分之多個區域(例如，不同聚核苷酸序列)以使得在該陣列上之特定預定位置處("定址")的區域(該陣列之"特徵"或

"點")將偵測特定目標或目標類(儘管一個特徵可附帶偵測彼特徵之非目標物)。任一給定基板都可攜帶被置於基板前表面上的一個、兩個、四個或更多陣列。視使用情況而定，任一陣列或所有陣列都可彼此相同或不同，並且每一個陣列可含有多個點或特徵。

在小於 20 cm^2 或甚至小於 10 cm^2 (例如小於約 5 cm^2 ，包括小於約 1 cm^2 、小於約 1 mm^2 (例如 $100\text{ }\mu^2$ 或更小))之面積中，一陣列可含有一或多個特徵，包括兩個以上、十個以上、一百個以上、一千個以上、一萬個以上或甚至十萬個以上的特徵。在某些實施例中，一陣列可覆蓋約 230 cm^2 大或更大(例如約 930 cm^2 大或更大)的面積。交替使用之"特徵"或"點"意指聚合物(意即黏合劑)，其存在作為陣列基板表面上之多個聚合物複製物的組合物。該等多個複製物可呈任何形狀，包括圓形或非圓形。

例如，特徵可具有約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至約 1.0 cm 範圍內之寬度(意即，圓點直徑)。在其它實施例中，每一特徵可具有約 $1.0\text{ }\mu\text{m}$ 至約 1.0 mm 範圍內之寬度，通常約 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $500\text{ }\mu\text{m}$ ，且更通常約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $200\text{ }\mu\text{m}$ 範圍內之寬度。非圓形特徵可具有的面積範圍等同於具有前述寬度(直徑)範圍的圓形特徵之面積範圍。至少一些或所有特徵具有不同組合物(例如，當排除每一特徵組合物之任何重複時，剩餘特徵可占特徵總數的至少5%、10%、20%、50%、95%、99%或100%)。將通常(但非基本上)存在特徵間區域，其並不攜帶任何核酸(或包含該等特徵之類型的其它生物聚合物或化學部分)。但

是，應瞭解，特徵間區域(當存在時)可具有不同尺寸及組態。

每一陣列可覆蓋小於 200 cm^2 或甚至小於 50 cm^2 、 5 cm^2 、 1 cm^2 、 0.5 cm^2 或 0.1 cm^2 的面積。在某些實施例中，攜帶有一或多個陣列之基板可通常成形為一矩形固體(儘管其它形狀亦可)，其具有：大於 4 mm 且小於 150 mm 之長度，通常為大於 4 mm 且小於 80 mm ，更通常為小於 20 mm ；大於 4 mm 且少於 150 mm 之寬度，通常為小於 80 mm 且更通常為小於 20 mm ；及大於 0.01 mm 且小於 5.0 mm 之厚度，通常為大於 0.1 mm 且小於 2 mm 且更通常為大於 0.2 且小於 1.5 mm ，諸如大於約 0.8 mm 且小於約 1.2 mm 。由於藉由偵測螢光而被讀取的陣列，基板可為經激勵光照明即可發出低螢光的材料。此外，在此情況下，若聚焦雷射光束經過一區域速度太慢，則基板可相對透明以減少入射照明雷射光的吸收及隨後的加熱。例如，如可跨過此照明光的完整光譜所量測，或者在 532 nm 或 633 nm 下所量測，基板可透射至少 20% 或 50% (或甚至至少 70% 、 90% 或 95%)之入射於前面的照明光。在某些實施例中，基板可包括一鏡面。

在陣列之情況下，"目標"將指待由探針("目標探針")偵測之流動相中的部分(通常為流體)，該等探針被結合至基板的不同區域處。然而，"目標"或"目標探針"中的一者將由另一者評估(因此，任一者均可為一種未知的聚核苷酸混合物，其有待藉由與另一者結合而評估)。

"陣列佈局"或"陣列特性"係指陣列之一或多個物理、化學或生物特性，諸如特徵定位、一或多個特徵維度(諸如特徵

尺寸、密度等)、對指定位置處之部分的同一性或官能(例如化學的或生物的)的某一指示、應怎樣處理陣列(例如,陣列曝露於樣品所處的條件或陣列讀取說明書或樣品曝露後的控制)及其類似物。

如本文所用之術語"雜混"係指互補或部分互補之分子之間的結合,例如如在雙股鏈DNA的有意義鏈與反意義鏈之間。此結合通常為非共價結合,且足夠明確以使得此結合可用於區分高度互補分子及其它輕度互補分子。高度互補分子之實例包括互補性寡核苷酸、DNA、RNA及其類似物,其包含以準確補充探針的核苷酸序列排列而成的核苷酸區域;輕度互補性寡核苷酸之實例包含具有核苷酸序列的寡核苷酸,其中該等核苷酸序列所包含的一或多個核苷酸並不呈準確補充探針寡核苷酸的序列。關於聚核苷酸,"雜混"及"結合"可交替使用。

"陣列組合"可為一或多個陣列僅加上一個其上沉積有一或多個陣列的基板,儘管該組合可呈包括其它元件(諸如具有腔室之外殼)的封裝形式。特定而言,一陣列組合至少包括其上具有至少一陣列的基板。

當將一物件指示為"遠離"另一物件時,此是指該等兩個物件至少在不同的建築物中,且可至少為1英里、10英里或至少一百英里遠。"通信"資訊係指經由合適之通信通道(例如,私有網路或公共網路)將表示彼資訊之資料作為電訊號來傳輸。"轉發"一物件係指用以自一位置至下一位置獲取彼物件的任何方法(不論是藉由物理傳送彼物件還是其它

方法(若可能))且其包括(至少在資料之情況下)物理傳送一攜帶資料或傳達資料的媒體。

"腔室"係指封閉的體積(儘管可藉由一或多個口進入腔室)。

亦應瞭解，在整個本申請案中，諸如"前"、"後"、"頂"、"上"及"下"的詞僅在相對意義上使用。

本文所使用之"流體"係指液體。

"可能"係指視情況。任何所提到的方法皆可以如所敘述之事件的有序序列或任何其它邏輯上可行之序列進行。"視情況的"或"視情況地"意指隨後所描述之情況可能發生或可能不發生，以使得描述內容包括其中該情況發生之例子及該情況不發生之例子。

"液滴沉積裝置"及類似術語廣義上係指可在形成陣列時分配滴劑的任一裝置，且其包括(但不限於)脈衝式噴射裝置。"脈衝式噴射器"藉由將壓力脈衝(諸如藉由壓電或熱電元件)輸送至鄰近出口或孔的液體以使得將自其分配滴劑來操作。

關於基板表面上之區域為"連續的"係指未受彼區域內任何間隙之干擾的區域。然後陣列之明顯特徵可在此連續區域上形成。

"探針密度"為對關於一特徵內每單位面積的連接分子或探針分子的數目之速記方式。此術語接著可與"特徵探針密度"交替使用且與其具有相同意義。因此，在判定探針密度時並不考慮任何基本上缺乏探針的特徵間區域。區域中之

"探針密度"不同且獨立於特徵密度(其為每單位面積之特徵數目)。

相對於至少兩個特徵之尺寸的不同特徵尺寸係指參考特徵的尺寸，其相差約1%以上或更多，例如約5%以上，例如10%、15%、20%或50%以上或更多。"特徵尺寸"意指特徵之特徵性長度規。例如，特性長度規可為寬度(圓形特徵之直徑)或其類似物。

可在本文中交替使用術語"目標"、"目標分子"、"目標生物分子"及"分析物"，且其係指樣品中或疑似存在於樣品中之已知或未知分子。一目標為將結合(例如雜混)至基板表面上的探針的目標(若目標分子與分子探針互補，例如若其含有互補性區域，意即若其為特定結合對之成員)。

如本文中所使用的術語"探針"係指黏著至基板之具有已知同一性的分子。

"探針複製物"係指給定探針之準確複製物。

本文中交替使用之術語"雜混溶液"或"雜混試劑"係指適用於雜混反應的溶液。

結合至表面的"連接層"的厚度可(例如)小於200埃或甚至小於10埃(或小於8、6或4埃的厚度)。此層可具有 10^4 至 10^6 單元/ μ^2 的聚核苷酸、蛋白質、核苷或胺基酸最小結合親合力。層厚度可使用UV或X-射線橢圓對稱法評估。

如本文中所使用之術語"嚴格檢定條件"係指以下條件：適合產生具有足夠互補性以提供檢定中所要特性水平的核酸結合對(例如，表面結合及溶液相核酸)，而不太適合形成

具有不足互補性以提供所要特性之結合成員之間的結合對。嚴格檢定條件為混雜及洗滌條件二者的合計或組合(總體)。

在核酸雜混(例如，如在陣列中，南或北雜混)之情形中的"嚴格雜混"及"嚴格雜混洗滌條件"係依序列而定的，且在不同實驗參數下不同。在本創作之範疇內可用於識別核酸的嚴格雜混條件可包括：例如，在42°C下，在包含50%甲醯胺、5×SSC及1% SDS之緩衝液中進行雜混；或在65°C下，在包含5×SSC及1% SDS之緩衝液中進行雜混；二者皆伴有在65°C下，用0.2×SSC及0.1% SDS進行洗滌。例示性嚴格雜混條件亦可包括：在37°C下，在40%甲醯胺、1 M NaCl及1% SDS之緩衝液中進行雜混，且在45°C下，在1×SSC中進行洗滌。或者，可採用在65°C下，在0.5 M NaHPO₄、7%十二烷基硫酸鈉(SDS)、1 mM EDTA中雜混至經過濾器結合的DNA，且在68°C下，在0.1×SSC/0.1% SDS中進行洗滌。另外，額外之嚴格雜混條件包括在60°C或更高溫度下及3×SSC(450 mM氯化鈉/45 mM檸檬酸鈉)中進行雜混或在42°C下，在含有30%甲醯胺、1M NaCl、0.5%肌胺酸鈉、50 mM MES、pH值為6.5的溶液中進行培養。熟習此項技術者將不難認識到，可利用替代的但相當的雜混及洗滌條件以提供具有類似嚴格性的條件。

在某些實施例中，洗滌條件之嚴格性陳述了判定核酸是否特定雜混成表面結合核酸的條件。用於識別核酸的洗滌條件可包括(例如)：在pH值7下及至少約50°C或約55°C至約

60°C 的溫度下約 0.02 莫耳之鹽濃度；或，在 72°C 下歷時約 15 分鐘之約 0.15 M NaCl 的鹽濃度；或，在至少約 50°C 或約 55°C 至約 60°C 的溫度下歷時約 15 至約 20 分鐘的約 0.2×SSC 的鹽濃度；或在室溫下，用具有含 0.1% SDS 之約 2×SSC 的鹽濃度的溶液將該雜混複合物洗滌兩次，歷時 15 分鐘，且接著在 68°C 下，用含有 0.1% SDS 的 0.1×SSC 洗滌兩次，歷時 15 分鐘；或同等條件。用於洗滌的嚴格條件亦可為(如)在 42°C 下的 0.2×SSC/0.1% SDS。

● 嚴格檢定條件之一特定實例為在 65°C 下，在具有 1.5 M 之總一價陽離子濃度的基於鹽的雜混緩衝液中進行旋轉雜混(例如，如在 2000 年 9 月 5 日申請的美國專利申請案第 09/655,482 號中所描述，其揭示內容以引用的方式併入本文中)，接著為在室溫下，用 0.5X SSC 及 0.1X SSC 進行洗滌。

● 嚴格檢定條件為至少如上文代表性條件般嚴格的雜混條件，其中一給定組之條件與上文特定條件相比較至少被認為是嚴格的(若在該給定組之條件中大體上沒有產生缺乏用以提供所要特定性之足夠互補性的額外結合複合物)，藉以"大體上不多於"意謂小於約 5 倍多，通常小於約 3 倍多。其它嚴格雜混條件在此項技術中已知並且若適當亦可加以採用。

如本文所使用的術語"配位體"係指能夠共價或另外化學地結合相關化合物的部分。配位體可為天然存在之配位體或人造配位體。配位體的實例包括(但不限於)用於細胞膜受體、毒素及毒液、病毒抗原決定部位、激素、鴉片劑、類

固醇、肽、酶底物、餘因子、藥物、外源凝集素、糖、寡核苷酸、核酸、寡聚糖及蛋白質的促效劑及拮抗劑。

如本文所使用之術語"受體"為對配位體具有親合性的部分。受體可為天然存在之受體或為人造受體。其可在其未改變的狀態下被採用或與其它物質集合。可直接或經由特定結合物質來共價或非共價地將受體附著至結合員。受體之實例包括(但不限於)抗體、細胞膜受體、單克隆抗體及與特異性抗原決定子反應的抗血清、病毒、細胞、藥物、聚核苷酸、核酸、肽、餘因子、外源凝集素、糖、多糖、細胞膜及細胞器。在此項技術中受體有時被稱為抗配位體。如本文所使用之術語受體，在意思上並無差別。當已藉由分子識別而組合了兩個分子以形成錯合物時，即形成"配位體受體對"。

如本文所使用之術語"樣品"通常指的是(儘管不必要)呈流體形式之含有或疑似含有一種或一種以上相關組份(目標)的材料或材料之混合物。

"基於電腦之系統"指的是用於分析本創作之資訊的硬體構件、軟體構件及資料儲存構件。如與本創作相關的基於電腦之系統的最小硬體包括中央處理單元(CPU)、輸入構件、輸出構件及資料儲存構件。熟習此項技術者可不難瞭解，任何一個目前可用的基於電腦之系統皆適用於本創作中。資料儲存構件可包括任何包含如上文所描述之當前資訊的記錄的產品或可存取此產品的記憶體存取構件。

在電腦可讀取媒體上"記錄"資料、程式設計或其它資訊

指的是使用如此項技術中已知之任何此等方法儲存資訊的過程。基於用於存取所儲存之資訊的構件，可選擇任何方便的資料儲存結構。多種資料處理器程式及格式皆可用於儲存(例如)字處理文字檔案、資料庫格式等。

"處理器"參考將執行其所需之功能的任何硬體及/或軟體組合。例如，本文中任何處理器可為一可程式化之數位微處理器，諸如以電子控制器、主機、伺服器或個人電腦(桌上型電腦或攜帶型電腦)形式可用的可程式化之數位微處理器。當處理器為可程式化之處理器時，可將適當之程式設計自遙遠位置傳達至處理器，或先前保存於電腦程式產品(諸如，可讀取儲存媒體之攜帶型電腦或固定電腦，不管是基於磁、光或固態裝置)中。例如，磁媒體或光碟可執行程式設計，且可被在其對應台處與每個處理器通信的適當讀取器讀取。

