

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

B03C 9/00

F04F 11/00 H02K 44/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197935.3

[43]公开日 1998年9月23日

[11] 公开号 CN 1193927A

[22]申请日 95.11.9

[30]优先权

[32]95.6.6 [33]US[31]08 / 469,238

[32]95.6.7 [33]US[31]08 / 483,331

[86]国际申请 PCT / US95 / 14586 95.11.9

[87]国际公布 WO96 / 39252 英 96.12.12

[85]进入国家阶段日期 98.2.5

[71]申请人 萨尔诺夫公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 彼得·J·扎朱克奇 夏洛特·A·伯顿

斯特林·E·麦克布赖德

罗伯特·德默斯

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

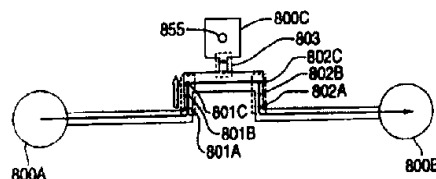
代理人 马涛

权利要求书 3 页 说明书 27 页 附图页数 11 页

[54]发明名称 动电泵送

[57]摘要

本发明提供电极式泵(803)和操作这类泵的方法。在一实施方案中,本发明提供一种位于一流体流道中的电极式泵,包括一个第一电极(801A)和一个第二电极(801B),其中第一(801A)和第二(801B)电极具有的直径从大约25微米到大约100微米并间隔开来从大约100微米到大约2500微米。在另一项实施方案中,本发明提供一种具有一个第一电极(801A)、一个第二电极(801B)和一个第三电极(801C)的电极式泵。





权 利 要 求 书

1. 一种电极式泵, 包括一个第一电极和一个第二电极, 其中第一和第二电极具有的直径从大约 25 微米到大约 100 微米并间隔开来从大约 100 微米到大约 2500 μ 。
5
2. 按照权利要求 1 所述的电极式泵, 其中泵位于一具有毛细尺寸的流体流动道中。
3. 按照权利要求 1 所述的电极式泵, 其中第一与第二电极间隔开来从大约 150 微米到大约 1000 微米。
- 10 4. 按照权利要求 1 所述的电极式泵, 其中第一与第二电极间隔开来从大约 150 微米到大约 250 微米。
5. 一种电极式泵, 包括一个第一电极、一个第二电极和一个第三电极。
6. 按照权利要求 1 所述的电极式泵, 其中泵位于一具有毛细尺寸的流体流动道中。
- 15 7. 按照权利要求 6 所述的电极式泵, 其中第一与第二电极间隔开来从大约 100 微米到大约 2500 微米, 而第三电极与第一电极间隔开来从大约 200 微米到大约 5000 微米而较为接近第二电极。
8. 按照权利要求 7 所述的电极式泵, 其中第三电极与第二电极间隔开来从大约 500 微米到大约 1500 微米。
- 20 9. 按照权利要求 6 所述的电极式泵, 还包括一第四电极。
10. 按照权利要求 9 所述的电极式泵, 其中第一和第二电极应当位于第三与第四电极之间, 而第三与第四电极间隔开来从大约 200 微米到大约 5000 微米。
11. 按照权利要求 10 所述的电极式泵, 其中第一与第二电极间隔开来从大约 100 微米到大约 2500 微米。
25
12. 按照权利要求 10 所述的电极式泵, 其中第三与第四电极间隔开来从大约 500 微米到大约 1500 微米。
13. 一种泵送方法, 包括采用一电极式泵来推移一种选自各种有机胺和羧酸组成的组的试剂。
- 30 14. 按照权利要求 13 所述的方法, 其中试剂溶解于一种溶剂中。
15. 按照权利要求 14 所述的方法, 其中在无所述试剂存在时, 溶剂不使



用直流供电的电极式泵在 2000V/mm 的电压下泵送。

16. 按照权利要求 15 所述的方法，其中在无所谓试剂存在时，溶剂不使用直流供电的电极式泵在 4000V/mm 的电压下泵送。

17. 按照权利要求 13 所述的方法，其中各有机胺是 C1 至 C10 芳基胺，
5 各羧酸是 C1 至 C10 芳基羧酸。

18. 一种泵送方法，包括采用一电极式泵来推移选自由各种氨基酸、各种被护氨基酸、各种核苷酸、各种被护核苷酸、各种羰化二亚胺、各种氨基酸的活性衍生物和各种核苷酸的活性衍生物。

19. 一种改变某种液体的各动电泵送参数的方法，此方法包括：

10 (a)根据添加剂所表现的泵送压力、泵送流率和电效率来选定该泵送添加剂，以及

(b)使泵送添加剂与液体混合以获得一种混合物，该混合物或是(i)具有提高了的泵送压力、泵送流率或电效率、或是(ii)具有一种在无泵送添加剂存在时在与液体流动方向相反的方向上的泵送优先性。

15 20. 按照权利要求 19 所述的方法，其中所获得的混合物具有一种与液体流动方向相反的流动优选性。

21. 按照权利要求 19 所述的方法，其中所获得的混合物具有提高了的泵送压力、泵送流率或电气效率。

22. 按照权利要求 19 所述的方法，其中泵送添加剂包括从大约 0.05 %
20 w/w 到大约 10 % w/w 的混合物。

23. 按照权利要求 22 所述的方法，其中泵送添加剂包括从大约 0.1 % w/w 到大约 5 % w/w 的混合物。

24. 按照权利要求 23 所述的方法，其中泵送添加剂包括从大约 0.1 % w/w 到大约 1 % w/w 的混合物。

25 25. 一种电极式泵，位于一流体流道中，包括两个或多个电极，此泵可产生一电场，以致某种液体可在与其流动优选性相反的方向上泵送。

26. 按照权利要求 25 所述的电极式泵，包括沿着流道各侧壁的第一电极，以致它限定一个相交于流体流道的平面，以及一第二电极，取向为指向相交于由第一电极所限定的平面的方向。

30 27. 按照权利要求 26 所述的电极式泵，其中第二电极的端部是尖的或楔形的。



28. 一种标定装置, 包括:
- (a) 一具有毛细尺寸的流体流道,
 - (b) 一位于此流体流道中的电极式泵,
 - (c) 一信号发生装置, 用于生成一种信号, 表明或是连续地或是在两种或多种不同的时间上位于流体流道中的一运动的液柱的位置, 以及
 - (d) 一计算装置, 用于接受信号并根据信号计算液柱的速度。
29. 按照权利要求 28 所述的标定装置, 还包括一安排流体流道位置以致它处在一个非水平平面上的装置。
30. 按照权利要求 29 所述的标定装置, 其中计算装置可以根据向上泵送的流体速度和向下的重力速度来计算泵送压力。
31. 按照权利要求 29 所述的标定装置, 还包括一液体分配系统和一控制器, 该控制器包括一电气数据贮存装置, 该装置包括一用于泵送一或多种液体的各泵送程序的数据库, 其中由标定装置生成的各种数值可以贮存在数据库中。
32. 一种控制电泵送装置的方法, 此装置包括在一具有毛细尺寸的流道中的间隔开来的电极, 此方法包括:
- a. 把涉及施加的电压脉冲连同脉冲重复频率、电极几何关系和流体特性的数据装入计算机;
 - b. 把数据转换为一数字驱动器的指令并利用移位寄存器把所述指令传送给所述数字驱动器;
 - c. 施加一锁存信号以便将所装入的数据传送给移位寄存器;
 - d. 把此锁存输出信号和一具有恒定幅度和变动脉冲宽度和重复率的起动信号施加于一连接于一开关装置的“与”门, 从而控制所述流道中的某种流体的流动。
33. 按照权利要求 32 所述的方法, 其中许多电极对通过一开关装置、一“与”门和一锁存电路连接于所述移位寄存器, 以及其中计算机可以独立地把各指令施加于每一开关装置。