"啟動訊號"指的是向噴射器所提供之用以啟動該噴射器的電能或其它類似能量。

"波形"指的是可藉由繪製電壓對時間之值來圖表說明的啟動訊號的形狀。

實施方式

本創作提供了用於製造化學陣列的方法及裝置。本方法之實施例包括：判定化學陣列佈局，其中該佈局中之每一特徵皆具有以其組合物為基礎而選擇的尺寸；及根據該化學陣列佈局製造化學陣列。在某些實施例中，根據本方法製造而成之陣列的至少兩個特徵具有不同尺寸。實施例亦

包括具有不同尺寸之特徵的化學陣列(例如根據本方法製造而成)。本創作又提供了包括流體沉積裝置之實施例，其能夠製造具有不同尺寸之特徵的化學陣列，(例如)以用於實踐本方法。在某些實施例中亦可提供存在於電腦可讀取媒體上以用於實踐本方法的演算法。本創作之實施例亦可包括用於實踐本方法的系統及套組。

在描述本創作之前，應瞭解，本創作並不限於所描述之特定實施例，同樣當然可改變。還應瞭解，本文所使用之術語僅為描述特定實施例之目的，且並不意欲具有限制性，因為本創作之範疇將僅受附加之申請專利範圍的限制。

當提供值範圍時，應瞭解，除非本文清楚地另外規定，否則在彼範圍之上限與下限之間及在彼所陳述之範圍內的任何其它陳述或介入值都涵蓋於本創作。可獨立地被包含在較小範圍中的此等較小範圍之上限與下限亦涵蓋於本創作，其從屬於該所陳述之範圍中任何被特定性排除的限度。當所陳述之範圍包括該等限度之一者或兩者時，排除了彼等所包括之限度的一者或兩者的範圍亦被包括於本創作。

除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本創作所屬之技術領域中的一般技術人員所通常瞭解的相同意思。儘管亦可將類似或等同於本文中所描述之彼等方法及材料的任何方法及材料用於實踐或測試本創作，但是現將描述較佳方法及材料。以引用的方式併入了本文所提及的所有公告以揭示並描述該等方法及/或材

料，其中關於該等方法及/或材料而引用了該等公告。

必須注意，如本文及在附加之申請專利範圍中所使用，單數形式"一"、"該"包括複數個指示物，除非本文清楚地另外規定。

在本申請案之申請日之前，僅為其揭示內容而單獨提供了本文所論述的公告。本文中之任何事物均不應解釋為許可：本創作無權因先前創作而先於此公告。另外，所提供之公告的日期可與可能需要獨立證實的實際公告日期不同。

如當閱讀此揭示內容時熟習此項技術者將瞭解，本文所描述並說明之每個個別實施例各自均具有不連續的組件及特徵，其可在不脫離本創作的範疇或精神的情況下不難與任一其它若干實施例之特徵相分離或與其結合。

沒有必要按比例繪製本文所展示的圖，其中為清楚起見擴大了一些組件及特徵。

製造化學陣列的方法

如上文所註解，本創作之實施例可包括用於製造諸如生物聚合陣列之化學陣列的方法。具體言之，本創作提供了用於製造能精確控制化學陣列之每個特徵的尺寸的方法。因此，可根據本創作製造具有不同大小之一或多個特徵(包括所有特徵)的化學陣列。在某些實施例中，不同尺寸之特徵可彼此鄰近(如，在陣列的同一行或同一列中)，以使得其間不存在介入特徵。在某些實施例中，用於製造陣列之不同尺寸的特徵(如，鄰近特徵)的流體可自滴劑沉積設備之同

一小孔中分配。例如，在不中斷製造過程的前提下，在製造過程期間，例如，藉由調變向與小孔相關之小孔噴射器所提供的啟動訊號可改變自滴劑沉積裝置之小孔所分配的流體量，以自小孔分配不同體積之流體，藉此自同一小孔製造具有不同尺寸的特徵。

如上文所註解，且將在下文更詳細地描述，就廣泛意義而言，本創作之化學陣列為聚合或生物聚合配位體或分子(即，黏合劑或探針)之陣列，其中聚合黏合劑可為下列物中之任何一種：肽、蛋白質、核酸、多糖、此等生物聚合黏合劑之合成模擬物等等。在許多相關實施例中，該等陣列為核酸陣列，包括寡核苷酸、聚核苷酸、cDNA、mRNA、其合成模擬物及其類似物。如下文將更詳細描述，可在陣列檢定(例如，雜混檢定)中採用本創作之化學陣列，其中使該等陣列與一含有或疑似含有一或多個相關目標的樣品相接觸。一旦接觸，並且若需要進行進一步處理，則可偵測存在於陣列上之任何探針/目標結合複合物以提供關於在該樣品中存在一或多個目標的資訊。

一般而言，本方法採用一流體沉積裝置，其包括具有與至少一小孔(亦稱作噴嘴)相關之至少一儲蓄器的至少一沉積頭(列印頭)，藉由該至少一小孔噴射流體。該沉積頭之小孔包括噴射器，當其被啟動時，引起流體(例如，探針前驅體(例如，亞磷醯胺))、活化劑流體(例如，四唑活化劑)及其類似物)自該小孔排出至陣列基板上。

本方法之實施例包括(例如)在自沉積頭每次噴射流體之

前，藉由調變向每一個別噴射器所提供之所應用的啟動訊號來控制自沉積頭之一或多個小孔所分配的流體量(即，液滴尺寸)，其中向噴射器所提供之啟動訊號與自個別小孔噴射之流體量直接相關，並且因而與每個特徵之尺寸直接相關。本創作之實施例包括調變向每個噴射器所提供之所應用的波形，以控制自該或該等小孔所分配的流體量。

應瞭解，本文中可廣泛使用術語"調變"。例如，可關於振幅、脈衝長度、頻率及其類似物來調變(例如)所應用之啟動訊號。

本創作之實施例包括調變一施加至每個噴射器的電壓，因而能夠調節自每一陣列特徵之沉積頭所輸送的流體體積，即，提供動態流體體積調節。在許多實施例中，在本創作之實踐中所採用的沉積頭包括複數個儲蓄器及對應小孔，其中每個孔具有個別噴射器。因此，本創作之實施例包括(例如)在自對應小孔每次噴射流體之前，(例如)藉由調變施加至每個噴射器的啟動訊號來控制自沉積頭之每個小孔所分配的流體量。

本創作之實施例至少關於所製備之陣列的每個特徵大小而使化學陣列能夠得以製備或"定製"。此定製可藉由以下步驟完成:判定一化學陣列佈局(其中該化學陣列佈局中之每個特徵是否具有基於其組合物而選擇的尺寸);及根據生物聚合陣列佈局來製造化學陣列。如下文將更詳細地描述，其中可完成此之一種方式為藉由向所採用之用以根據陣列佈局製造陣列的液滴沉積裝置之不同噴射器提供各種

啟動訊號。換言之，精確控制向沉積頭之每個噴射器所提供的特定啟動訊號能夠定製一陣列之每個特徵的尺寸。當向噴射器所提供之啟動訊號直接與自一與彼特定小孔相關的小孔所噴射之流體量有關時，能夠使用不同訊號而被啟動以自其噴射不同量的流體的噴射器可提供對所提供之陣列的特徵尺寸的精確控制，並且因而能夠製造具有各種尺寸之特徵的陣列。實施例包括向所採用之用以根據陣列佈局製造陣列的液滴沉積裝置之不同噴射器提供具有多種波形的訊號，從而完成上述製造過程。

出於許多原因，可能需要改變陣列之特徵尺寸。舉例而言，如此執行可有利於將陣列定製及/或最優化成一特定樣品，使用其來設計將使用的陣列。舉例而言，樣品中之至少一目標的豐度水平(為此設計將使用之陣列)可能未知，且因此可採用本創作來設計(例如優化)例如在迭代過程中彼特定樣品之陣列特徵。類似地，可採用具有各種特徵尺寸之陣列以相對於樣品中至少一目標的至少可疑(即已知或預期的)豐度水平(為此設計將使用之陣列)來製作陣列。以此方式，可將自目標與個別特徵結合所獲得的訊號定製或製作成在樣品中存在或可疑存在的量的目標。因此，在某些使用此等定製陣列的實施例中，可製造能提供自所得結合複合物(特徵/目標結合複合物)所獲得之訊號的特徵，該訊號與系統之限制性(例如,關於雜訊、偵測限制等等)適合或相稱。

如上文所註解，藉由本方法而提供了控制陣列之每一特

徵的尺寸的能力。意即，本方法在每一經表面結合之配位體(例如探針、基座(其與每一打印帶欄(swath column)或每個基板或整個基板層基座相對))上提供定製化學或每一特徵(例如，每一合成基底)之特徵尺寸的能力。由於本方法在每一特徵基座上提供具有不同尺寸的特徵，因而可獲得用於具有不同特徵尺寸之陣列的更快的製造時間，因為由於陣列之每一個別特徵的特徵尺寸可在每一打印帶內控制，所以無需獨立打印帶欄來產生不同的特徵尺寸。"帶欄"意指基板表面上陣列之特徵的一完整行或流體沉積裝置頭跨過陣列基板之完整通道，其中流體(亞磷醯胺、活化劑流體及其類似物)自沉積頭而沉積於該陣列基板上。舉例而言，帶可涵蓋自基板之第一側至第二側的通路。

因此，根據本創作製造而成之化學陣列可具有不同尺寸之多個特徵(或者所有特徵尺寸皆可相同)，但是無論如何本方法能夠控制(例如)在每一噴射器啟動事件之前自沉積頭之每個小孔所分配的流體量。舉例而言，實施例可包括多特徵化學陣列之液滴沉積製造，該多特徵化學陣列具有在陣列基板之一區域上所形成之具有第一尺寸的第一特徵及在基板之一區域上所形成之具有第二尺寸的至少一第二特徵，其中該等不同的特徵尺寸至少部分地由啟動訊號所產生，該等啟動訊號被應用於在製造尺寸不同之特徵的過程中所採用的噴射器。具有不同尺寸之化學陣列的特徵數目可視特定陣列而改變，且可在約2或更大的範圍內，例如可為至少約5、至少約10、至少約100或至少約1000或約2000

或更大。在某些實施例中，具有不同尺寸之特徵可直接彼此相鄰以便具有第一尺寸之第一特徵可直接緊靠(沒有任何介入特徵)具有第二尺寸之第二特徵。

如上文所註解，本方法採用一液滴沉積裝置以在陣列基板表面上製造一或多個陣列，其中例示性液滴沉積裝置包括(但不限於)脈衝式噴射沉積裝置及其類似物。一般而言，本創作中所採用之設備的實施例可包括其上可安裝有基板的一可選基板固持器及一用以沉積探針或探針前驅體液滴的滴劑沉積系統。處理器可控制滴劑沉積系統以便接觸來自(例如)不同探針或探針前驅體的滴劑沉積系統的在基板表面上之不同位置處的流體，並根據需要重複此步驟以便形成陣列。處理器亦可接收流體(例如探針或探針前驅體)與其結合的基板上之不同區域的位置的指示並控制滴劑沉積系統以形成具有不同尺寸之特徵的陣列。處理器亦可控制自沉積頭之每個小孔所分配的流體量以便(例如)藉由基於製造所要的特徵尺寸而向每個噴射器提供波形從而控制陣列之每個特徵的尺寸。

本創作之電腦程式產品可包括其上儲存有電腦程式的電腦可讀儲存媒體，該電腦程式控制該設備以執行如本文所描述的方法。用於本文中之任何目的的任何電腦可讀取媒體均可包括(例如)光學記憶體或磁性記憶體(諸如固定或攜帶型碟片或其它裝置)或固態記憶體。

在對本創作之進一步描述中，首先描述可在本方法之實踐中採用的例示性設備來提供本方法之基礎。

液滴沉積設備

可在本創作之實踐中，採用任何合適的液滴沉積裝置。一般而言，此等裝置包括一沉積頭系統，其可含有被安裝於同一頭定位器(例如，參看圖3之頭定位器208)上之一或多個(例如兩個)頭。每一此頭均可為通常用於噴墨型印表機中之類型，且可(例如)在兩個平行列之每一列中具有約150個液滴分配小孔、用於固持陣列製造之流體(諸如，舉例而言，聚核苷酸溶液及其類似物)的約六個腔室，其與被定位於與對應小孔相對之腔室中的約300個噴射器流通。每個小孔與其相關之噴射器及部分腔室界定一對應之脈衝式噴射器，其中小孔充當噴嘴。因此，在上述例示性實施例中存在約300個脈衝式噴射器，儘管將瞭解，一給定之頭系統可(例如)根據需要具有更多或更少(例如，至少約10個或至少約100個脈衝式噴射器)的脈衝式噴射器。以此方式，將單個電脈衝應用於噴射器，使液滴由一對應之小孔來分配。

孔板中之每一小孔的尺寸均可改變，其中該小孔可具有在約1 μm 至約1 mm範圍內的出口直徑，例如自約5 μm 至約100 μm ，例如自約10 μm 至約60 μm 。

每一噴射器呈壓電噴射器元件之形式(儘管亦可使用以加熱元件來運作的電阻)，其被電連接至電源上。根據本創作之實施例，向每個噴射器所提供之電能(例如在每次噴射流體之前)是可控制的，以便輸送合適之電脈衝，從而根據需求啟動噴射器且噴射特定量的流體。

在前述例示性組態之某些實施例中，在由六個儲蓄器組

成之每一組中，約20個小孔(其中許多小孔可能未被使用，例如被膠水或其類似物堵住)可分配相同的流體。每個噴射頭之某些元件可由市售之噴墨列印頭裝置的若干部件改裝而成。

例如，在美國專利第6,323,043及6,461,812號中描述了本創作之實踐中可採用的例示性頭系統及其它合適的分配頭設計及液滴沉積設備，該等專利之揭示內容以引用的方式併入本文中。然而，可使用其它之頭系統組態。

如將瞭解，可使用任何合適之技術(例如任何合適之前裝載或後裝載技術)使腔室充滿流體。舉例而言，在某些實施例中，可藉由以一定量的流體接觸小孔之出口端，且隨後藉由連接真空源來降低來自小孔的上流壓力，從而導致在上流方向上吸引流體穿過小孔而進入腔室來使腔室充滿流體。可藉由以不同流體接觸每個小孔組(與輸送腔室流體流通)而將所選之不同流體(或含不同材料之流體)吸引入不同的腔室中。亦可採用將流體裝入腔室中的其它方法。

每個小孔之尺寸均可改變，其中小孔可能具有在約1 μm 至約1 mm範圍內的出口直徑(或取決於裝置之特定格式的出口對角線)，例如，自約5 μm 至約100 μm ，例如，自約10 μm 至約60 μm 。一給定腔室之流體容量亦可改變，且可在約0.1 pL至約1 mL或更多的範圍內變化，例如，在約1.0 pL至約1 mL或更多的範圍內變化。