说明书

动电泵送

5 本申请涉及各种电极式泵(electrode-based pump)、操作这类泵的方法,以及用于这类泵的各种标定装置。

 近来,许多学术论文集中在与进行微量化学反应相关联的问题上。本文就讨论了在经过蚀刻而产生一些微通道的晶片大小的固体载体上进行这类反应的可能性。这种规模的反应器系统使多项诊断或药物筛选方法可以在一种
10 使用少量试剂的可传递的装置中进行,这样就降低了供应和处理成本。

 一种用于研制并非天然提供的各种新药的机制一直被称作“推理的”药物设计。这种方法着眼于由结晶学确定的各种生物宏观分子的结构和已知与这些宏观分子相互作用的各种药物试剂的结构。由于使用了计算机工作站,曾经希望能设计出把与宏观分子强烈相互作用的置于适当位置官能度的各种
15 新的药物化合物。这种作法的一项难处是,培育适于结晶结构测定的各种晶体是一种乏味的经验学科。在许多情况下,不清楚是否可以培育出各种适当的晶体(比如,对于诸如一种绒促性素或其他一些糖蛋白的各种糖蛋白激素)。另一难题是,化学方法不可能提供由“设计”一语所代表的可适应的建造手段;相反,各种化学结构单元只提供有限数量的键角与长度。比如,在
20 宏观分子中一种键合药物的空位的特定部分中可以借以定位一氨基的构造路径可能是很多的,而定位这个基团所需要的各种辅助结构的诸多优点和缺点是难以“从理论上”评估的。

 综合的化学方法寻求建立其本身精选各种具有所需药物活性的化合物“调优”过程。使得这种过程调优的关键是生成若干大型的“突变株”族,
25 在此情况下就是具有某种化学相近性、但具有明确差异的各个化合物族。推理设计的一些基本原理可以在选择有待由综合方法予以开发的各个化合物族方面加以利用。

 综合化学方法寻求生成一些新的引向具有潜在药物活性的多种化合物的前导成分。一般,这种苗头已经通过针对药物活性而筛选各种不同的植物
30 或动物提取物中找到了。这种提取物的获取是一种冗长的过程,只可得到极小浓度的潜在有用的化合物,而且最多也只是包含一些借助于各调优压力所



选出的、可能与所要寻求治疗的疾病毫无关系的化合物。在某种提取物已经鉴定之后，这一方法在识别活性成分方面提供不出什么信息。

5 综合化学方法通过排列比较有限的一组结构单元化合物来寻求创造这种大的化合物系列。综合方法最好能建立包含一种或多种合成化合物的可识别的一些组合(pool)。这些组合不需要是可以由各组成化合物的化学结构而予以识别的，而应当是可以由生成这些化合物的化学机制(protocol)而予以识别的。这些组合然后在认为与药物活性相关的一测定中予以筛选。那些产生远景效果的组合进一步予以检验以识别各组成化合物并识别哪些组成化合物是引起效果的主要原因。

10 随后用来识别在一综合组合中的各个活性化合物的机制(protocol)也可包含一种综合方法。比如，有希望的组合可能由反应产生，首先是一种彼此不发生反应的化合物 A、B 和 C 的混合物与彼此不发生反应但与化合物 A、B 和 C 发生反应的化合物 D、E 和 F 的混合物反应。其次，所得的各种化合物再与化合物 G、H 和 I 发生反应。为了缩窄组合中各种活性化合物的可能的同一性，A - D、A - E、A - F、B - D、B - E、B - F、C - D、C - E 和 C - F 产品可以通过综合化学方法单独生成并与 G、H 和 I 的混合物单独发生反应。在此步骤之后，在筛选化验中呈活性的子组合一般将包含一个较为有限的化合物系列。

20 一旦由综合化学方法鉴定出有希望的分子，这些识别出来的分子就会提供有助于设计其他综合实验的信息。由综合化学方法鉴定出来的整个远景化合物系列可以提供有价值的信息以引导传统的药物化学工作。

25 在综合化学的新兴领域中的一种流行的手段是，把第一化学结构单元固定于一固体载体，一般是一玻璃或聚合物载体，诸如用于知名的合成多肽的 Merrifield 法中的各种载体。这种固定提供一种机制，用于通过简单地洗掉各种反应物和有关杂质并从载体脱除产品而迅速地把产品分离开来。在某些情况下，与载体相联的产品可以对药物活性予以化验。

30 在综合化学过程中应用微型化是十分有益的，这是由于：(i) 工作人员一般寻求在小浓度下具有药物活性的各种化合物；(ii) 在生成大量的“调优的”各种待选分子时，最好采用得到大量文献证实的反应，并且最好是在有限数量的工作人员指导下进行，以便建立技术的再现性；(iii) 制备大量通常规模的合成化合物以便生成充足的各种待选化合物系列是很昂贵的；以及(iv)



对于在比较标准的反应规模上进行综合化学过程产品的各种检测的展望提出了若干实际问题。微型化可以为经济地使用机器人控制提供条件，从而增进了再现性。

上述晶片规模的装置可以是综合化学过程的理想的装置，使得可以基本上在计算机控制的条件下只使用少量试剂就可以进行大量的合成化学反应。不过，提倡这种微型装置的学术论文尚未充分论述在这种规模下从事综合化学过程的各种基础性问题。比如，人们如何设法把这样一种装置中的各种流体有效地泵送到此装置中的众多微型的反应槽中(比如 100 至 100000 个)去呢？本发明提供了一种可以加入到这种装置中的泵。

10 本发明提供了电极式泵和用于操作这种泵的方法的装置。在一个实施方案中，本发明提供了一种位于一个流体通道中的电极式泵，该泵包括一个第一电极和一个第二电极，其中此第一和第二电极具有的直径从大约 25 微米到大约 100 微米，并且间隔开大约 100 微米到大约 2500 微米。在另一实施方案中，本发明提供一种包括一个第一电极、一个第二电极和一个第三电极的电极式泵。

15 图 1 示出用于驱动本发明的液体分配系统中所用电极式泵的一种电压脉冲图形。

图 2A 和 2B 示出电极式泵附近许多点处电场强度与方向。

图 3 示出一标定装置。

20 图 4 示出另一标定装置。

图 5 示出可与发明一起使用的一种液体分配系统的剖视图。

图 6 示出图 5 液体分配系统的一块分配板(plate)。

图 7 示出图 6 分配板的一部分的放大视图。

图 8 示出一第一分配流道与一缓冲剂流道之间的一毛细阻挡物。

25 图 9A - 9D 示出各种不同的毛细阻挡物结构。

图 10 示出一种用于进行各板的电场辅助接合的装置。

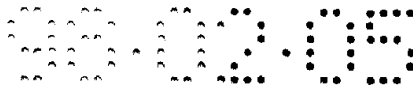
图 11 示出用于驱动电极式泵的一数字式驱动器。

图 12A 和 12B 示出一具有电极式泵的流道装置。

图 13 示出一种遵循水文液体分配系统的液体分配系统结构。

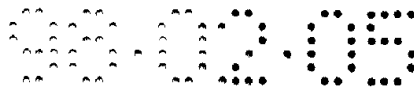
30 图 14 示出一具有一加热器和一热电偶的反应槽。

图 15A 和 15B 示出一阀门结构。



以下各术语应当具有下述含义:

- 可寻访的
(addressable)
- 5
- 邻近的
(adjacent)
- 10
- 毛细尺寸
(capillary dimensions)
- 15
- 毛细阻挡物
(capillary barrier)
- 20
- 连通的
(connected)
- 25
- 30
- 一反应槽或流道是由一贮槽或另一流道“可寻访的”，如果从此贮槽或另外流道的液体可以流向此反应槽或流道的话。
- “邻近的”用于以下一些场合: (i)一个极板中的一第一构件邻近于同一或另一极板中的一第二构件，如果此第一构件在此第二构件的极板上的铅直投影把此第一构件叠合在此第二构件上或者把它置放在此第二构件的大约 250 μm 以内; 以及(ii)各组两条或多条流道是彼此邻近的，如果组中每一流道是在基本上同一水平平面之内，而且除去组内外侧两条流道以外的所有流道邻近于(在上面(i)中所确定的意义上)组中两条相邻的流道。最好是，在条目(i)之下，一第一构件邻近于一第二构件，如果此第一构件在此第二构件的板上的铅直投影把此第一构件叠合在此第二构件上或者把它置放在此第二构件的大约 150 μm 以内。
- 可有利于某种液体的毛细流动的各尺寸。一般，具有毛细尺寸的各流道不宽于大约 1.5mm。优选的是，各流道不宽于大约 500 μm ，更优选的是不宽于大约 250 μm ，而尤为优选的是不宽于大约 150 μm 。
- 一流道中的液流阻挡物包括此流道通向一较大空间的孔口，设计此空间目的在于有利于由此流道中的液体在此孔口处形成一诸如弯月面这样的能量最小液体表面。毛细阻挡物最好包括一个正好在通向较大空间的孔的前面提高该流道的垂直高度的堤形结构。
- 本发明的各流道、各贮槽和各反应槽是“连通的”，如果在它们之间存在一条允许液流的路线，这一



- 路线不包含使用一反应槽作为部分环节。
- 直接连通的
(directly connected) 各贮槽和各水平流道是“直接连通的”，如果它们是连通的和或是(i)没有另外流道夹在它们中间或是(ii)只有单独一条铅直流道夹在它们中间。
 - 5 · 流动优选
(flow preference) 在一种具有两个对称配位的棒状电极的电极式泵作用下的某种液体泵送的方向。
 - 孔眼直径
(hole diameter) 由于制作较小孔眼的各种技术往往造成一端比另一端较宽的孔眼(比如宽出大约 50 μm)，在此所述的此种孔眼直径值指的是最小的直径。
 - 10 · 水平，铅直
(horizontal, vertical) 一部分分配系统的方向指的是装置使用时的方向。符号“EW 轴线”和“NS 轴线”涉及图 1、2、3 和 7，其中一 EW 轴线自右向左并垂直于纸页的长轴，而一 NS 轴线平行于纸页的长轴从上到下。
 - 15 · 独立的
· 偏置的
不连通的各流道、各贮槽或各反应槽。
当第一组中的各流道中没有一条邻近于第二组中各流道中的任何一条时，说这两组流道是“偏置的”。
 - 垂直的
如果分配板中的各流道在同一水平平面上的铅直投影是垂直的，那么，即使最初位于各分别的水平平面上，也说这些流道是垂直的。
 - 20 · 贮槽
(reservoir) 除非从上下文中显然可见一种不同的含义，术语“贮槽”和“液槽”包括各直接连通于贮槽或液槽的各水平延伸流道(有时简单地名为“延伸段”)。
 - 25 · 第二贮槽延伸流道
(second reservoir extension channels) 这些延伸流道包括可能从这些延伸流道分出的各分配流道。
 - 大致上各水平
尺寸之一的长度 分配板的各主要水平尺寸(比如示于各图中的 EW 或 NS 尺寸)之一的至少约 70 %。
 - 30 · U 形竖直流道 一种流道，设计该流道来连通至少两条流道或两



(U-plumbing channel) 个贮槽，以致被连通的各流道或各贮槽之一中的液位，由于各种水文作用力的作用等于另一被连通的各流道或各贮槽中的液位。各 U 形竖直流道一般具有一些铅直流道，把位于一较高铅直平面中的各流道或各贮槽与位于一较低平面中的 U 形竖直流道的一基本上水平的流道部分连通 - 这些铅直和水平部分一起构成此 U 形竖直流道。本发明的各供料流道一般都是 U 形竖直流道。

10 A. 电极式泵

至少两类这种电极式泵送已经一般在“电流动力泵送”(EHD)和“电渗”(EO)的名称下作了说明。EHD 泵送由 Bart 等人在“Microfabricated Electrohydrodynamic Pumps,”(微型装配的电流动力泵)Sensors and Actuators, A21 - A23:193 - 197, 1990 和 Richter 等人在“A Micromachined Electrohydrodynamic Pump,”(微型制作的电流动力泵)Sensors and Actuators(传感装置和传动装置), A29:159 - 168, 1991 两文中作了阐述。EO 泵由 Dasgupta 等人在“Electroosmosis:A Reliable Fluid Propulsion System for Flow Injection Analysis,”(电渗:一个可靠的用于流体注射分析的流体驱动系统)Anal. Chem.(分析化学), 66:1792 - 1798, 1994 一文中作了阐述。在本申请中，使用电极实现的泵送被称为“动电泵送”。

EO 泵送据信是利用了以下原理，即包括石英、玻璃及类似物在内的许多固体表面，在存在诸如盐、酸或碱这样的离子物质的情况下，带有正电荷或负电荷。这种带电的表面将会吸引适当的电导率的溶液中的带有相反电荷的反离子。向这样一种溶液施加某一电压会导致反离子迁移到带有相反电荷的电极，并且也推动了流体整体。体积流率正比于电流，而在流体中产生的体积流量也正比于施加的电压。一般，在具有毛细尺寸的流道中，驱动流体流动的各电极可以比在 EHD 泵送中的间隔大一些，因为各电极只涉及施加作用力，而不象在 EHD 中那样涉及产生这种力将作用于其上的电荷。EO 泵送一般被认为是一种适于泵送导电溶液的方法。

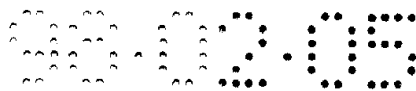
30 EHD 泵一般看作是适于推移具有极低电导率比如 10^{-14} 至 10^{-9} S/cm 的流体。目前已经证实，可使用促进泵送的各种适当的溶质、使用各种适当的