如上文所註解，實施例包括藉由控制向噴射器所供應之電能之一或多個參數來控制自各個小孔所噴射出的流體

量。

應理解，上述頭組態僅為例示性組態，且可使用各種其它之分配頭設計。

製造具有不同尺寸之特徵的化學陣列

如上所註解，本方法之實施例包括控制(例如用於每次自每個小孔噴射流體(啟動事件))自分配頭之每個小孔所噴射出的流體量，以控制諸如核酸陣列、多肽陣列等化學陣列之各個特徵的尺寸。因此，本創作之實施例包括調變液滴沉積裝置之至少一參數以選擇性地控制自流體分配頭之每個噴射器所噴射出的流體量，其中可在製造過程前及/或在製造過程期間設定該參數，即該參數可在製造陣列的過程期間改變。可根據本創作來調變任何合適之參數或參數組合。在某些實施例中，此等參數中之至少一者為向陣列製造中所採用之每個沉積頭的每個噴射器所提供的所應用之啟動訊號。同樣地，某些實施例包括選擇性地調整用於沉積裝置之每個噴射器的啟動訊號以分配來自具有特定尺寸之對應小孔的液滴。因此，本方法之實施例包括在每一次啟動(點火)沉積頭時提供經獨特調整的噴射器啟動訊號。如上所註解，可調變用於每一噴射器之啟動訊號的波形以在每次啟動(點火)沉積頭時提供經獨特調整的波形。

在實踐本方法的過程中，液滴沉積裝置裝載有待沉積於陣列基板表面上的一定量的流體。"裝載"意指至少將流體引入裝置之腔室中。在某些實施例中，採用本裝置以沉積包括生物聚合物或其前驅體、活化劑流體等的流體。換言

之，相關流體包括用於陣列製造的流體且包括(但不限於)生物聚合物或生物單體或其前驅體、活化劑、連接劑及其類似物。生物聚合物通常為生物分子(例如，在存活有機體或合成模擬劑/其類似物中所發現之天然存在的分子)，其中相關之生物分子包括多肽、多糖、核酸及其類似物以及其衍生物，其中在許多實施例中尤其相關的為：核酸，其包括寡核苷酸及聚核苷酸，例如cDNA；或多肽，例如蛋白質或其片斷。如此項技術中所已知，生物聚合物前驅體包括以逐步之方式用於製造協定中的活化單體(例如，活化胺基酸及核苷酸)，其中生物聚合配位體在基板表面上成長。視流體中待輸送之分子性質而定，流體可為水性的或可能不為水性的。舉例而言，可在水性流體中輸送生物聚合分子，而活化單體可能需要在非水性流體中輸送。

如上所註解，可使用任何便利方法將流體裝載於一給定之輸送腔室中。因此，可採用將墨水引入噴墨頭的習知方法。當採用此等方法時，在將流體樣品裝載於脈衝式噴射分配頭之後，可能需要在之前"準備"裝置。一種準備裝置的方法為向輸送腔室中之流體施加足夠的壓力(或對小孔施加反向負壓)以便使一定量的流體強制噴出小孔外。

在某些實施例中可採用下文之將流體裝載於輸送腔室中的"前裝載"方法，例如當需要流體樣品之浪費最少時(例如，流體昂貴或為稀有之cDNA樣品時)。在流體樣品裝載之此方法中，在足以使流體流經小孔且流入頭之腔室中的條件下使小孔與流體接觸，其中流體流動在某些實施例中

可至少部分歸因於毛細管力。為幫助流體流入小孔中，可對頭之腔室施加呈吸力形式的反壓力(即負壓)，其中該反壓力可至少為約0.5，例如至少約5、例如至少約10且甚至高達100英吋的H₂O或更大。一般而言，每個腔室受到相同的反壓力。對於此前裝載程序之進一步描述而言，請參看(例如)美國專利申請案第09/302922號，該案之揭示內容以引用的方式併入本文中。如上所述，亦可採用將流體裝載於輸送腔室中的後裝載方法。

裝載頭所需的流體量通常較小，例如在某些實施例中可能不超過大於約10 μl，例如可能不超過大於約5 μl，且在某些實施例中可能不超過大於約2 μl。在某些實施例中，可自標準多井碟片(例如，96井微量滴定碟片、384井微量滴定碟片及其類似物)將流體快速且有效地裝載於沉積頭總成之腔室與儲蓄器中。

在例如藉由如上所述之前裝載或後裝載或任何其它合適之方法裝載分配頭後，可將該頭用於將一定量之至少一種流體沉積至基板表面上。廣義上，本方法可用於將一定體積的流體沉積至任何結構上，且特定而言在任何基板之表面上，其中在某些實施例中該基板可為為平面結構。

為根據本方法將流體沉積至基板表面上，將負載的脈衝式噴射頭定位於相對於基板表面成相對關係處(例如，藉由XYZ平移構件)，其中該(該等)小孔處於與陣列表面上需要沉積流體的位置相對的位置處。該(該等)小孔與基板表面之間的距離將不會如此之大以致於一定體積的蛋白質流體無

法到達基板表面且無法以可再生方式產生點。同樣，該(該等)小孔與基板表面之間的距離可自約10 μm 變化至約10 mm，例如自約100 μm 變化至約2 mm，例如自約200 μm 變化至約1 mm。

在將沉積頭置於相對於基板表面的位置中之前、期間或之後，將一與待自對應小孔分配的流體量相當的合適之波形訊號施加至脈衝式噴射頭的各個噴射器以致動噴射器分配流體體積。例如，在許多實施例中，該噴射器為一利用壓電晶體(例如，銦鈦酸鉛("PZT")材料或其類似物)的壓電噴射器，當跨過其施加電場時，其可改變形狀及/或產生振動。因此，跨過壓電噴射器所施加之電壓致使其調變(例如尺寸增大)，從而導致流體自小孔中噴出。下文中予以更詳細描述的本方法之實施例的特徵包括選擇性地調變跨過沉積頭之各個壓電元件所施加的電壓，其又控制自對應小孔中噴出的流體量，從而自小孔噴出特定體積的流體。

本方法能夠將極小體積之流體沉積至基板表面上，在某些實施例中，本方法可用於將微微升量(pico liter quantity)之流體沉積至基板上。"微微升量"意謂至少約0.1 pl之流體體積，例如至少約1 pl，例如至少約10 pl，其中該體積可高達約250 pl或更高，其中在某些實施例中，流體量可能不超過約100 nL，例如可能不超過約1 μl 。例如，在某些實施例中，自點火腔中被擠出或排出的流體的量或體積可自約0.1變化至2000 pl，例如自約0.5變化至500 pl，例如自約1.0變化至250 pl。流體可自點火腔中排出的速度可為至少約1

m/s，例如至少約 10 m/s，且可高達約 20 m/s 或更高。

如上文所描述，一旦致動本創作之脈衝式噴射頭，流體即自小孔中排出並行進至基板表面。一旦與基板表面相接觸，則所沉積的流體即可通常在基板表面上形成點(特徵)。如上文所提及，藉由控制被應用至脈衝式噴射頭之各個噴射器的分配頭的某些參數(諸如所施加之啟動訊號，例如波形)，可控制並改變點尺寸(若需要)以使得可產生各種尺寸的點。例如，本方法可用於產生具有特性長度規的特徵，諸如寬度(即，圓形特徵之直徑)自約 10 μm 變化至約 0.1 cm 的特徵。在其中需要十分小的特徵的彼等實施例中，可產生具有特性長度規之小的特徵，諸如寬度自約 1.0 μm 變化至約 1.0 mm 的特徵，例如自約 5.0 μm 變化至約 500 μm ，例如自約 10 μm 變化至 200 μm 。在某些實施例，該等特徵可具有一特性長度規，諸如寬度自約 30 變化至 100 μm 的特徵。

如上文所註解，將電脈衝施加至諸如壓電噴射器或其類似物的噴射器會致使自對應小孔分配流體液滴，其中該液滴的尺寸至少部分依賴於施加至噴射器的特定電脈衝。根據本創作之實施例，施加至沉積頭的各個噴射器(其可為單一噴射器或複數個噴射器)的啟動訊號可經調變以被設定成特定啟動訊號或被調節成特殊啟動訊號設定，其中分配頭之不同噴射器可使用不同訊號，但其中各個噴射器都能夠選擇性地被設定成個別啟動訊號，該設定獨立於為任何其它噴射器所進行的訊號設定。所使用之訊號可在一或多個方面有所不同，諸如波形及其類似物。可在製造陣列之

前的某一時間為各個噴射器設定或調節啟動訊號，例如波形，或可在該頭之每次點火之前，即在脈衝式噴射器的每次啟動事件之前，設定或調節該等啟動訊號。換言之，實施例包括不斷改變向沉積頭之一或多個噴射器所提供的(例如)關於波形的一或多個啟動訊號，其中此可在陣列製造程序期間執行一或多次。因此，自相同沉積頭之不同脈衝式噴射器所排出的流體量可相同或不同，其中此至少部分依賴於向噴射器所提供的啟動訊號，例如獨特波形。

確切之啟動訊號參數可取決於特定沉積頭、噴射器及其類似物而有所不同。對於壓電噴射器而言，在某些實施例中，電壓可自約10伏變化至約150伏。

可利用之每個帶的不同波形的數目可自約2變化至約幾千或更多，例如自約2變化至約幾十萬或更多。在許多實施例中，波形類似於如圖1所示的諸如頂帽式輪廓波形的階躍波形。

例如，流體可如上所述地被負載，且在流體被負載之前、期間或之後(但在任何情形下，均先於脈衝式噴射器之啟動事件)，可判定並設定用於製造過程中之沉積頭的各個噴射器(某些噴射器可能不用而是可被遮蓋)的波形及/或其它訊號參數(但無論如何為一可影響自個別小孔所分配的體積的參數)，其中向任何給定噴射器所提供的波形及/或其它訊號參數對於所有啟動事件而言可保持相同或對於陣列製造過程中之兩個或兩個以上的啟動事件而言可有所變化。

因此，在先於啟動脈衝式噴射器的各個噴射器之前的某

一時間，判定適用於需要自所用沉積頭之各個脈衝式噴射器噴出所要的特定液滴尺寸(特徵尺寸)的波形及/或其它訊號參數。可藉由利用具有特徵尺寸及/或液滴尺寸及對應波形(及/或一或多個其它訊號參數)之資料庫來判定適當波形及/或一或多個其它訊號參數。例如，在製造生物聚合陣列過程中所利用的滴劑沉積設備可包括(可操作地耦合至)波形產生器(諸如波形電路)，其可為複數個不同的流體體積儲存複數個波形訊號，並根據需要將該等波形訊號輸出至個別噴射器。

實施例包括使用一陣列佈局。"陣列佈局"係指陣列之一或多個物理、化學或生物特性，諸如特徵定位、一或多個特徵維度(諸如特徵尺寸、密度及其類似物)、對指定位置處之部分的同一性或官能(例如化學的或生物的)的某一指示、應怎樣處理陣列(例如，陣列曝露於樣品所處的條件或陣列讀取說明書或樣品曝露後的控制)及其類似物。其它特性可包括(但不限於)：特徵在基板上的定位、一或多個其它特徵維度(諸如探針密度、特徵密度及其類似物)、觸發器台、小孔遮罩組態(若有的話)、噴射器增益、對在一給定位置處之部分的指示等。在某些實施例中，將該陣列佈局提供為資料檔案，例如其可呈文字形式，諸如XML檔案或其類似形式，其可自動傳達至流體沉積設備。

例如，某些實施例可由圖2之方塊圖說明。本創作之實施例可包括輸入600或另外選擇包括用於製造陣列之參數的資料，且其可至少包括待製造之陣列的所要特徵尺寸。資

料可呈任何合適之形式，且可如在此項技術中所已知般被傳達至合適之製造執行系統("MES")610或其類似物，其可通常被描述為一能收集並組織製作過程中所使用之資料的基於軟體/硬體的製造系統。該MES(若使用)可包括陣列特徵處理參數之資料庫620，包括各種特徵尺寸、特徵組合物等之群。此亦可包括各種特徵圖案，其中該等圖案可包括(例如)基板表面上之特徵的有組織性的列及行(例如特徵之柵格)；基板表面上的一系列曲線列，例如一系列圓，諸如特徵之一系列同心圓或半圓及其類似物。

待製造之陣列的特定特徵尺寸可(但並非必要地)選自某些實施例中的此或其它類似資料庫。例如，使用者可輸入某些一般性或特定的陣列要求，且資料庫可用於輔助選擇可達成該等所輸入之要求的特定陣列設計參數，例如藉由利用電腦構件達成。XML檔案產生軟體630或其它類似軟體(或其它合適的方法)可提供一輸出，其(例如)呈一或多個資料檔案(諸如一或多個XML檔案650或其類似物)形式且具有特定陣列設計參數，其中一者可為該陣列之特徵的特徵尺寸。而後可判定各個噴射器之特定啟動訊號且若需要對其加以調節，以(例如)藉由利用適當的電腦構件實現所需之自個別小孔被分配的特定液滴尺寸(且因而所製造之特徵尺寸)。例如，而後可手動地或自動地將該陣列之已判定的特徵尺寸傳達至液滴沉積裝置660，且具體而言，手動地或自動地傳達至合適的沉積頭控制硬體670，且可手動地或自動地調節680用於各個噴射器之啟動訊號，以向沉積頭之各

個噴射器提供所要的啟動訊號，從而提供與所要特徵尺寸相當的液滴尺寸(或若當前所設定之波形為所要波形，則不必如此)。在某些實施例中，(例如)作為一或多個資料檔案(例如，一或多個XML檔案或其類似物)而存在的相關陣列佈局資訊可首先由適當的檔案分析程序665或其類似物加以分析。

在某些實施例中，可關於樣品中之該至少疑似目標豐度(為其設計了將使用之陣列)而選擇該陣列之特徵的尺寸。例如，若目標以低或十分低的豐度量而至少疑似存在於此樣品中，則目標樣品待與之接觸的特徵可相對於具有平均、高或很高目標豐度之目標而在尺寸上可相對於其至少一維度(諸如寬度或其類似物)製得較小，且反之亦然。

可選擇性地為各個噴射器設定啟動訊號以提供具有特性長度規之特徵，例如寬度(即圓形點的直徑)在約10 μm 至約1.0 cm範圍內的特徵。在某些實施例中，特徵可具有在約1.0 μm 至約1.0 mm範圍內的寬度，例如自約5.0 μm 至約500 μm ，例如自約10 μm 至約200 μm ，例如自約50 μm 至約150 μm 。非圓形特徵可具有與具有上述寬度(直徑)範圍的圓形特徵同等的區域範圍。因此，在某些實施例中，對於各個啟動事件而言，向各個噴射器所提供的啟動訊號可相同，因而可自對應小孔分配相同尺寸之液滴以提供相同尺寸的特徵。在某些其它實施例中，向至少兩個噴射器所提供的啟動訊號可不同，因而可自對應小孔分配不同尺寸的液滴以提供不同尺寸的特徵。在某些實施例中，方法包括判定

樣品中之一至少疑似(包括未知)存在的目標豐度(陣列被設計成如此)且自其判定特徵尺寸(及/或液滴尺寸)，其中此可手動地或自動地自目標豐度量及對應特徵尺寸(及/或液滴尺寸)的適當資料庫中實現。

在某些實施例中，可能需要將一特徵陣列製造成樣品中之低或很低的豐度目標。因此，製造相對於針對平均、高或很高豐度目標的特徵而言具有較大尺寸的此等特徵是有利的。因此，適當地設定向成樣品中低或很低豐度目標的該等特徵之噴射器所提供的波形以分配較大的流體量從而提供此等相對較大的特徵尺寸(且反之亦然)。例如，其中在樣品中之一一定量的目標或疑似存在於樣品中之一一定量的目標為低或很低的豐度目標，對向適當噴射器所提供的波形加以選擇以提供相當於將一圓形特徵提供給此目標的流體液滴，其中該目標可具有對應於此豐度水平的尺寸，例如可具有自約100 μm 變化至約1 mm的特性長度規(例如可具有寬度或其類似物)。在某些實施例中，為高或很高之豐度目標的特徵相對於平均、低或很低豐度目標的特徵可具有較小的尺寸。例如，當在或疑似存在於高或很高豐度目標中具有一定量的目標時，選擇被提供給合適之噴射器的波形以與將一圓形特徵提供給此目標相當來提供液滴，該目標可具有對應於此豐度水平的維度，例如可具有自約5 μm 變化至約100 μm 的特性長度規(例如可具有寬度或其類似物)。

根據本創作製造而成的陣列通常包括至少兩種不同聚合

物(即兩個不同的探針)，(例如)其不同之處在於單體序列不同、被附著至陣列基板表面上的不同且已知之位置。如上文所註解，該陣列之每一不同聚合序列通常存在為基板表面上聚合物之多個複製物的組合，例如存在為基板表面上的點或特徵。根據本創作，可對各個特徵之尺寸精確地且獨立地加以控制，以使得特徵可無需皆具有相同尺寸且某些或全部特徵可具有不同尺寸。例如，在某些實施例中，在單體序列方面不同(例如，組合物不同)的陣列特徵可具有不同尺寸。實施例亦可包括陣列之特徵，該等特徵包括相同單體序列或具有相同組合物(即，複製特徵)，其可具有不同尺寸。

任何給定基板均可攜帶被置於基板表面上的一個、兩個、四個或更多陣列。如上文所註解，視使用而定，任一陣列或所有陣列均可彼此相同或不同，且每一陣列可含有多個點或特徵。例如，複數個陣列可穩定地與一基板相關聯，其中該等陣列可在空間上與某些或全部之其它與基板相關聯的陣列分離。在某些實施例中，一基板可攜帶至少兩個陣列。該等至少兩個陣列可包括具有相同組合物的某些或全部特徵，但其某些或全部特徵在特徵尺寸方面可不同。

探針可固定於包括柔性及硬性基板的各種不同基板的表面上。通常該等材料為所沉積之材料提供了物理支持並確保沉積處理條件且確保在特殊陣列使用過程中可能遇到的任何隨後處理或處置或加工的條件。陣列基板可採用自簡

單變化至複雜的任何各種組態。因而，基板可具有通常為平面的形狀，例如滑板或板狀組態，諸如矩形或方形碟片。在諸多實施例中，基板將通常被成形為矩形實體，其長度在約4 mm至200 mm範圍內，通常約為4 mm至150 mm，更通常為約4 mm至125 mm；其寬度在約4 mm至約200 mm範圍內，通常約為4 mm至約120 mm，且更通常為約4 mm至約80 mm；且厚度在約0.01 mm至約5 mm範圍內，通常為自約0.1 mm至約2 mm且更通常為自約0.2 mm至約1 mm。然而，可使用且能夠使用較大或較小的基板。可使用具有其它組態及相等面積的基板。可根據製造、處理及使用因素來選擇該等陣列之組態。

可由任何各種材料製造該等基板。在某些實施例中，諸如(例如)在需要製造結合對陣列以用於研究相關應用中，可用於製造基板的材料應在雜混事件期間理想地表現出低級非特定結合。在許多情況下，使用對可見光及/或UV光透明的材料亦將受到青睞。對於柔性基板而言，相關材料包括：尼龍(經改質的及未經改質的)、硝化纖維、聚丙烯及其類似物，其中在此實施例中尼龍膜及其衍生物會特別有用。對於硬性基板而言，相關之特定材料包括：玻璃、熔融矽石、矽、塑料(例如聚四氟乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯及其混合物及其類似物)；金屬(例如金、鉑及其類似物)。

其上固定有探針的基板表面可平滑或大體上平坦或具有不規則性，諸如凹處或隆起。可用一或多個不同的化合物

層來改質該基板表面，此等化合物層用於以所要方式改質表面特性。此等相關之改質層包括：無機及有機層，諸如金屬、金屬氧化物、聚合物、小的有機分子及其類似物。相關之聚合物層包括以下的層：肽、蛋白質、聚核酸或其類似物(例如肽核酸及其類似物)、多糖、磷脂、聚氨酯、聚酯、聚碳酸酯、聚脲、聚醯胺、聚乙烯胺、聚芳硫醚、聚矽氧烷、聚醯亞胺、聚乙酸酯及其類似物，其中聚合物可為雜聚合或單聚合，且可具有或不具有附著(例如，經共軛)至其的獨立官能部分。

本創作之陣列可以部分地或完全自動化製造。舉例而言，可使用如圖3所說明的自動化系統。在製造前的某一點，判定製造程序中所使用之每個噴射器的啟動訊號且將其傳達給合適之啟動產生硬體/軟體，使得可將一獨特啟動訊號施加至每個噴射器，且自所使用的每個脈衝式噴射器分配與所要之特徵尺寸相當的合適體積之流體。舉例而言，如上文所註解，此等自動化設備可包括諸如波形電路或其類似物之波形產生器，其儲存複數個波形訊號，其中每一所儲存之波形訊號均對應於自小孔中噴射出的不同量的流體體積。波形電路可將波形訊號輸出至適當的液滴沉積設備硬體，使得可將特定的波形訊號應用於沉積頭之特定噴射器，該沉積頭與需要自給定之啟動事件的個別小孔分配之所要的流體量相當。為了實現此，可提供相同或不同電路以基於來自波形電路之輸出波形訊號產生若干訊號並將該等訊號輸出至噴射器。

上述方法可大體上(若並非完全)自動化,使得可自動地將流體加載並沉積於表面上。同樣,本方法服從高生產量之應用,例如高生產量之製造應用。在本方法之自動化型式中,使用自動化設備且其通常包括用於精確控制一或多個分配頭相對於基板表面(XYZ平移機制)之位置及用於點火該頭的至少一種方式。熟習此項技術者已熟知此等自動化裝置,且其揭示於美國專利第6,242,266號、第6,232,072號及第6,180,351號以及同在申請中之共同讓渡的美國專利申請案第10/281,408號中,該等專利及該專利申請案以引用的方式併入本文中。

參考圖3描述了一可用於實踐本方法的此自動化系統,該圖展示了一能夠執行本創作之方法的設備。儘管該設備被描述成經組態以與大基板19一起使用,其中該大基板19隨後將被切割成個別基板10以提供包括基板10及位於其上之至少一陣列的陣列組合15,但是應瞭解,該設備亦可用於在基板(隨後不會被切割但在製造時可加以使用)上製造一或多個陣列。所展示之設備基本上具有兩個部分:第一可選部分,在其上可功能化基板19之表面11a(若需要);及第二部分,其中在基板19(諸如功能化表面(若執行的話))之表面上製造陣列。雖然將此等兩個部分展示為圖3中一設備的一部分,但是應瞭解,其可以完全獨立,其中第一部分準備許多被轉發至製造部分以進行陣列製造的功能化基板19,且其可為互相遠離的一或多個第一部分及一或多個第二部分。

圖3設備之第一可選部分包括第一基板台70，其可保持一已安裝之基板19、第三傳送器70、沉積頭定位器76及呈脈衝式噴射頭78系統之形式的第一滴劑沉積系統。脈衝式噴射頭系統78可類似於上文所述之彼脈衝式噴射頭系統，且其包括約一個、約兩個、約三個或更多(例如約10個或更多)的脈衝式噴射頭，該等脈衝式噴射頭將流體滴劑全部輸送至基板19的表面11a上以將彼表面功能化。可自頭78輸送滴劑，同時基板19藉由傳送器70而在其下方前進，所有皆在處理器140之控制下。

圖3設備之第二部分包括基板台20(有時稱為"基板固持器")，其上可安裝或保持有基板19。在基板台20上可提供插腳或類似構件(未圖示)，藉以將基板19近似對準至其上之標稱位置(其中基板19上的可選對準標記18用於更為精確的對準)。基板台20可包括一連接至合適真空源(未圖示)的真空夾碟片以在不對其上施加太多壓力的情況下保持基板19，因為基板19可由玻璃製成。可提供可選的泛光燈檯68，其可將基板19的整個表面(當基板19如圖3中的虛線所說明被定位於台68處時)曝露於通常在就地處理中所使用的流體，且在每個循環過程中所有的特徵必須被曝露於該流體(例如氧化劑、去保護劑及洗滌緩衝液)。在沉積先前所得到的聚核苷酸的情況下，無需存在泛光燈檯68。

第二滴劑沉積系統以分配頭210的形式而存在，其藉由頭定位器208而保持。如上文所提及，儘管頭系統可包括由相同頭定位器208所保持的一個以上的頭210，以使得此等所

保持的頭可一起作一致的移動。傳送器系統可包括支架62，其連接至可藉由線66由處理器140控制的第一傳送器60及可藉由線106由處理器140控制的第二傳送器100。傳送器60及支架62用於執行台20(及因而之已安裝基板19)之面向分配頭210的一個軸定位，此藉由在軸63的方向上移動其達成，而傳送器100用於提供頭定位器208(及因而之頭210)在軸204方向上(且因此在為軸204上之一方向上的行程204a方向上移動頭210)的位置的調節。以此方式，可沿著平行線以光柵方式藉由使用傳送器100在軸204的方向上沿著基板19上的線逐行掃描頭210，同時由傳送器60提供在軸63方向上基板19之線至線的轉移移動，從而掃描頭210。傳送器60亦可移動基板固持器20以將基板19定位於泛光燈檯68中(如藉由圖3中虛線所示的基板19而說明)。藉由另一合適的傳送器(未圖示)，頭210視情況亦可在垂直方向202上移動且亦可調節其相對於頭210的旋轉角度。應瞭解，在製造陣列期間可使用其它掃描組態。亦應瞭解，傳送器60及100兩者或其中任一者在具有合適構造時可用於執行頭210相對於基板19之先前掃描。從而，當本應用陳述相對於一元件(諸如頭210)來"定位"、"移動"(或類似動作)另一元件(諸如台20或基板19中的任一者)時，應瞭解，藉由移動任一元件或其兩者組合可實現任何所需的移動。頭210、傳送器系統及處理器140一起充當該設備之沉積系統。編碼器30與處理器140進行通信以提供與基板台20(及因而之基板19，若其被正確地定位於基板台20上的話)之準確位置有關的資料，同

時編碼器34提供與固持器208(及因而之頭210,若其被正確地定位於固持器208上的話)之準確位置有關的資料。可使用任何能提供與線性位置有關的資料的合適編碼器(諸如光學編碼器)。

處理器140亦可藉由通信模組144來存取通信通道180以與一遠端台進行通信。通信通道180可為(例如)廣域網路("WAN")、電話網路、衛星網路或任何其它合適的通信通道。諸如某些波形的陣列參數可經由此遠端台而傳達給處理器。

一或多個頭210各自可具有上文所述的類型,且可(例如)包括五個或五個以上的分配腔室(例如至少一個用於四個核苷酸亞磷醯胺單體中的每一者加上至少一個用於活化劑溶液),每個腔室與對應組的多個滴劑分配小孔及多個噴射器進行通信,該等噴射器以與各自之小孔相對的方式定位於腔室中。如上文所述,對噴射器施加電脈衝將導致自對應之小孔分配液滴,其尺寸至少部分地藉由所施加之電脈衝的幅度來判定。每一噴射器(例如壓電噴射器)皆在處理器140的控制下,該處理器在合適之軟體程式的控制下調節提供給每個噴射器的啟動訊號,其與待噴射之特定所要的液滴尺寸相當。處理器140可與記憶體141進行通信,該記憶體141可包括各種液滴尺寸及/或特徵尺寸(每一者均對應於特定波形)的資料庫。因此,可選擇每個噴射器之合適波形且處理器可執行將該合適的波形提供給每個噴射器所必需的所有步驟。可使用多個頭來代替單個頭210,其中每個頭

在構造上均與頭210類似，且藉由相同的傳送器可進行一致的移動，或可具有個別傳送器以在處理器140的控制下進行獨立移動。在此替代性組態中，每個頭均可分配對應之生物單體(例如，四個核苷酸亞磷醯胺中的一者)或活化劑溶液。

該設備進一步包括顯示器310、揚聲器314及操作員輸入裝置312。操作員輸入裝置312可為(例如)鍵盤片、滑鼠或其類似物。輸入系統可為或可被可操作地耦接至如上文所述之MES系統或其類似物及/或資料檔案(例如，其可呈文字的形式，諸如XML檔案或其類似物)，或包括且能夠將諸如所要之特徵尺寸的陣列參數傳達給處理器的任何類似的組件。處理器可能能夠自輸入裝置312接收(例如)呈一或多個資料檔案(例如，其可呈文字形式，諸如一或多個XML檔案或其類似物形式的陣列佈局資訊)，且能夠分析該等參數(例如參閱圖2)以至少提供所要的特徵尺寸，該資料然後可用於執行判定並將合適的波形提供給每個噴射器所必需的步驟。

處理器140可存取記憶體141，且控制噴頭系統78及噴頭210(明確言之，其中之噴射器的啟動)、傳送器系統及第三傳送器72的操作，及顯示器310及揚聲器314的操作。記憶體141可為處理器140可儲存並擷取資料的任何合適的裝置，諸如磁性的、光學的或固態儲存裝置(包括磁碟片或光碟或磁帶或RAM，或任何其它合適的裝置，固定裝置或攜帶型裝置)。處理器140可包括：通用數位微處理器，其自