电极间距和几何形状、或使用各种驱动电极的脉冲式或直流电压来泵送范围广泛的各种溶剂和溶液，如以下进一步所述。

用于下述液体分配系统中的第一组泵 360 和第二组泵 361 的各电极的优选的直径是从大约 25 微米到大约 100 微米，更为优选的是从大约 50 微米到大约 75 微米。优选的是电极从流道顶部突出的深度是流道深度的从大约 5 % 到大约 95 %，更为优选的是流道深度的从大约 25 % 到大约 50 %。通常，作为一种结果，各电极(被定义为可与流体相互作用的一些元件)的长度是从大约 5 微米到大约 95 微米，最好是从大约 25 微米到大约 50 微米。一台泵最好是包括一 α 电极(诸如第一电极 360A 或第二电极 361A)和一 β 电极(诸如第三电极 360B 和第四电极 361B)，它们间隔开来的距离优选从大约 100 微米到大约 2500 微米，更为优选的是从大约 150 微米到大约 1000 微米，或者，在另一实施方案中，从大约 150 微米到大约 250 微米。各电极的间隔应当在它们首次伸进其相关流体流道中去的时候从各电极的中心点量起。在一特别优选的实施方案中，一 γ 电极 366(未画出)与 α 电极 364 和 β 电极 365 中较远者间隔开来的距离优选是从大约 200 微米到 5000 微米，更为优选的是从大约 500 微米到大约 1500 微米，尤为优选的是大约 1000 微米。在另一优选的实施方案中，泵具有两个附加的电极，包括一 γ 电极 366(未画出)和一 δ 电极 367，它们间隔开来的距离优选是从大约 200 微米到大约 5000 微米，更为优选的是从大约 500 微米到大约 1500 微米，尤为优选的是大约 1000 微米。在电极位于具有转弯的流体流道中的情况下，各个距离沿着一条确定流体流道中心线的直线予以量取。在泵送导电率较低的流体的情况下，在 α 电极 364 和 β 电极 365 之间施加电压，而在泵送较高导电率流体的情况下，在 γ 电极 366 与 α 电极 364、 β 电极 365 或 δ 电极 367 之间感应产生电压。后一情况一般适用于习惯上采用 EO 泵送方法所泵送的溶剂，尽管本发明并不局限于任何已经围绕 EHD 或 EO 泵送而创建的理论。没有严格的规则可决定什么电极组合适合于某种给定的溶剂或溶液；取而代之的是，一种适合的组合可以按照在此所述的内容从经验上予以确定。

当泵按直流模式运作时，跨过 α 和 β 电极 364 和 365 所用的电压一般从大约 40V 到大约 2000V，优选的是从大约 50V 到大约 1500V，更为优选的是从大约 100V 到大约 750V，尤为优选的是从大约 200V 到大约 300V。当泵按直流模式运作时，跨过 γ 电极 366 和 α 、 β 或 δ 电极 364、365 或 367

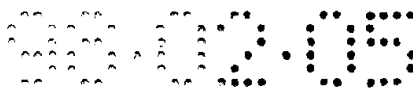


所用的电压从大约 40V 到大约 2000V，优选的是从大约 50V 到 1500V，更为优选的是从大约 100V 到大约 750V，尤为优选的是从大约 200V 到大约 300V。当泵按脉冲式模式运作时，跨过 α 和 β 电极 364 和 365 的电压可以是如上为直流模式所指出的那样，但一般是从大约 50V 到大约 1000V，优选是从约 100V 到约 400V，更优选是从约 200V 到 300V。当泵按脉冲式模式运作时，跨过 γ 电极 366 和 α 、 β 或 δ 电极 364、365 或 367 使用的电压可以是如上为直流模式所指出的那样，但一般是从大约 50V 到大约 1000V，优选的是从大约 100V 到大约 400V，更为优选的是从大约 200V 到 300V。优选的是泵送量对电流的比值能使得对于每 1000 个经过泵 360 或 361 的分子来说，更为优选的是对于每 10000 个经过泵 360 或 361 的分子来说，尤为优选的是对于每 100000 个经过泵 360 或 361 的分子来说，不多于大约一个电子流进邻近于第一组泵 360 或第二组泵 361 的溶液。

据信，如果泵是通过跨过各电极施加脉冲式电压加以控制的，一种电极式内部泵送装置可以最好地整体装在多个泵位置带有流率控制装置并带有比较不太复杂的电子装置的本发明的液体分配系统。图 1 表明脉冲的范例，其中电压的脉冲宽度是 τ_1 和脉冲间隔是 τ_2 。一般， τ_1 在大约 1 μ s 与大约 1ms 之间，最好是在大约 0.1ms 与大约 1ms 之间。一般， τ_2 在大约 0.1 μ s 与大约 10ms 之间，最好是在 1ms 与大约 10ms 之间。脉冲式电压原型据信具有其他一些优点，包括：容易整体装入高密度电子装置(可供几十万台泵嵌置在一晶片大小的装置上)、减少出现在各电极处的电蚀量、减少各电极附近的热对流和使用比较简单的驱动器的能力。脉冲原型也可以采用比图 1 所示的块状图形还要复杂的脉冲波形。

另一种可以应用的作法是采用一般是均匀间隔的许多电极，以及采用一行波原型，它以一种首先开始施加电压于第一和第二电极，然后施加电压于第二和第三电极，再依此类推的定时方式在每一对邻近的电极处诱发电压。这些方法都阐述在 Fuhr 等人在 J. Microelectrical Systems(微型电子系统杂志), 1:141 - 145, 1992 中。据信，行波原型可以诱发促进电场诱发式液流的温度梯度和相应的电导率梯度。这种温度梯度也可以通过结合电极式第一组泵 360 和第二组泵 361 而设置各电热器来予以诱发。

虽然不希望局限于理论问题，但几项理论概念据信在 EHD 泵送力学方面还是起了某种作用。作用在一种介电流体上的各种力据信由下式描述：



$$\vec{F} = q\vec{E} + \vec{P} \cdot \nabla \vec{E} - \frac{1}{2} E^2 \nabla \epsilon + \nabla \left[\frac{1}{2} \rho \frac{\partial \epsilon}{\partial \rho} E^2 \right]$$

其中F是力密度，q是电荷密度，E是施加电场，P是极化矢量， ϵ 是介电常数， ρ 是质量密度。在方程中的各项中，第一和第三项据信在EHD泵送流体方面是最有意义的。第一项(qE)涉及与一空间-充电区域的库伦(Coulomb)互动作用。第三项($1/2E^2\nabla\epsilon$)涉及正比于介电常数梯度的介电力。

在低电场中，亦即电流与电压成线性比例的欧姆区域，受到电场作用的电荷的主要来源据信主要是由来自各添加剂的离子、来自各杂质的离子和由分子在流体中自动离解所形成的离子造成的。在中间电场中，亦即从超出欧姆区域到大约 $2V/\mu m$ ，电荷被认为主要是由流体中的离解和电解过程形成的。在较高电场中，电荷被认为是由在电极上的注入过程确定的，在该过程中电极会发射同种电荷。

对本申请来说，正(+)流动是在负电极方向上的流动，而负(-)流动是在正电极方向上的流动。

在本发明的一项优选的实施方案中，控制器10具有一数据贮存装置并贮存适于泵送许多溶剂的电压和极性的数值。

实验结果表明，液流的各种特性(如流动方向)与溶剂的稳定和溶解从各电极发射或诱发的带电物质的能力极为相关。流动方向据信是由溶剂溶解正离子或是负离子的优选性确定的。这种溶解优选性据信意味着将在一电场中被拖拽的一个较大的溶剂分子壳层，从而在一电场施加于一第一泵360或一第二泵361的各电极时造成流体运动。比如，优选溶解正离子是与液流从正极到负极(即正向)的优选性相关的。某种溶剂的这样一种溶解优选性的程度据信取决于溶剂中的分子接收或献出氢键的能力。在本发明的一个方面中，对于其泵送行为尚未作出特征说明的一些液体，控制器将贮存利用由R.W.Taft及其同事所建立的线性溶解能量关系而估计出来的各初始泵送参数。请参阅Kamlet等人在J.Org.Chem. (有机化学杂志), 48:2877 - 2887, 1983中和Kamlet等人在Prog. Phys. Org. Chem., 13:485, 1991中的文章。这些作者按照以下各种参数对溶剂作了分类： π ，溶剂由于其各种介电特性而稳定一种电荷或双极子的能力； α ，溶剂的氢键给出能力；以及 β ，溶剂的氢键接收能力。这些参数在上面引用的Kamlet等人的著作中更为全面地予以定义。