一承載必要之程式碼的電腦可讀取媒體適當地程式化以執行本創作所要求的所有步驟；或將執行彼等步驟或等價步驟的任何硬體或軟體組合。可藉由通信通道180將程式設計遠程提供給處理器141，或將該程式設計先儲存於電腦程式產品中，諸如記憶體141或某一其它的攜帶型或固定電腦可讀取儲存媒體，其使用下文所提到之與記憶體141有關的任何彼等裝置。舉例而言，磁碟片或光碟324a可承載程式設計，且可由碟片寫入器/讀取器326讀取。可提供切割機152以將基板19切割成個別陣列組合15。

如圖3所示，基板19已安裝於基板台70上。若需要表面改質或功能化基板19，則可在可選的功能台或可選的第一製造台70處實現。可使用台70來提供基板表面上的連接層(例如，參閱美國申請案第10/281,408號，其揭示內容以引用的方式併入本文中)。台70可使用傳送器系統72，以使已安裝之基板19在頭系統78下方前進，同時在基板上沉積用於(例如)連接層的流體滴劑。舉例而言，在藉由沉積先前所獲得的生物聚合物或藉由就地之方法來製造陣列的過程中，基板表面上之整個區域(其上將形成有陣列("陣列區域"))可曝露於一種或多種試劑。舉例而言，在任一方法中，陣列區域可曝露於一種或多種連接組合物以在表面上形成合適的連接層，其結合至基板及生物聚合物或生物單體。美國專利6,319,674及6,444,268揭示了特別有用的連接組合物及方法，其將各種基於矽烷的化合物用作連接劑或其它表面改質劑(例如，以改質表面能量，從而控制沉積的滴劑擴散)。

然後可手動地或藉由機器人臂將具有經改質(若有執行的話)之表面(諸如連接層表面)的基板19轉移至基板台20，於該台，在基板表面11a上將製造一或多個陣列。在此序列中，將假定已使用必要的佈局資訊(其至少包括所要的特徵尺寸)將處理器140程式化，以在基板表面上製造至少一個陣列。(或者，可向處理器提供待與所製造之陣列一起使用之特定樣品的特性，該處理器然後(例如)可基於目標豐度執行使用此資訊來判定合適之特徵尺寸(例如藉由存取記憶體141之資料庫)及因此合適之波形所必需的步驟，以實現適當的特徵尺寸)。

使用資訊(諸如前述陣列佈局及頭210中之脈衝式噴射器的數目及位置)，然後，處理器140可判定試劑滴劑沉積圖案並針對頭210的每一噴射器相應地調整啟動訊號以提供尺寸與圖案之尺寸相當的特徵。或者，此圖案可由另一處理器(諸如遠端處理器)判定並可經由通信通道180或藉由轉發一承載用於藉由讀取器/寫入器326進行讀取的此圖案資料的攜帶型儲存媒體而被傳達至記憶體141。處理器140根據該沉積圖案控制製造過程以在基板19之若干部分上產生該或該等陣列，該基板19隨後可被切割成個別基板10以提供複數個陣列組合15。

取決於提供給噴射器的特定啟動訊號，在掃描期間沿光柵之每一線移動的同時，自該頭沉積在製造一或多個陣列的過程中所使用的具有特定大小的流體滴劑。例如，提供給不同噴射器的不同波形將導致自具有所應用之不同波形

的噴射器的小孔分配不同的小滴大小。在線轉移期間針對特徵或其它不分配滴劑。處理器140亦為循環干涉或如所需的最終步驟將基板19發送至可選的泛光燈檯68，其所有均根據原位陣列中的慣例，例如，以上所描述的聚核苷酸陣列之製造過程。結果，在基板19上製造至少一陣列，其中一陣列可具有不同大小的特徵。

然後，可將基板19發送至切割機152，其中將基板19的若干部分分割成承載一或多個陣列的多個基板10，以提供多個陣列組合15。然後，可將一或多個陣列組合15置放於封包340中並將其轉發至一或多個遠端使用者以在一陣列鑑定中使用。

在陣列製造期間，可以Caren 等人於1999年4月30日申請的美國專利申請案第09/302898號之"Polynucleotide Array Fabrication"及 US 6,232,072中所描述的方式中之任一方式來監視 並使用錯誤，該等專利之揭示內容以引用的方式併入本文。同樣，可將呈條形碼形式的一或多個識別符附加或印刷於基板19之若干部分上，(例如)以界定該等陣列之特定參數，諸如此等陣列之特徵大小及位址。例如，可在進入可選台70之前或離開可選台70之後，或在進入製造台20之前或離開製造台20之後，將此等識別符附加至基板。若在進入該等製造台中之一者之前存在條形碼，則該等條形碼可包括基板上之不同區域的的位置的指示，將以不同特徵大小製造到達該基板的探針或探針前驅體。然後，可藉由條形碼讀取器(未圖示)在製造台處讀取該等條形

碼，且由處理器140來接收以然後控制滴劑沉積系統從而形成一或多個陣列，其中該或該等陣列具有在相同或不同陣列內的不同大小的特徵，例如，在該等區域中之一者中具有相同或不同探針組合物的特徵，該等特徵以不同特徵大小在該等區域的另一者中得以重複。可將不同區域上的任何前述類型的資訊包含於條形碼356(或其它識別符)內或先前連接至其的檔案中。不顧前述部分，在圖3設備之操作中的任一點處，處理器140可將每一陣列與諸如條形碼的識別符相關聯，該識別符可承載相同或不同探針組合物之不同特徵大小的指示，或可連接至承載此資訊的檔案。可由處理器140儲存該檔案及連接並將其儲存於記憶體141中，或可將該檔案及連接寫入攜帶型儲存媒體324b上，然後將該攜帶型儲存媒體324b置放於與對應的陣列組合15相同的封包340中以運送至一遠端客戶。實際的指示可採取許多形式。例如，相同基板10上之與陣列相關聯的一或多個條形碼可指定一陣列與諸如陣列之另一陣列相同，但是承載一陣列的區域具有一特徵尺寸，該特徵尺寸為另一陣列處的區域的一部分。或者，可為每一陣列在其相關聯的條形碼中提供絕對的特徵尺寸。

視情況，可以US 6,180,351(以引用方式併入本文)中所描述的方式將所製造之陣列的其它特性包括於被應用至陣列基板或外殼的碼中，或可包括於一可連接至此碼的檔案中。

應瞭解，可存在多個使用者台(各自均遠離該製造台且彼此遠離)，在該種狀況下，該製造台充當一中央製造台(即，

在相同或不同時間服務一個以上之遠端使用者台的製造台)。一或多個此等使用者台可在任何給定時間與製造台通信。亦將瞭解，可自承載適當電腦程式的任何電腦可讀取媒體對處理器140及162程式化。例如，此媒體可為諸如關於記憶體141所描述之彼等裝置的任何記憶體裝置，且可在本地(諸如藉由處理器140的情況下的讀取器/寫入器326或在處理器162的情況下的寫入器/讀取器186)或藉由通信通道180自遠端位置讀取。

● 根據本方法可產生各種不同的化學陣列，包括諸如核酸陣列、肽陣列、及其類似物的生物聚合陣列。

具有不同尺寸之特徵的化學陣列

● 本創作亦提供了核酸(例如，寡核苷酸、聚核苷酸)、肽(例如，多肽、蛋白質、抗體)或能夠在溶液(例如核酸、蛋白質、等)中結合目標生物分子的其它分子的化學陣列，該等陣列可具有不同尺寸之特徵，其(諸如)相對於(例如)一樣品中目標之至少預期豐度(為此設計該陣列以進行檢定)而定製或製作而成。即，提供以"陣列"或圖案的形式共價地結合至一基板表面的探針(意即，本文中的黏合劑或結合對成員)之一陣列，其中已使該陣列之某些參數適應在一樣品中存在或疑似存在的特定目標的量(為其設計了該陣列以進行檢定)。此等陣列可在各種不同的領域中使用，例如基因組學(由雜交進行定序、SNP偵測、差異基因表達分析、新基因之識別、基因定位、指紋分析、突變分析等)、蛋白質組學、及其類似領域。

本陣列一般包括至少兩個不同的聚合物，其由附著至基板表面上之不同且已知的位置的單體序列來區別。可將陣列之每一不同聚合序列呈現為基板表面上聚合物的多個複製物的組合物。例如，呈現為基板表面上的點或特徵，其中陣列之特徵的大小可相同或可不同。呈現於陣列上之不同聚合序列及因此點或相似結構的數目可變化，其中典型陣列可在小於約 20 cm^2 或甚至小於約 10 cm^2 的區域中包含多於約10、多於約100、多於約1000、多於約10000或甚至多於約100000個特徵。例如，特徵可具有特性長度規，例如，特徵可具有寬度(即，對於一圓點而言為直徑)，其範圍自約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至約 1.0 cm 。在其它實施例中，每一特徵可具有諸如寬度範圍為自約 $1.0\text{ }\mu\text{m}$ 至約 1.0 mm 的特性長度規，(例如)自約 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $500\text{ }\mu\text{m}$ ，(例如)自約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $200\text{ }\mu\text{m}$ ，(例如)自約 $50\text{ }\mu\text{m}$ 至約 $150\text{ }\mu\text{m}$ 。非圓形特徵所具有的區域範圍相當於具有前述寬度(直徑)範圍之圓形特徵的區域範圍。該等特徵之至少一些或者全部具有不同組合物(例如，當排除了每一特徵組合物之任何重複時，剩餘特徵可占特徵的總數的至少約5%、10%或20%)。一般(但是並非基本上)將存在不承載任何聚核苷酸(或包含該等特徵之類型的其它生物聚合物或化學部分)的特徵間區域。存在於陣列表面上之具有不同聚合物的點或特徵一般呈現為一圖案，其中該圖案可呈點之組織化的列及行的形態，例如，基板表面上的點之柵格、基板表面上的一系列曲線列、例如一系列點的同心圓或半圓及其類似物。

在某些實施例中，化學陣列為聚合或生物聚合配位體或分子之陣列，即，黏合劑。在許多相關實施例中，陣列為核酸的陣列，包括寡核苷酸、聚核苷酸、cDNA、mRNA、其合成模擬物及其類似物。

每一陣列可覆蓋小於約 100 cm^2 的區域，或甚至小於約 50 cm^2 、 10 cm^2 或 1 cm^2 的區域。在許多實施例中，一般將承載該或該等陣列之基板成形為一矩形固體(儘管其它形狀可行)，其長度大於約 4 mm 且小於約 1 m 、通常大於約 4 mm 小於約 600 mm 、更通常地小於約 400 mm ；其寬度大於約 4 mm 且小於約 1 m 、通常小於約 500 mm 且更通常地小於約 400 mm ；且其厚度大於約 0.01 mm 且小於約 5.0 mm 、通常大於約 0.1 mm 且小於約 2 mm 且更通常地大於約 0.2 且小於約 1 mm 。由於藉由偵測螢光而被讀取的陣列，基板可為經激勵光照明即可發出低螢光的材料。此外，在此情況下，若聚焦雷射光束經過一區域速度太慢，則基板可相對透明以減少入射照明雷射光的吸收及隨後的加熱。例如，如可跨過此照明光的整個完整光譜所量測，或者在 532 nm 或 633 nm 下所量測，基板可透射至少約 20% 或約 50% (或甚至至少約 70% 、 90% 或 95%)之入射於基板上的照明光。

圖6、7及8展示了本創作之化學陣列。圖5展示了陣列組合15，其包括毗連平面基板10，該毗連平面基板10承載一安置於基板10之表面11a上的陣列112。但是應瞭解，多個陣列(其任一者均可相同或不同)可存在於表面11a上，且在此等陣列之間具有或不具有間隔。即，任何給定的基板可

承載安置於基板之前表面上的一個、二個、四個或更多的陣列，且取決於陣列之用途，陣列的任一者或全部均可彼此相同或不同且每一者可包含多個點或特徵，其中該等特徵中的一些或全部可具有不同的尺寸。該或該等陣列112通常僅覆蓋表面11a的一部分，而與基板10之相對面113c、113d及前端113a及後端113b相鄰的表面11a的區域不被任何陣列112覆蓋。基板10之第二表面11b不承載任何陣列112。可設計每一陣列112以對任何類型的樣品進行測試，不論是試驗樣品、參考樣品、其組合，還是諸如聚核苷酸之生物聚合物的已知混合物。如上文所提及，基板10可具有任何形狀。

化學陣列112可包含呈(例如)聚核苷酸形態的生物聚合物之多個點或特徵116。所有特徵116可不同，或一些或全部可相同，但是無論如何，例如，在每一激活事件之前，如上文所描述已精確地控制每一特徵之特徵尺寸。特徵間區域117可具有多種尺寸及組態。每一特徵均承載一預定生物聚合物，諸如一預定聚核苷酸(其包括聚核苷酸之混合物的可能性)。

基板10可在表面11a(及/或表面110b)上承載一類似於上文所描述之彼識別碼的識別碼，其可呈(例如)印刷於基板之條形碼356或其類似物的形式，該基板呈藉由黏合劑或任何便利的方式而附著之紙張或塑料或電標記的形式。可使用將攜帶上文所論述之資訊的識別符(諸如其它光學或磁性識別符)來替代條形碼。該識別碼可包含與陣列112相關

的資訊，其中此資訊可包括(但不限於)陣列112之識別，即與該(等)陣列相關的佈局資訊，包括其特徵尺寸及定址等。可藉由將每一識別符定位於相鄰於其對應陣列而將該每一識別符與該對應陣列相關聯。然而，(例如)若提供了使每一條形碼與其對應陣列相關聯的其它方式(例如，藉由相對物理位置)，則並非必須如此且可將諸如條形碼之識別符定位於陣列基板上的其它地方。另外，可提供單一識別符，其與同一基板上之多個陣列相關聯，且可將此一或多個識別符定位於基板之前端或後端上。該基板可進一步具有在陣列製造期間用於對準目的一或多個基準標記。

圖6展示了圖5之陣列112的一部分的放大圖，其展示了具有不同尺寸的特徵。如所示，陣列112包括具有第一尺寸之特徵116a的第一列R1、具有第二尺寸之特徵116b的第二列R2、具有第三尺寸之特徵116c的第三列R3、具有第四尺寸之特徵116d的第四列R4及具有第五尺寸之特徵116e的第五列R5。該等特徵之組合物可全部相同或特徵中之一些或全部可具有不同的組合物(即，為不同之探針)。例如，一給定列可包括具有不同組合物的特徵，且該等陣列之其它列可為彼等不同組合物特徵之複製物，但是其在尺寸上相異。例如，第一列R1可包括具有不同組合物的特徵，在至少一其它列中以不同於第一列R1中之特徵的尺寸的尺寸來重複該等特徵，例如，在列R2(或R2...)中重複。儘管以列/行排列來展示陣列112之特徵，但是應瞭解，此組態僅為例示性目的，且決非意欲限制本創作之範疇，因為陣列之特徵可

以任何適當的組態來排列。

圖 7-8 分別展示了各種例示性陣列 112a 及 112b，其可藉由本創作提供。儘管展示了陣列 112a 及 112b 位於不同的基板上，然而其可位於相同的基板上，該基板稍後可能切割成或可能不切割成個別陣列組合。