使用一个圆截面的mm毛细管、以及一对以500微米的间隙垂直地插进

此毛细管深达 500 微米并由一 400V 电场供电的 50 微米棒状的铂电极，测定了几种溶剂的流动方向。

| 溶剂 | 方向 | α | β | π | ϵ | 双极矩 |
|---------------|-----|----------|---------|-------|------------|------|
| 乙醇 | - | 0.83 | 0.77 | .54 | 24.55 | 1.69 |
| 四氢呋喃 | + | 0 | 0.55 | .58 | 7.58 | 1.75 |
| 三氯甲烷 | - | 0.44 | 0 | .58 | 4.806 | 1.01 |
| 丙酮 | + | 0.08 | 0.48 | .71 | 20.7 | 2.69 |
| 甲醇 | - | 0.93 | 0.62 | .6 | 32.7 | 2.87 |
| 2 - 丙醇 | +/- | 0.76 | 0.95 | .48 | 19.92 | 1.66 |
| 乙腈 | + | 0.19 | 0.31 | .75 | 37.5 | 3.92 |
| N - 甲基 - 吡咯烷酮 | + | 0 | 0.77 | .92 | 32.0 | 4.09 |
| 二乙醚 | + | 0 | 0.47 | 0.27 | 4.335 | 1.15 |
| 1,2 - 二氯乙烷 | - | 0 | 0 | 0.81 | 10.36 | 1.2 |
| 二甲基甲酰胺(DMF) | + | 0 | 0.69 | .88 | 36.71 | 3.86 |

据信， α 和 β 值反映了溶剂在电场作用下溶解一种带负电或正电物质的能力， $\alpha - \beta$ 的大小相关于(-)流动，而 $\beta - \alpha$ 的大小相关于(+)流动。按照本发明的一个方面，如果此液体的 α 与 β 值的差别很小但不是零和所使用的一对电极可生成一非对称电场，则一种液体的优选流动方向可以与以上预测的相反，以致对带正电或是带负电的物质的作用力得到增强。一对这样的电极具有一指向预期流动方向的 α 电极 364 和一衬贴所在流道的各边壁的 β 电极 365。此 α 电极 364 最好充分地指向流动方向，以致其方位可确定一条直线，该直线与由 β 电极 365 确定的平面相交。 α 电极 364 末端最好是一尖端或楔形端。这样的一种电极式泵，制作在一 1mm 的毛细管中，已经表明或是当施加于各电极的电压意指一种(-)方向流动时，或是在稍弱的流动情况下当施加于各电极的电压意指一种(+)方向的流动时，都可以在由 α 电极 364 所指的方向上有效地泵送 2 - 丙醇。

在由 α 电极 364 所指的方向上有效地泵送 2 - 丙醇这种非对称的、电极式泵示于图 2A 中。 α 电极 364 在图中从左方指向右方。 β 电极 365 是一环形电极，与毛细管 501 的侧面齐平。使用可从 Tera Analysis, Gramada Hills, CA 购得的 Quich Field 程序，在各电极附近不同点处的电场强度和方向可由在该



点处箭头的大小和方向来表示。从图 2A 可以看出，在 α 电极 364 起到一阴极作用的地方，一种溶解的负离子会受到沿 (+) 方向推动它的强场影响的区域要大于一强场会沿 (-) 方向推动一种溶解的正离子的区域。作用在这些溶解区域上面的这些力的综合作用可以解释为什么非对称电场可以用来与其通常优先流动方向相反地泵送一种液体。因此，非对称电场可以用来确保某一给定的流动方向，这取决于有待泵送的液体的具体情况而定。

为了进行对比，图 2B 示出一具有 α 电极 364 和 β 电极 365 的更为对称的泵附近许多点的电场强度和方向。

一种液体的各泵送参数可以利用置放在具有一电极式泵并向上倾斜一角度的一毛细管中的一段液柱(plug)来加以标定。如果把各个光学装置与此毛细管联接起来以便监测此液柱的位置，则可以测得被向上泵送的液流速度和受重力向下驱动的运动速度。有了这些速度和毛细管的倾角，施加于液体的压力可以计算出来(流体阻力， $R = (8 \cdot \mu \cdot l) / \pi r^4$ ，其中 μ 确定粘度和 $l =$ 流体液柱的长度；压力， $P = RA(V_{up} - V_{down})$ ，其中 $A =$ 横截面积)。泵的效率也可以计算出来($\eta = (q \cdot \rho \cdot Q \cdot N_A) / m \cdot I$ ，其中 $q = e$ 的电荷， $\rho =$ 液体密度， $Q =$ 流率 $= V_{up} \cdot A$ ， $m =$ 流体质量，以及 $I =$ 电流)。这些速度可以或是利用各固定的 LED(发光二极管)和光学检测器或是在一种连续模式中利用一灯光和一硅光二极管位置传感器，诸如可从 UDT Sensors, Inc., Hawthorne, CA 购得的一种 SL 15 或 SC 10 位置传感器，进行液柱前或后界面位置的多个单点观测而予以测定。由于采用后一方法，所以在连接于位置传感器的不同放大器处产生的信号之间的相关关系必须在用于实验之前予以标定。

图 3 示出一标定装置，该装置具有第一光学检测器 401、第二光学检测器 402 和第三光学检测器 403。它们最好都是诸如可从 Opta Technology, Inc., Wheeling, IL 购得的 OTS - 250 光电晶体管这样的光电二极管。相应的第一光源 411、第二光源 412 和第三光源 413 都没有画出来。它们最好都是诸如可从 Radio Shack 购得的 Super Bright LED 这样的 LED。一毛细管 420 位于安装架(mount)430 中。安装架 430 可予以调整而使毛细管 420 以一偏离于水平方向的倾角来取向。第一导线 441 和第二导线 442 可将电压从控制器 10 的电压生成部分 470 传递到电极式泵 460(被安装架 430 遮蔽)。相应于光照检测的各个电信号通过第一数据导线 481、第二数据导线 482 和第三数据导线 483 被传递到控制器 10 的信号处理部分。在运作中，来自第一光学检测器



401、第二光学检测器 402 和第三光学检测器 403 的信号都将在毛细管 420 中一段液柱 11 的界面经过各个检测器(401、402 或 403)的时候显示一过渡点。确定这些过渡的时间可以度量液柱 11 运动速度的大小。

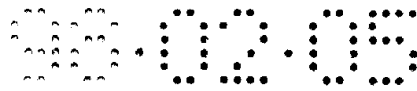
5 图 4 表明一种具有一位置传感器 490 的标定装置, 可根据来自照射位置传感器 490 表面的光源 491 的光线分配而生成各个电信号。光源 491 具有一电源 492。各条把电压传递到泵 460 的导线 440 以简图画出。此电压由控制器 10 通过其脉冲发生器 471 和电压驱动器 472 予以控制。来自位置传感器的电输出经由各导线 484 被传递到控制器 10 的数据采集模块 485。应当认识到, 来自位置传感器的信号可予以标定, 使得可以对它进行处理而确定液柱 10 11 界面的位置。这种信息可以用于计算液柱 11 的运动速度。

在上述 1mm 毛细管中已经确定了许多溶剂的各个泵送参数如下:

| 溶剂 | 流率, Q μ l/sec | 压力, P N/m ² | 电效率 η , 分子数/e ⁻ |
|-------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 丙酮 | 14.56 | 16.33 | 1.9×10^6 |
| 甲醇 | 24.46 | 26.32 | 9.7×10^4 |
| 1 - 丙醇 | 16.39 | 74.89 | 4.2×10^5 |
| 乙醚 | 18.44 | 20.45 | 5.8×10^8 |
| 1, 2 - 二氯乙烷 | 14.24 | 46.55 | 2.9×10^7 |

泵送的另一面是这样一种观察结果, 即那些抵抗以合理场强泵送的流体可以通过添加一种适当的泵送添加剂而使之更易于作电极式泵送。此泵送添加剂最好是可以与抗泵送流体混合的并可以在高压 P、高流率 Q 和良好的电效率 η (即每电子电流泵送的分子数) 的情况下予以泵送。一般, 泵送添加剂是最终混合物的从大约 0.05 % w/w 到大约 10 % w/w, 优选的是从大约 0.1 % w/w 到大约 5 % w/w, 更为优选的是从大约 0.1 % w/w 到大约 1 % w/w。四氯化碳和环己烷不可在 2000V 电压下利用位于上述一毛细管中的电极予以泵送。添加 0.5w/w 丙酮或甲醇作为一种泵送添加剂, 这两种流体都可以在 20 1000V 电压下予以泵送。在某些情况下, 希望通过使某一液体与一种在所需的方向上可以有力地泵送的泵送添加剂混合起来而反转这一液体的优选流动方向。在所有的情况下, 泵送添加剂的选择要根据其泵送特性和其与寻求在液体分配系统中予以实现的各种化学反应或其他过程的兼容性。

本发明的电极式泵可以作为阀门操作以阻止在特定方向上的流动, 通过



操作该泵以抗拒不希望有的流动。为了向电极式泵供电，由比如一移位寄存器、锁存器、门电路和开关装置，诸如一 DMOS 晶体管构成的一个或多个数字驱动器可容许简化的电子装置，以致在每一流道中的液流可以独立地予以控制。最好是，每一数字驱动器连接于多个开关装置，它们各自可以用以控制一单独电极式泵的泵送速率，如图 11 所示。在图 11 中，数据被输入移位寄存器 50。移位寄存器 50 经由一条串联地包括一锁存电路、门电路 56 和高压开关装置 52 的路径连接于多个电极式泵 360 或 361。各锁存电路各自连接于一锁存电路信号入口。各门电路 56 各自连接于一门电路启动入口。各高压开关装置 52 都经由一上牵电阻器连接于一高压源。

5
10 本发明包括利用一电极式泵来运移选自以下物质的溶液构成的组的试剂，这些物质包括氨基酸、被护氨基酸、核苷酸、被护核苷酸、碳化二亚胺、N - 被护氨基酸的活性衍生物和核苷酸的磷酰胺盐(phospho-amidite)衍生物等。碳化二亚胺最好是 C2 至 C12 芳基碳化二亚胺。这些试剂的浓度最好是从大约 0.01M 到大约 0.2M。

15 本发明还提供一种泵送方法，该方法包括利用一电极式泵来运移一种选自由以下物质构成的组的试剂，这些物质包括诸如以氨基取代的 C1 到 C10 烃类的有机胺和诸如以羧基取代的 C1 到 C10 烃类的羧酸等。此试剂最好溶解在一种溶剂中。在另一优选实施方案中，在无试剂存在时，该溶剂不可在 2000V/mm 的电压下使用一种直流供电的电极式泵予以泵送，它更优选不可在 4000V/mm 的电压下使用一直流供电的电极式泵予以泵送。

20 在本申请中说明的其他一些分配系统的特性都可以应用于本实施方案，无论它们是在什么副标题下予以说明的。

B. 水文液体分配系统

25 有效地利用本发明的是一种由许多贮槽和大量反应槽构成的水文液体分配系统，其中出自任一给定贮槽的液体可以系统地引向所有或一主要次组的各反应槽。

30 这样一种液体分配系统 100 示于图 5 - 10。此分配系统由至少三块板构成，一馈通板 300、一分配板 310 和一反应槽板 320(图 5)。馈通板 300 接合于分配板 310。最为重要的是馈通板 300 具有多个可以按照本发明予以制作的



330 的底面上。

图 6 示出一分配板 310 的布局。图 7 示出一分配板 310 的一部分的放大视图，该图可以较好地显示由于图 6 的尺寸比例太小而不能清楚显示出来的某些细节。一般，以实线表示的各个构件将在分配板 310 的顶层制成，而用虚线表示的各个构件则将在分配板 310 的底层制成，例外的是，在图 6 中，各反应槽 350 以实线用各方框表示，尽管这些构件位于较低的平面内。在适当处，各铅直流道把分配板 310 顶部上的各构件与底部上的各构件相连。为方便起见，从图例顶部到底部的轴线称为 NS 轴线，而从右边到左边的轴线称为 EW 轴线。

10 在图 6 顶部是四个第一流体贮槽 200A、200B、200C 和 200D，各自具有一确定的充填液位。这些第一流体贮槽 200A、200B、200C 和 200D 中的每一个具有沿着分配板 310 的大体上整个 EW 轴线伸展的两条第一贮槽延伸段 212。各第一贮槽延伸段 212 的顶板最好是基本上是在与第一充灌液位的同一高度上。在 5 个错列的位置处，即在 A1、B1、C1、D1 和 E1 处，
15 沿着各第一贮槽延伸段 212 的 EW 轴线有四条第一铅直流道 214(未画出)，把各第一贮槽延伸段 212 连接于制成在分配板件 310 的底层上的四条第一水平馈给流道分段 216。在每一错列的位置 A1、B1、C1、D1 或 E1 处，连接于单独的各第一贮槽延伸段 212 的四条邻近的第一水平馈给流道分段 216 沿着一 NS 轴线伸至 10 个位置，即 A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2、
20 H2、I2 和 J2。沿着每一这样的一组四条邻近的水平馈给流道段 216 的行程的每一位置 A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2、I2 或 J2 是邻近于一对反应槽 350 的(未画出)。在这些 A2、B2、C2、D2、E2、F2、G2、H2、I2 和 J2 处，四条邻近的第一水平馈给流道分段 216 经由各分别的第二铅直流道 225(见图 8)分别地连接于制成在分配板 310 顶层上的四条垂直的第一分配流道 222 的每一条上。各第一分配流道 222 的顶板确定了第二充填液位，该液位一般基本上等于第一充填液位的高度。分配流道的充填液位(比如第二充填液位)“基本上”等于所连接贮槽的充填液位(比如第一充填液位)，如果沿铅直方向偏移不超过此流道深度的大约 10%；即使各充填液位沿铅直方向进一步偏移，它们仍然基本上是相同的，如果把此贮槽充填到其充填液位会导致充填所连接的分配流道并使流体滞留在所连接的分配流道中(比如，由于下
25 面参照图 8 进一步所述的各种毛细屏障而造成的滞流)。一连接于水平馈给流
30



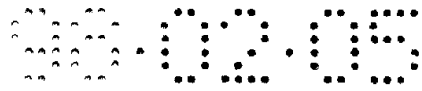
道分段 216 的第一铅直流道 214，本身再连接于一第二铅直流道 225，这种组合构成一第一馈给流道 217(在各图中未指明)。

如果液体在一第一流体贮槽 200 中被保持在某一确定的第一液位上，则在经由各第一馈给流道 217 被保持在连接于该第一流体贮槽 200 的各第一分配流道 222 中将保持相同液位。这种平衡的出现是由于以下的原理，即连通的两部分液体会趋向于同一液位，在这种情况下，由于毛细流动，允许该流道具有这样的尺寸。液体在各第一流体贮槽中被保持确定的液位。在图示的实施方案中，液体通过馈通板 300 上的各流道被送进流体贮槽 200，那些不需要把各流体贮槽充灌到此确定的液位的液体通过泄放口 380 被泄放出去。

5 各第一孔口 381(未示出)制成在馈通板 300 的底层以形成各第一流体贮槽 200 与泄放口 380 之间的液体通道或排放通道。液体一般利用一外设泵 15(未画出)，诸如从 Watson - Marlow, Inc. 购得的型号为 205U 的多流通盒式泵，不断地被送进各第一流体贮槽 200(以及各第二流体贮槽 210 和各第三流体贮槽 200)。另外，一确定的液位可以通过监测各第一流体贮槽 200(或者各第二流体贮槽 210 或者各第三流体贮槽 220)中的液位并在需要保持此确定的液位时只是启动把液体送给一给定流体贮槽的各泵而予以维持。