圖 7 展示了在基板 10a 上具有特徵 116 之陣列 112a 的陣列組合 515 的一部分，其中一般將所展示之陣列 112a 的部分組態為特徵之三個行 C1、C2 及 C3，每一行分別具有特徵 116h、116g 及 116f，其在尺寸上不同於任何其它行之彼等特徵。該等特徵中之探針組合物可相同或其中的一些可變化。例如，在相同的列上之特徵可具有相同的特徵組合物但是特徵尺寸可不同，且組合物可在相同行之特徵之間不同。

圖 8 展示了在基板 10b 上具有特徵 116i-116q 之陣列 112b 的陣列組合 525，一般將其組態成圓形陣列，其中特徵 116 中的一些或全部可在尺寸上及/或組合物上相異。

本陣列之特徵(該特徵自用於製造陣列之協定所得)為特徵中的一些或全部可在尺寸上相異。

效用

本陣列可用於各種不同的應用中，其中此等應用通常為分析物偵測應用，其中至少定性地(若非定量地)偵測一給定樣品中特定分析物(即，目標)的存在。熟習此項技術者已熟知用於執行此等檢定的協定，且本文無需更詳細地描述該等協定。通常，在分析物足以結合至陣列上所存在之其個

別結合對成員(即,探針)的條件下,使疑似含有相關之分析物的樣品與根據本方法製造而成的陣列接觸。因此,若樣品中存在相關之分析物,則該分析物在其互補結合成員處結合至陣列且在該陣列表面上形成複合物。然後(例如)藉由使用訊號產生系統(例如,分析物上存在的同位素或螢光標記等)偵測此結合複合物在陣列表面上的存在情況。然後自基板表面上之結合複合物的偵測中推斷出分析物在樣品中的存在情況。相關之特定分析物偵測應用包括(但不限於)採用核酸陣列的雜混檢定。

在此等陣列中,可首先製備將與陣列接觸的樣品,其中製備過程可包括使用可偵測之標記來標記該等目標(例如訊號產生系統之成員)。通常,此等可偵測之標記包括(但不限於)放射性同位素、螢光劑、化學發光劑、酶、酶底物、酶輔助因子、酶抑制劑、染料、金屬離子、金屬溶膠、配位體(例如,生物素或者半抗原)及其類似物。因此,在偵測步驟之前的某一時間,如下文描述,可使用可偵測之標記來標記與陣列接觸之初始樣品中所存在的任何目標分析物。加標記可在與陣列接觸之前或之後進行。換言之,與陣列接觸之樣品中所存在的分析物(例如核酸)可在與陣列接觸(例如雜混)之前或之後進行標記。在本方法之一些實施例中,使用可偵測之標記直接標記樣品分析物(例如核酸),其中該標記可共價地或者非共價地附著至樣品的核酸。例如,在核酸之情況下,可使用被曝露於雜混條件下之生物素來標記包括目標核苷酸序列的核酸,其中標記過的目標

核苷酸序列結合至抗生物素蛋白標記或抗生物素蛋白生成核素。在一替代實施例中，使用可偵測的標記間接標記諸如目標核苷酸序列的目標分析物，其中該標記可共價地或者非共價地附著至目標核苷酸序列。例如，可將標記非共價地附著至連接基團，該連接基團又(i)共價地附著至目標核苷酸序列，或者(ii)包含與該目標核苷酸序列互補的序列。在另一實例中，雜混之後，可使用鏈延長技術或者夾層檢定技術延長探針以產生一可偵測之訊號(參看(例如)美國專利第5,200,314號)。

在某些實施例中，該標記為螢光化合物，即在藉由輻射不同於所發射之輻射的波長的波長進行刺激、或者藉由其它激勵方式(例如化學或非輻射能量轉移)能夠發射輻射(可見或不可見)的化合物。該標記可為螢光染料。通常，具有螢光標記的目標包括共價地附著至核酸分子的螢光基團，其能夠明確地結合至互補探針核苷酸序列。

在樣品製備(加標記、預放大等等)之後，可使用任何方便的協定將樣品引入至陣列，例如，可使用導管、注射器或任何其它合適的引入協定引入樣品。在適當條件下將樣品與陣列接觸，以藉由使經表面結合之探針分子與樣品中互補目標分子相互作用而在基板表面上形成結合複合物。然後可偵測目標/探針複合物(例如雜混複合物)的存在。在雜混檢定之情況下，通常在嚴格的雜混條件下將樣品與陣列接觸，藉以在目標核酸之間形成複合物，其中該試劑與附著至陣列表面的探針序列互補，即藉由使探針核酸與樣品

中存在的其互補目標核酸相互作用而在基板表面上形成二倍核酸。在核酸雜混的上下文中(例如，如在陣列、南方或者北方雜混中)，"嚴格雜混"及"嚴格雜混洗滌條件"視序列而定，且在不同的試驗參數下不同。在本創作之範疇內可用於識別核酸的嚴格雜混條件可包括：例如，在42°C下，在包含50%甲醯胺、5×SSC及1% SDS之緩衝液中進行雜混；或在65°C下，在包含5×SSC及1% SDS之緩衝液中進行雜混；二者皆伴有在65°C下，用0.2×SSC及0.1% SDS進行洗滌。例示性嚴格雜混條件亦可包括：在37°C下，在40%甲醯胺、1 M NaCl及1% SDS之緩衝液中進行雜混，且在45°C下，在1×SSC中進行洗滌。或者，可採用在65°C下，在0.5 M NaHPO₄、7%十二烷基硫酸鈉(SDS)、1 mM EDTA中雜混至經過濾器結合的DNA，且在68°C下，在0.1×SSC/0.1% SDS中進行洗滌。另外，額外之嚴格雜混條件包括在60°C或更高溫度下及3×SSC(450 mM氯化鈉/45 mM檸檬酸鈉)中進行雜混或在42°C下，在含有30%甲醯胺、1M NaCl、0.5%肌胺酸鈉、50 mM MES、pH值為6.5的溶液中進行培養。熟習此項技術者將不難認識到，可利用替代的但相當的雜混及洗滌條件以提供具有類似嚴格性的條件。

在某些實施例中，洗滌條件之嚴格性陳述了判定核酸是否特定雜混成表面結合核酸的條件。用於識別核酸的洗滌條件可包括(例如)：在pH值7下及至少約50°C或約55°C至約60°C的溫度下約0.02莫耳之鹽濃度；或，在72°C下歷時約15分鐘之約0.15 M NaCl的鹽濃度；或，在至少約50°C或約

55°C 至約 60°C 的溫度下歷時約 15 至約 20 分鐘的約 0.2×SSC 的鹽濃度；或在室溫下，用具有含 0.1% SDS 之約 2×SSC 的鹽濃度的溶液將該雜混複合物洗滌兩次，歷時 15 分鐘，且接著在 68°C 下，用含有 0.1% SDS 的 0.1×SSC 洗滌兩次，歷時 15 分鐘；或同等條件。用於洗滌的嚴格條件亦可為(如)在 42°C 下的 0.2×SSC/0.1% SDS。

嚴格檢定條件之一特定實例為在 65°C 下，在具有 1.5 M 之總一價陽離子濃度的基於鹽的雜混緩衝液中進行旋轉雜混(例如，如在 2000 年 9 月 5 日申請的美國專利申請案第 09/655,482 號中所描述，其揭示內容以引用的方式併入本文中)，接著為在室溫下，用 0.5X SSC 及 0.1X SSC 進行洗滌。

嚴格檢定條件為至少與上文代表性條件一樣嚴格的雜混條件，其中一給定組之條件與上文特定條件相比較至少被認為是嚴格的(若在該給定組之條件中大體上沒有產生缺乏用以提供所要特定性之足夠互補性的額外結合複合物，藉以"大體上不多於"意謂小於約 5 倍多，通常小於約 3 倍多。其它嚴格雜混條件在此項技術中已知並且若適當亦可加以採用。

在適當的陣列檢定條件(例如，如上文提及之雜混條件)下使用該樣品來培養該陣列，其中條件可視特定生物聚合陣列及結合對而變化。

該培養步驟一旦完成，即可通常洗滌陣列至少一次，以自基板移除任何未結合的及未明確結合的樣品，通常使用至少兩個洗滌循環。陣列檢定中所使用的洗滌劑已在此項

技術中已知，且當然其可視特定檢定中所使用的特定結合對而變化。例如，在彼等採用核酸雜混的實施例中，相關之洗滌試劑包括(但不限於)如此項技術中已知的不同濃度下的鹽溶液，諸如鈉、磷酸鈉(SSP)及鈉、氯化鈉(SSC)及其類似物，且其亦可包括某種界面活性劑。

洗滌程序之後，可然後詢問或讀取該陣列以偵測任何所得經表面結合之結合對或目標/探針複合物(例如二倍核酸)，以獲得有關經表面結合之結合複合物的存在的訊號資料，即使用比色分析、螢光測定法、化學發光、生物發光方法或其它適當的方法偵測標記。自讀取中所獲得之訊號資料可呈任何方便的形式，即，可呈未加工形式或可呈已處理之形式。

同樣，在使用由本創作之方法所製得的陣列中，該陣列通常將曝露於樣品(例如，經螢光標記之分析物，例如含蛋白質樣品)，且然後讀取該陣列。讀取該陣列以獲得訊號資料可藉由照射該陣列並讀取在該陣列之每個特徵處所得螢光的位置及強度(若採用了此方法)來完成。例如，類似於可自 Agilent Technologies, Palo Alto, CA 購得的 Agilent MICROARRAY SCANNER 的陣列掃描器可用於此目的。用於讀取陣列以獲得訊號資料的其它合適的設備及方法描述於美國專利申請案：第 09/846125 號，Dorsel 等人的 "Reading Multi-Featured Arrays"；及第 09/430214 號，Dorsel 等人的 "Interrogating Multi-Featured Arrays"，其揭示內容以引用的方式併入本文中。然而，可藉由不同於前文之任何其它

方法或設備讀取陣列，其中其它讀取方法包括其它光學技術(例如，偵測化學發光或電致發光標記)或電學技術(其中每一特徵均具有一電極以用於以美國專利第6,221,583號所揭示的方式偵測雜混，該專利之揭示內容以引用的方式併入本文中以及其它地方)。

圖4展示了一用於讀取根據本方法所產生的陣列的此系統，該圖說明瞭在單一"使用者台"處的陣列讀取器，該使用者台可遠離(但並非必需)圖3之製造台(通常該使用者台位於安排製造、接收陣列之客戶的位置處)。該使用者台包括處理器162、記憶體184、可讀取陣列的掃描器160、能夠寫入/讀取至與寫入器/讀取器326相同類型之媒體的資料寫入器/讀取器186及亦可存取通信通道180之通信模組164。對處理器162進行程式設計以執行其需要的所有功能。掃描器160可包括接收並固持陣列組合的固持器161以及照射源(諸如雷射器)及用以自陣列上之個別特徵讀取螢光訊號作為訊號資料的一或多個光感應器165，藉由處理器162自該光感應器獲得該訊號資料。掃描器160亦包括一用以讀取陣列組合15上出現的條形碼356的讀取器163。處理器162亦能夠基於自讀取條形碼的讀取指示自具有不同特徵尺寸的相同探針組合物的讀取特徵識別訊號資料，併合並來自此的訊號資料。

通信模組164可為任何類型之合適的通信模組，諸如結合通信模組144所描述的彼等模組。記憶體184可為任何類型的記憶體，諸如用於記憶體141之彼等記憶體。掃描器160

可為用於讀取陣列的任何合適設備，諸如在曝露於經螢光標記之樣品之後在陣列的每個特徵處可讀取螢光的位置及強度的設備。例如，此掃描器可類似於可自 Agilent Technologies, Inc. Palo Alto, CA 購得的 MICROARRAY SCANNER。其它合適設備及方法描述於美國專利申請案中：第 09/846125 號，Dorsel 等人之 "Reading Multi-Featured Arrays"；及 US 6,406,849。掃描器 160 之掃描組件、固持器 161 及讀取器 163 可全部包含於單一相同設備之相同外殼內。

不管採用何種特定方法及設備來讀取陣列，自陣列檢定所獲得之與陣列設計有關的資訊及/或關於特定樣品或其目標之資訊均可被併入將來的陣列設計。諸如特徵尺寸號、特徵尺寸、特徵組合、特徵間的距離及自各種陣列設計所獲得的訊號的資訊均可用於使陣列製造中所使用的演算法更穩固。例如，基於先前之陣列檢定結果，可迭代本演算法，其中每次改變一或多個陣列設計參數，直至自陣列所獲得的訊號滿足預定標準，諸如設計規格及其類似物。

在某些實施例中，若需要，則可將陣列讀取之結果(處理過的或未處理過的)轉發(諸如藉由通信)至遠端位置，並在彼處將其接收以供進一步使用(諸如供進一步處理)。“遠端位置”意謂除了樣品評定裝置存在且樣品評定發生的位置以外的位置。例如，遠端位置可為相同城市的另一位置(例如，辦公室、試驗室等等)、不同城市之另一位置、不同州之另一位置、不同國家之另一位置等等。同樣，當將一物

件指示為"遠離"另一物件時，此意謂該等兩個物件至少在不同建築物中，且可能距離至少一英里、十英里或至少一百英里遠。"傳達"資訊意謂經由合適之通信通道(例如，私人網路或公共網路)傳輸表示彼資訊之資料作為電訊號。"轉發"一物件是指任何用於自一位置至下一位置獲取彼物件的方法(無論藉由物理地傳送彼物件還是其它方法(若可能的話))，且其包括(至少在資料之情況下)物理傳送一攜帶資料或傳達資料的媒體。資料可被傳輸至遠端位置以進行進一步評定及/或使用。可採用任何方便的電信構件以用於傳輸資料，例如傳真、數據機、網際網路，等等。

如上文所註解，根據本方法製造的陣列可用於各種陣列檢定中，包括雜混檢定。可使用本陣列實踐的相關之特定雜混檢定包括：基因發現檢定、差異基因表達分析檢定；核酸定序檢定，及其類似物。在各種申請案中描述了使用陣列之方法的專利包括：5,143,854；5,288,644；5,324,633；5,432,049；5,470,710；5,492,806；5,503,980；5,510,270；5,525,464；5,547,839；5,580,732；5,661,028；5,800,992；其揭示內容以引用的方式併入本文中。

相關之其它陣列檢定包括其中該等陣列為多肽接合劑之陣列(例如蛋白質陣列)的彼等陣列檢定，其中相關之特定應用包括分析物偵測/蛋白質組研究應用，包括以下美國專利號中所描述的應用：4,591,570；5,171,695；5,436,170；5,486,452；5,532,128及6,197,599；以及已公開之PCT申請案號WO 99/39210；WO 00/04832；WO 00/04389；WO

00/04390；WO 00/54046；WO 00/63701；WO 01/14425及WO 01/40803；其美國優先權文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

例如，實施例可包括：在圖4之使用者台處使用根據本方法所製備的陣列(例如，具有兩個或兩個以上不同大小之特徵的陣列)，此藉由自遠端製造台接收封包340及打開該封包以擷取所製備的陣列及攜帶型儲存媒體324b(若存在於封包340中的話)而達成。樣品(例如測試樣品)可以已知之方式在已知條件下曝露於一或多個接收陣列。用於雜混之設備及程序描述於(例如)US 6,258,593及US 6,399,394中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。雜混及洗滌之後，然後可將陣列插入掃描器160中之固持器161中，並且藉由其讀取該陣列以獲得讀取結果(諸如表示陣列12上之螢光圖案的訊號資料)。掃描器160中的讀取器163亦可讀取與對應陣列相關聯的識別符356，同時陣列仍然定位於固持器161中或預先位置。使用識別符356，處理器162然後可自攜帶型儲存媒體324b或自記憶體141中之此資訊的資料庫擷取用於一或多個陣列之特性資料(諸如特徵尺寸)及(例如)相關位址及其組合。

一陣列之所得擷取特性資料(例如，特徵尺寸)可用於控制陣列的讀取或處理自陣列的讀取中所獲得的資訊。例如，客戶可決定(藉由向處理器162提供合適的指令)無需讀取一特定特徵或者可丟棄自彼特徵之讀取所獲得的資料，因為彼特徵處的聚核苷酸序列在一特定樣品雜混之條件下不大

可能產生任何可靠的資料。

其上儲存有一演算法的電腦可讀取媒體

本創作亦提供了儲存於電腦可讀取媒體上的演算法。可在本創作之實踐中採用本演算法。例如，實施例包括用於根據本創作製備一陣列的演算法，例如，接收關於待與陣列一起使用之特徵尺寸及/或特定樣品有關的資訊，並判定適當的陣列參數，諸如基於此資訊之用於每個噴射器的所應用的啟動訊號，及/或導引一液滴沉積裝置以根據此資訊製造一陣列，例如，基於所要之特徵尺寸藉由將適當之波形應用於每個噴射器。

更特定言之，可手動或借助於一計算構件來設計陣列，其中採用了一演算法，該演算法能夠(例如)基於存在或至少疑似存在於一樣品中之一定量的目標來導引適當之軟體/硬體構件以關於陣列之所要特徵尺寸來製備該陣列。演算法通常記錄於一電腦可讀取儲存媒體上，其中媒體是熟習此項技術者所熟知的媒體。更特定地說，本創作的一或多個方面可呈電腦可讀取媒體形式，其具有一儲存於其上以實施本方法中的一些或全部的演算法，例如電腦程式設計。例如，可使用一演算法結合一計算分析系統來判定用以提供一陣列的某些特徵尺寸的特徵尺寸及/或對應的應用啟動訊號。

因此，本創作之實施例包括電腦可讀取媒體，該媒體具有儲存於其上以用於在(例如)啟動噴射器之前且在某些實施例中在每次啟動之前建構為一沉積頭之各噴射器判定適

當波形所需的步驟的程式設計(亦通稱為電腦控制邏輯)。該電腦可讀取媒體可呈以下形式：電腦磁碟片(或CD)、軟碟片、磁性"硬卡"、伺服器或任何其它能夠包含以電子、磁性、光學或藉由其它方式所儲存之資料或其類似物的電腦可讀取媒體。可將所儲存之程式設計轉移至諸如個人電腦(PC)的電腦(即，可由研究員或其類似物存取)，或者可藉由CD、軟碟片或類似媒體之物理轉移而將其轉移至諸如流體沉積裝置的陣列製造裝置，或者可使用一電腦網路、伺服器或其它介面連接(例如，網際網路)而將其轉移。

在本創作之某些實施例中，本創作之系統可包括一電腦或其類似物，其具有一能夠執行陣列設計方法之所儲存的演算法，即，一計算分析系統。在某些實施例中，該系統之特徵進一步在於其提供一使用者介面，其中該使用者介面向使用者呈現了在一或多個不同(包括多個不同)輸入(例如，用於演算法之多個參數值)中進行選擇的選項。可不難修改成本創作之系統的計算系統包括美國專利第6,251,588號中所描述之彼等計算系統，該專利之揭示內容以引用的方式併入本文中。

套組

最後，本創作亦提供了用於實踐本創作之套組。本套組可包括根據本方法製造而成的一或多個化學陣列。存在於套組中之陣列可具有至少在尺寸上不同的至少兩個特徵。該等尺寸上不同的特徵在組合物方面可能相同或不同。

套組可進一步包括執行一分析物偵測檢定所必需的一種

或多種額外組份，諸如樣品製備試劑、緩衝液、標記及其類似物。同樣，套組可包括一或多個容器，諸如小瓶或瓶子，其中每個容器都含有一用於檢定之獨立組份及用於執行諸如核酸雜混檢定之陣列檢定的試劑或其類似物。套組亦可包括一用於使以下物質變性的變性試劑：分析物、諸如雜混緩衝液的緩衝液、洗滌媒質、酶底物、用於產生諸如經標記的目標核酸樣品之經標記的目標樣品的試劑、負控制及正控制。

除一或多個化學陣列外，本套組亦可包括用於在諸如雜混檢定或蛋白質結合檢定之陣列檢定中使用化學陣列的書面說明。可將該等說明印刷於諸如紙或塑料等的基板上。同樣地，該等說明可作為包裝說明書存在於套組中、存在於套組之容器或其組件的加標記(即，與包裝或子包裝相關聯)中等等。在其它實施例中，該等說明存在作為一存在於適當電腦可讀取儲存媒體(如，CD-ROM、軟磁碟片等)上的電子儲存資料檔案。在其它實施例中，實際說明並不存在於套組中，但是提供了用於(例如)經由網際網路自一遠端源獲得該等說明之方法。此實施例之一實例為一包括一網址之套組，在該網址中可查看該等說明及/或可自其下載該等說明。如同該等說明一樣，將用於獲得該等說明之此方法記錄於一適當之基板上。

如以上所描述，本套組亦可以包括存在於電腦可讀取媒體上之一或多個演算法，或用於存取此等演算法之方法，諸如用於(例如)經由網際網路而自一遠端源獲得演算法的

方法。亦可在(例如)電腦可讀取媒體上提供資料庫。此等資料庫可包括具有不同波形及對應之特徵尺寸及/或小滴尺寸的群。

本套組中亦可提供用以根據本創作製造一化學陣列的試劑，例如一種或多種以下物質：生物聚合物或其前驅體、緩衝液、活化劑流體、覆蓋流體及其類似物。同樣地，該套組可包括一或多個容器，諸如小瓶或瓶子，其中每個容器都含有一用於一陣列製造協定的獨立組份。

在本套組之很多實施例中，將該套組之組份包裝於一套組收容元件中以製成一單獨的、容易處理的單元，其中該套組收容元件(如，盒子或類似結構)可為或可不為一密封容器(例如)以進一步保存該或該等化學陣列及試劑(若存在)直到使用為止。

自以上結果及討論可顯而易見，以上所描述之本創作提供了能精確控制自流體沉積裝置之每個小孔所分配的流體量的方法及裝置。因此，提供了能夠製造具有不同尺寸之化學陣列的方法及裝置。同樣地，本創作代表對此項技術所作之重大貢獻。

此說明書中所引用之所有公告及專利均以引用的方式併入本文中，就如同各個公告或專利被特定地及個別地指示以引用的方式併入一般。任一公告之引用均出於在其申請日之前揭示之目的，且不應將其解釋為許可：本創作無權因先前創作而先於此公告。

儘管已參考本創作之特定實施例而描述了本創作，但熟

習此項技術者應瞭解，在不背離本創作之真實精神及範疇的情況下，可進行各種改變並可替代均等物。另外，可進行諸多修改以使特定情形、材料、物質之組合、處理、一或多個處理步驟適應本創作之目標、精神及範疇。所有此等修改意欲被包括於附加至其之申請專利範圍的範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1展示了一可用於實踐本創作之波形的例示性實施例。

圖2展示了本創作之例示性實施例的方塊圖。

圖3展示了可用於實踐本創作之設備的例示性實施例。

圖4展示了可用於讀取根據本方法所產生之陣列的陣列讀取器之例示性實施例。

圖5展示了可根據本方法產生之陣列組合的例示性實施例。

圖6展示了圖8展示有不同尺寸之點或特徵的一部分的放大圖。

圖7-8展示了根據本創作具有不同尺寸之特徵的陣列圖案的例示性實施例。

【主要元件符號說明】

R1、R2、R3、R4、R5	第一列、第二列、第三列、 第四列、第五列
C1、C2、C3	行
10	基板
10a	基板
11a、11b	表面

15	陣列組合
18	對準標記
19	基板
20	基板台
30	編碼器
34	編碼器
60	第一傳送器
62	支架
63	軸
66	線
68	泛光燈檯
70	第一基板台
72	第三傳送器
76	沉積頭定位器
78	脈衝式噴射頭
100	第二傳送器
106	線
112	陣列
112a、112b	陣列
113a	前端
113b	後端
113c、113d	面
116a、116b、116c、116d、 116e、116f、116g、116h、	特徵

116i、116j、116k、116l、 116m、116n、116o、116q	
117	特徵間區域
140	處理器
141	記憶體
144	通信模組
152	切割機
160	掃描器
161	固持器
162	處理器
163	讀取器
164	通信模組
165	光感應器
180	通信通道
184	記憶體
186	資料寫入器/讀取器
202	垂直方向
204	軸
208	頭定位器
210	頭
310	顯示器
312	操作員輸入裝置
314	揚聲器
324a	光碟

324b	攜帶型儲存媒體
326	寫入器/讀取器
340	封包
356	條形碼
515	陣列組合
525	陣列組合

五、中文新型摘要：

本創作提供了一種用於製造化學陣列之方法及裝置。實施例包括：判定化學陣列佈局，其中該佈局中之每一特徵均具有以其組合物為基礎而選擇的尺寸；及根據該化學陣列佈局製造化學陣列。在某些實施例中，根據本方法製造之陣列之至少兩個特徵具有不同尺寸。實施例亦包括具有不同尺寸之特徵的化學陣列(例如，根據本方法製造而成)。本創作亦提供包括流體沉積裝置之實施例，其能夠製造具有不同尺寸之特徵的化學陣列，(例如)以用於實踐本方法。在某些實施例中，亦可提供存在於電腦可讀取媒體上以用於實踐本方法的演算法。本創作之實施例亦可包括用於實踐本方法之系統及套件。