每组四条毗邻的第一分配流道 222 邻近于沿着 EW 轴线位于各第一分配流道 222 每一侧的两条缓冲流道 218。液体可以通过启动第一分配流道 222 的第一泵 360(在图 7 中由代表一种泵的各电极的两个圆圈点来表示)从任何
20 第一分配流道 222 泵送入相邻的缓冲流道 218。这种泵送可产生推移液体越过隔开第一分配流道 222 与缓冲流道 218 的毛细屏障 370(见图 8)的附加压力。在每一第一分配流道 222、第二分配流道 224 或第三分配流道 226 与邻近的缓冲流道 218 之间和每一缓冲流道 218 与其邻近的第三铅直流道 390(如下所述)之间，存在一种当各泵未被启动时可阻止液体流动的毛细屏障 370。
25 各第二孔口 362(见图 8)制成在馈通板 300 的底层上以形成各第一分配流道 222 与各缓冲流道 218 之间的液体通道或排放通道。液体可以通过使用一第二泵 361(在图 7 中由代表一种泵的各电极的两个圆圈点来表示)从一缓冲流道 218 被泵送到一连接于反应槽板 320 上的一反应槽的第三铅直流道 390。
30 各第三孔口 363(见图 8)，在馈通板 300 或分配板 310 的底层上，用来产生各缓冲流道 218 与各第三铅直流道 390 之间的液体通道或排放通道。

图 8 表明一毛细屏障 370，在此处形成一弯液面 371，位于一容纳液体



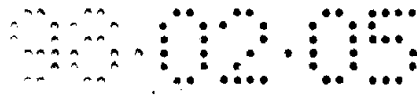
11 的第一分配流道 222 与或是一缓冲流道 218 或是一第三铅直流道 390 的接
合处。形成在第一分配流道 222 向缓冲流道 218 的出口处的弯液面 371 将趋
向于抑制从第一分配流道 222 出来的渗流，诸如可因毛细作用力而造成的渗
流。在一些实施方案中，有一些在缓冲流道 218 或第三铅直流道 390 的顶部
5 处穿过馈通板 300 的出气口(示画出)。

注意，在图 8 中只示出 NS 取向的各水平馈给流道分段 216 的很小的一
剖开部分。一般，这些流道从图示的切取部分向内或向外延伸并连接于处于
向其他各反应槽 350 分配液体的状态的各附加第一分配流道 222。

沿着分配板 310 的右侧是 10 个第二流体贮槽 210，各自具有一沿着一
10 条 EW 轴线伸展的第二贮槽延伸段 240。各第二分配流道 224 形成离开各第
二贮槽延伸段 240 的各“L”延伸段并各自毗邻一单独的缓冲流道 218 设置，
使得离开每一第二贮槽延伸段 240 伸展有 10 条第二分配流道 224。每一第二
分配槽道 224 具有一泵 360，可把液体从一第二分配流道 224 运移到邻近的
缓冲流道 218。在馈通板 300 的底部的各第二孔口 362(未画出)，用来提供各
15 第二分配流道 224 与各缓冲流道 218 之间的一排放通道或液体连通之路。液
体可如上述从各缓冲流道 218 流向各反应槽。位置邻近于每一第二储槽 210
的是一泄放口 380(未画出)，可如上所述发挥作用以保持一确定的第三充填液
位。

如在下面 D 部分中将参照图 9A - 9D 进一步说明的那样，由各第二孔
20 口 362 或第三孔口 363 所产生的各毛细屏障 370 和各排放通道起着一种组合
阀和泵的作用。各毛细屏障 370 可阻止由于毛细作用力而产生的向反应槽的
流动，直至各第一泵 360 或第二泵 361 提供为克服各毛细屏障 370 所需的额
外压力为止。缩窄各溢放通道可增大有利于流动的各种毛细作用力，从而减
低为克服各毛细屏障 370 所需的附加压力的量。使用各毛细屏障 370 可使流
25 动控制由各第一泵 360 或各第二泵 361 予以操纵，这些泵一般则由控制器 10
予以控制。

沿着示于图 6 的分配板的底边设置 10 个第三流体贮槽 220。各水平馈
给流道分段 230 经由各第四铅直流道 227 连接于各第三流体贮槽 220 和各第
三分配流道 226。各第三分配流道 226 具有可经由馈通板 300 上的各孔口
30 362(未画出)把液体推进各邻近的缓冲流道 218 中的各第一泵 360。位置邻近
于每一第三流体贮槽 220 的是一泄放口 380(未画出)，可如上述发挥作用以保



持一确定的第四充填液位。各第三流体贮槽 220 和相连接的各第三分配流道 226 的运作方式与各第一流体贮槽 200 和各第一分配流道 222 的完全一样。本技术领域的普通技术人员会很容易地预见可供替换的各种几何结构，在这种结构中许多单独的第三流体贮槽 220 可以经由许多位置邻近于缓冲流道 218 的第三分配流道 226 与一给定的缓冲流道 218 相互作用。位置邻近于每一第三流体贮槽 220 的是一泄放口 380(未画出)，可如上述发挥作用以保持一确定的第三充填液位。

上面的讨论说明了由一馈通板 300、分配板 310 和反应槽板 320 所构成的分配系统。不过，显然是，在此分配系统里可以方便地装进一些附加的板。比如，在一优选实施方案中，一块中间板 330 永久地接合在分配板 310 的底下并夹置在分配板 310 与反应槽板 320 之间。采用中间板 330 便于在设计各流道和构成分配系统方面具有大得多的灵活性。

C. 控制器

控制器 10 一般是一电子处理器。不过，它也可以是一种由各定时器、开关、螺线管和类似器件组成的较为简单的装置。控制器 10 的重要特点是它控制各第一泵 360 和各第二泵 361 的运作，以及选择地控制各外设泵机 171 的运作。各薄膜晶体管的电路(未画出)可以在液体分配系统上面形成以经由各导线和电极向各池(wells)提供电流，并把它们连接于诸如控制器 10 这样的驱动装置，以便通过这一配置来推移各种液体。一些管脚也可以制成为基底，它们是可通过连接于比如控制器 10 的逻辑电路寻址的。

D. 毛细屏障

毛细屏障在前面已经参照图 8 加以说明。不过各种比前述更要复杂的设计考虑因素，在某些情况下，会影响毛细屏障的设计。在某些情况下，希望缩窄由第二孔口 362 或第三孔口 363 形成的溢放通道以适当地增大对流动的阻抗(亦即，对流动的摩擦阻力)，以便当启动相关的第一泵 360 或第二泵 361 时达到某一适当的流率。这样一种缩窄处理可以通过图 9A 的溢放通道与图 9D 缩窄过的溢放通道的对比而显示出来。这种设计变更可能造成的问题是，一些较窄的流道可增大各种毛细作用力，从而限制流道断路器的效能。

因此，在一项优选的实施方案中，一流道断路器还包括一或多条方向向上的锐边 369，如图 9B 和 9C 所示。更为优选的是，一流道断路器包括两条或多条方向向上的锐边 369。在图 9B 中，孔口 362 的部分 362A 较深地切入