六、英文新型摘要：

十一、圖式：

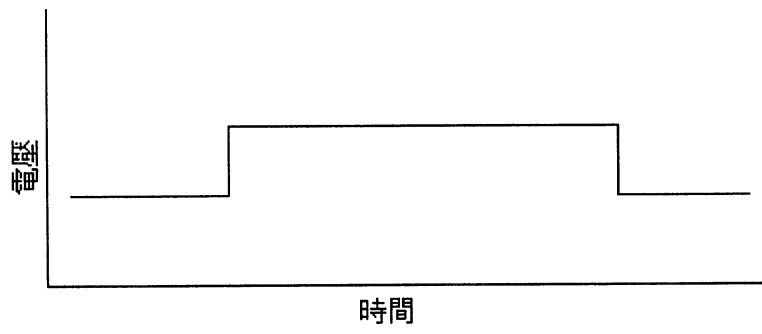


圖 1

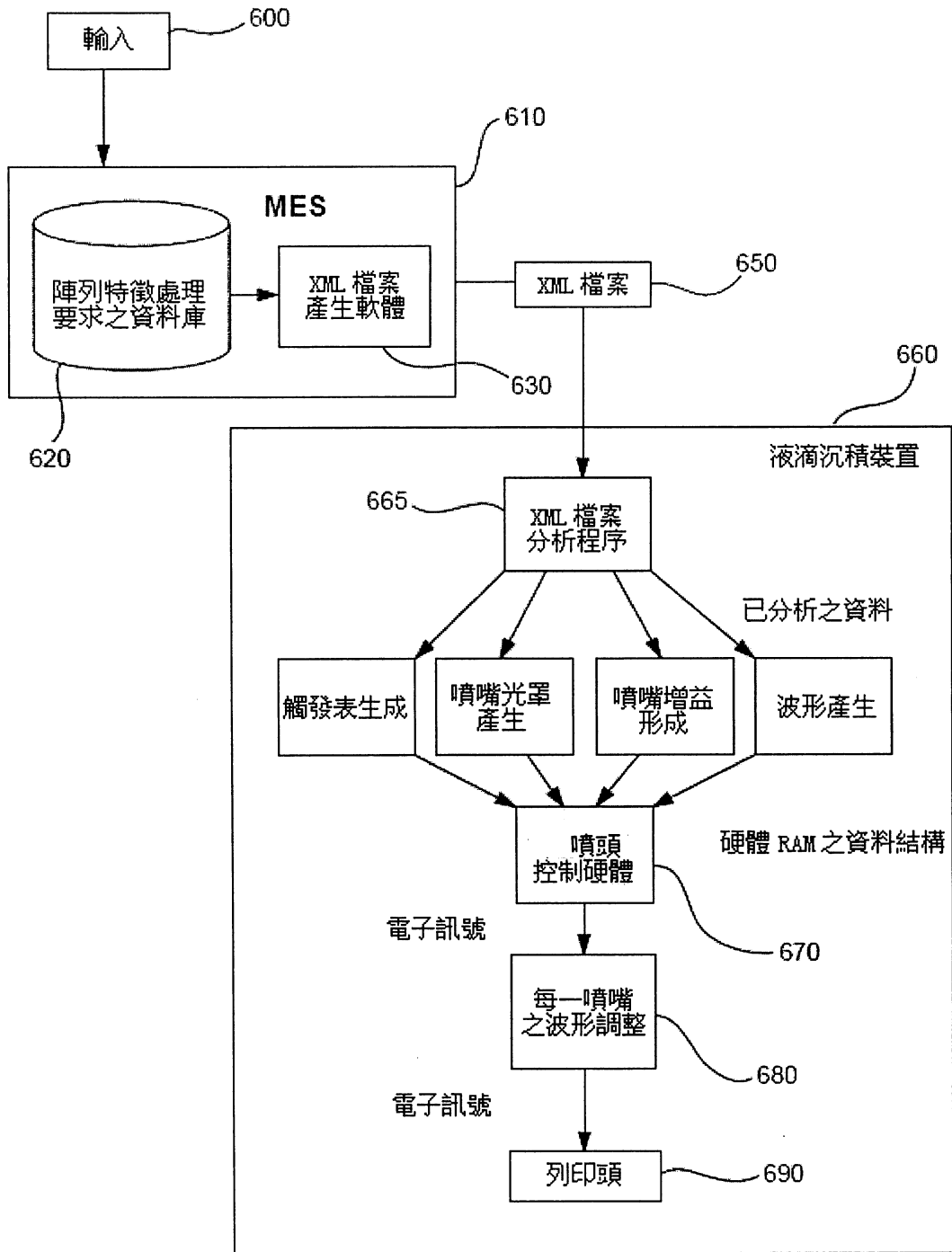


圖 2

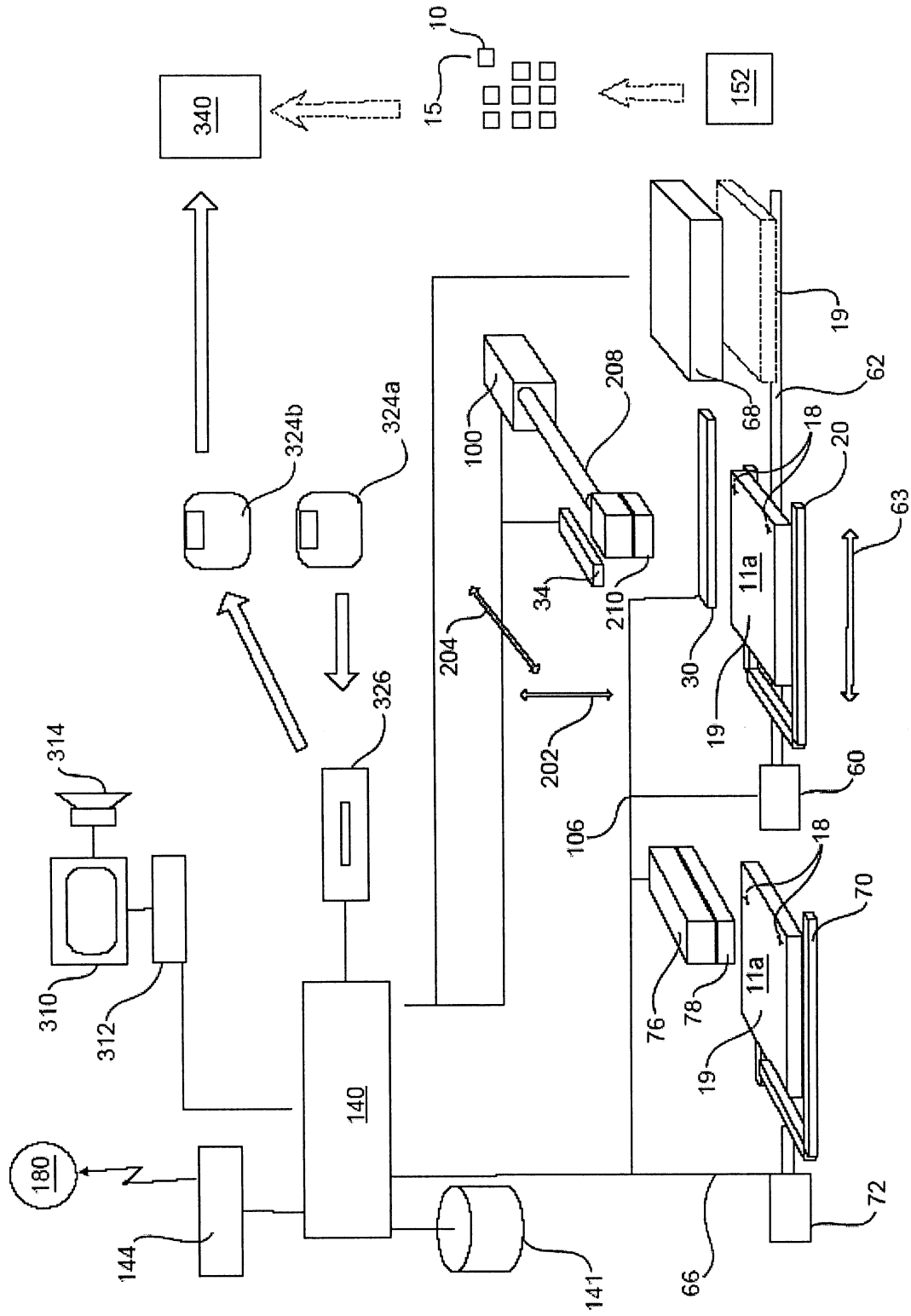


圖 3

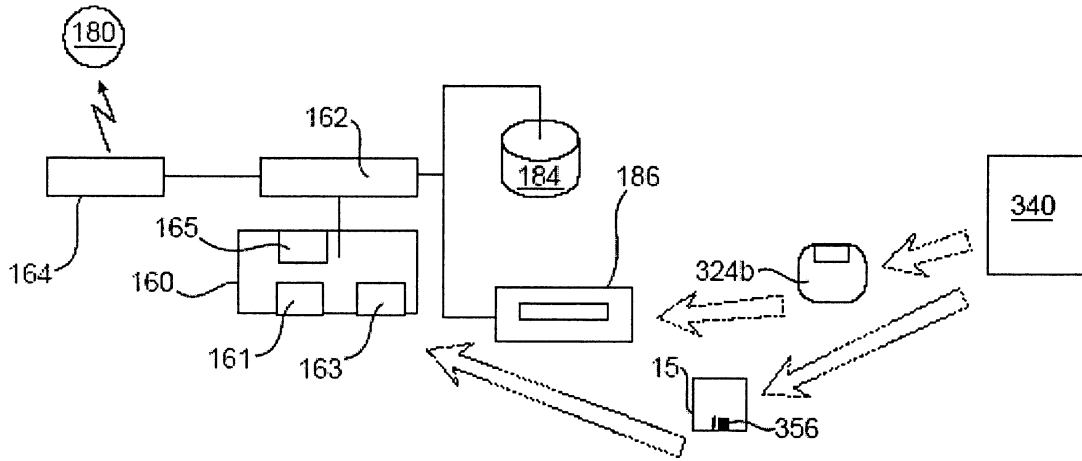


圖 4

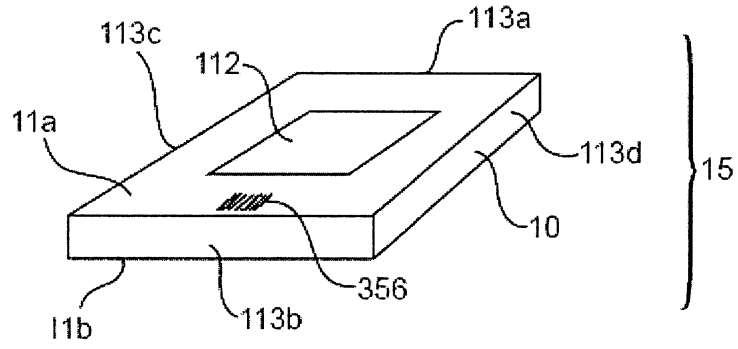


圖 5

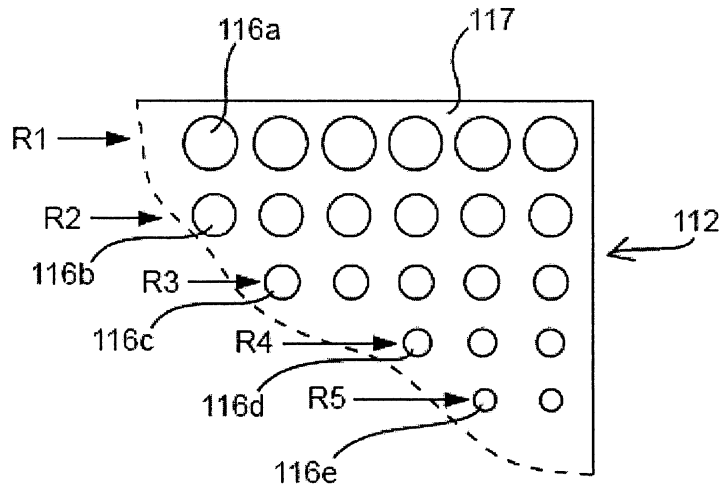


圖 6

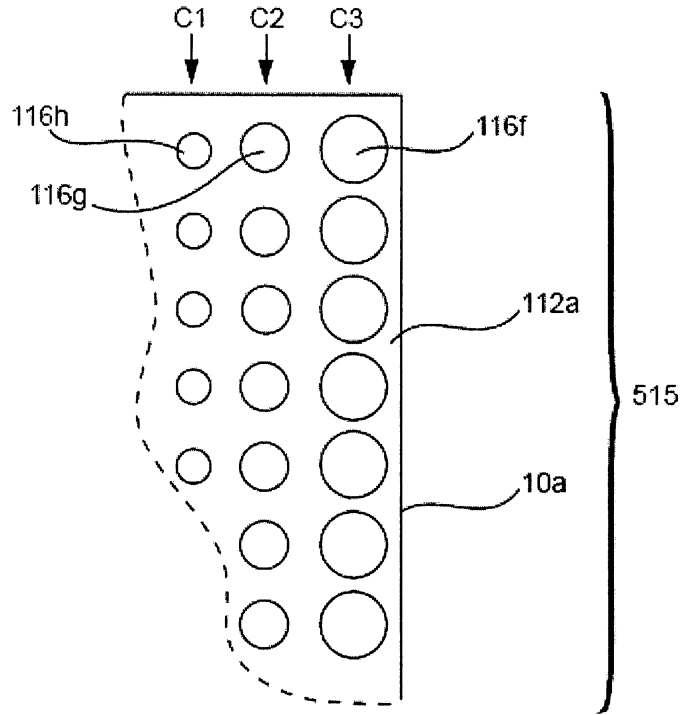


圖 7

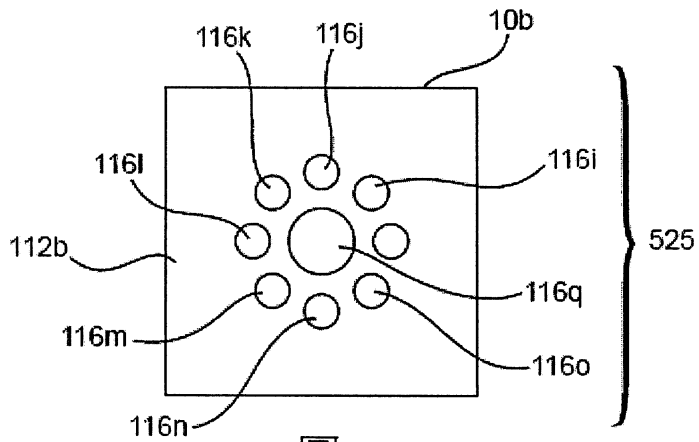


圖 8

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

新型專利說明書

中文說明書替換本(95年2月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094206129

※申請日期：95.4.19

※IPC分類：B01J 9/00

一、新型名稱：(中文/英文)

G07K 1/04

G01N 33/53

滴劑沈積裝置及化學陣列

DROP DEPOSITION DEVICE AND CHEMICAL ARRAY

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安捷倫科技公司

AGILENT TECHNOLOGIES, INC.

代表人：(中文/英文)

派崔克 J 巴里特

BARRETT, PATRICK J.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州寶拉安托市佩基米爾路 395 號

395 PAGE MILL ROAD, PALO ALTO, CA 94306, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、創作人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 比爾 J 佩克
PECK, BILL J.
2. 埃里克 M 勒普魯
LEPROUST, ERIC M.
3. 戴維 R 阿達斯金
ADASKIN, DAVID R.
4. 陳廣
CHEN, GUANG
5. 威廉 G 切斯克
CHESK, WILLIAM G.
6. 唐納德 J 施倫普
SCHREMP, DONALD J.
7. 斯坦利 P 伍茲
WOODS, STANLEY P.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|--------|
| 1.加拿大 | CANADA |
| 2.法國 | FRANCE |
| 3.5.6.7.均美國 | U.S.A. |
| 4.中國大陸 | P.R.C. |

九、申請專利範圍：

1. 一種用於製造一生物聚合物陣列之滴劑沉積裝置，該生物聚合物陣列包含具有不同尺寸之生物聚合物特徵，該裝置包含：

至少一沉積頭，其具有與至少一小孔相關之至少一儲蓄器，以用於在一陣列基板上之複數個位置處，分配包含用於產生生物聚合物之試劑的液滴；及

一小孔噴射器，其與該小孔相關聯，並可由一處理器所控制，該處理器向該噴射器提供一訊號，以改變由位於該基板之該表面處的該小孔所沉積之一定量的流體。

2. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該等生物聚合物包含核酸。
3. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該流體包含一生物聚合物前驅體或一活化劑流體。
4. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該處理器調變一向一小孔噴射器提供之所應用的波形，以控制由該小孔噴射器所分配之該流體量。
5. 如請求項3之滴劑沉積裝置，其中該裝置包含一用於調變一施加至該裝置之一噴射器之電壓的機構。
6. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置為一脈衝式噴射沉積裝置。
7. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置進一步包含一其上可安裝該基板的基板固持器。
8. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置包含複數個沉積

頭。

9. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該噴射器包含一壓電元件或一當作一加熱元件來運作之電阻，該噴射器與一電能源相連。
10. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該小孔直徑自約1 μm 變化至約1 mm。
11. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中流體沉積參數係在一陣列製造過程之前或期間設定。
12. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該儲蓄器腔室包含一流體。
13. 如請求項11之滴劑沉積裝置，其中該儲蓄器腔室自一多井盤載入。
14. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置包含一XYZ平移構件，以相對於一陣列表面定位該沉積頭。
15. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該處理器與一製造執行系統之一記憶體通信。
16. 如請求項14之滴劑沉積裝置，其中將一陣列佈局存成該記憶體中之一資料檔案。
17. 如請求項1之滴劑沉積裝置，進一步包含一用於產生陣列設計參數之一輸出的構件。
18. 如請求項16之滴劑沉積裝置，其中該等陣列設計參數包括一陣列上之特徵的特徵尺寸。
19. 如請求項17之滴劑沉積裝置，其中為響應該輸出，判定或調節用於該裝置之一或多個噴射器的啟動訊號。

20. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置包含與複數個噴射器相關聯的複數個小孔，且為每個噴射器選擇性地設定啟動訊號。
21. 如請求項20之滴劑沉積裝置，其中該等複數個噴射器可獨立地控制。
22. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該裝置進一步包含一用於一起一致地移動複數個沉積頭的頭定位器。
23. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該沉積頭可以一光柵圖案來掃描。
24. 如請求項1之滴劑沉積裝置，其中該處理器能夠存取一用於藉由一通信模組與一遠端台通信的通信通道。
25. 如請求項24之滴劑沉積裝置，其中該通信通道包含一網路。
26. 一種化學陣列，其包含使用請求項1之裝置製造而成之複數個具有不同尺寸的生物聚合物。