第一板 300 以产生一个用于方向向上的各锐边 369 发挥作用的开敞空间。

E. 板、流道、贮槽和反应槽的制作

本发明的液体分配系统可以制成一种支承材料，它是或者可以制成对被寻求用于将在此装置中进行的各种化学过程中的一些化学物质是具有抗力的。对于所有上述的实施方案，优选的支承材料将是这样的材料，即本身已经证明易于经受能够制成横截面各尺寸在大约 50 微米与大约 250 微米之间的流道的显微制作方法的材料，诸如玻璃、熔融的氧化硅、石英、硅晶片或适宜的塑料。玻璃、石英、硅和塑料支承材料最好是用一种适宜的处理试剂，诸如氯甲基硅烷或二氯二甲基硅烷，予以表面处理，这样可以使材料上的活性部位达到最少，包括那些结合于诸如蛋白质或核酸的一些生物分子的活性部位。如早先所讨论过的，膨胀阀式液体分配系统最好是由塑料制成。在一些要求比较密集填装的电子装置的实施方案中，一种诸如适宜的玻璃这样的非导电支承材料是优选的。可从 Corning Glass Co., Corning, NY 购得的 Corning 211 硼硅酸盐玻璃、Corning 7740 硼硅酸盐玻璃都在优选的玻璃之列。

本发明的液体分配系统最好是由在上面制有各流道、各贮槽和各反应槽的独立的板制成，而这些板后来接合起来以构成此液体分配系统。本发明的这一方面是就水文液体分配系统而作详细说明的。最好是，反应槽板，比如反应槽板 320，是底板并且正反两面可用地接合于一叠中的下一板。构成此分配系统的其他各板，最好是包括两至三块板，最好是永久地接合起来。这一接合体可以比如使用粘接剂，诸如玻璃-玻璃热粘合，来予以实现。

永久接合这些板的一种优选的方法是，首先以一层一般厚度在大约 50 微米与大约 500 微米之间，更为优选的是在大约 75 微米与大约 125 微米之间的玻璃釉料来涂敷板。以上厚度出于这样的考虑，即相当数量的流道结构将制成在此釉层中。不然的话，釉料一般具有的厚度在大约 1 微米与大约 100 微米之间，更为优选的是在大约 10 微米与大约 25 微米之间。这些方法最好是用于接合各玻璃板。一些适宜的釉料可从 Ferro Corp., Cincinnati, OH. 购得。加釉的板经过处理以形成各流道、各贮槽或各反应槽，如下所述。加釉的板压放在最好是不加釉的另一板上，而两块板加热到大约是釉料软化温度的或更高的温度，但是低于各板无釉料部分的软化温度。

永久接合各玻璃板的另一优选方法采用一种电场辅助的热粘合过程。目

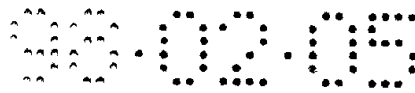


前已经发现，如果在有待粘合的各板之间夹置一种电场辅助的粘合材料，虽然玻璃导电率很低，仍可以采用电场辅助热粘合来密封玻璃与玻璃。

5 在一块玻璃板的顶面或底面施加一层一种电场辅助粘合材料。优选的是，此电场辅助粘合材料层具有的厚度在大约 50nm 与大约 1000nm 之间，更为优选的是在大约 150nm 与大约 500nm 之间。电场辅助粘合材料可以是一种能够按照在此所述的方法粘合各玻璃板的材料。优选的是，电场辅助粘合材料是硅或硅石。更为优选的是，电场辅助粘合材料是硅。

10 电场辅助粘合材料可以下述方式涂敷在一块板上，例如通过化学蒸气沉积法或通过一种溅射法，在这一方法中，当一阴极用出自一种稀有气体放电的正离子轰击时，表面分子从此阴极发射出来，而这些表面分子撞击在并粘合一附近的基底上。按照本发明，在预期可生成一个二氧化硅外表面层(例如 20Å 厚的一层)的条件下将厚度在大约 150nm 与大约 500nm 之间的硅层粘合一于玻璃板上，尽管认为在没有这层时该密封方法仍然有效。如果需要的话，可以采用如下所述的方法对涂敷过的板加以处理，以形成各流道、各贮槽或
15 各反应槽。另外，也可以在用电场辅助粘合材料涂敷之前对板做这样的处理。涂敷过的板然后压放在最好是未作涂敷的另一板上，并置放在一诸如示于图 10 中那样的电场辅助粘合装置 700 中。此电场辅助粘合装置 700 还具有一加热器 710，诸如一加热板。电场辅助粘合装置 700 还具有一电极 720 和一地线 730，使得可以将一电压加在第一板 740 和已经涂有一硅层 760 的第二板
20 750 之间。一般，电场辅助粘合处理是在常压下进行的。

25 在将一合适的电场加在板之间以便有效地加速粘结过程时，这些板达到一有效的温度。虽然不希望拘泥于理论，但认为被用于第一玻璃板 740 的阴极和由于高温引起的较大的离子(例如钠离子)的换位迁移率的综合作用致使在第一玻璃板 740 的与其上加有阴极的一面相对的那一表面上离子缺乏。据
30 信离子缺乏导致在第一玻璃基底 740 的底部表面上产生电荷，这关系到对第二基底 750 的强烈的局部静电吸引。显然，这一过程会在各基底之间造成强固的粘合，而且据信，这是由于在第一玻璃基底 740 的二氧化硅与涂敷在第二玻璃基底 750 上面的硅之间形成化学键之故。优选的是，温度从大约 200℃ 提高到大约 600℃，更为优选的是，从大约 300℃ 到大约 450℃。在这过程期间，电压一般是从大约 200V 到大约 2500V，最好是从大约 500V 到大约 1500V，这样的电压被加在第一玻璃板 740 和第二玻璃板 750 之间。所加



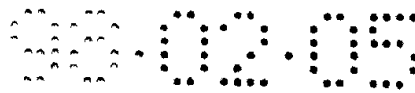
的最适合的电压随各玻璃板的厚度变化。此电压可拉拽第一玻璃板 740 和第二玻璃板 750，包括施用于两板之一上的硅层 760，使之密切接触。一般，在几分钟到大约一小时内会达到气密密封，取决于各玻璃板的各平面尺寸。达到适当密封所需要的时间，在其中随各板的平滑度、电场强度、温度和各板的尺寸而变化。各板之间的粘合一般是肉眼可见的，因为这种随着各板之间界面的消失和在当一名观察者透过两块板的较薄尺寸观看时可以看到的粘合区域处形成灰色。

上述方法可以用于同时把一玻璃基底粘合于另一玻璃基底和一第三玻璃基底。

普通技术人员会认识到，既然一块加热板被认为可以用于热助粘合加热，那么其他各种加热装置，包括炉具，也可使用。还会认识到，有可能时，希望要使有待粘合的各基底的热胀系数匹配起来。

流体分配系统的各贮槽、各反应槽、各水平流道和其他各结构可以用以下的方法制成。一块板，比如将要构成馈通板 300、分配板 310、反应槽板 320 或中间板 330 中的一块，在两面上依次比如通过气化或化学蒸气沉积 (CVD) 作用以已知方式首先涂敷一大约厚 500\AA 的薄薄的铬层，其次涂敷一厚大约 2000\AA 的金膜，以保护板不受随后的各种浸蚀剂的作用。旋转涂敷 2 微米厚的一层光刻胶，(例如 Hoechst - Celanese Corp., Bridgewater, NJ 的 Dynakem EPA)，再使光刻胶曝光，曝光或者使用掩模，或者使用正方形或矩形图形片使用可购自 MRS Technology, Inc., Acton, MA 的 MRS 4500 panel stepper 最为安全。在显影形成光刻胶层上的各孔口之后，烘烤光刻胶以去除溶剂，使用一种溶在 25ml 水中的 4g 碘化钾和 1g 碘(I_2)的标准浸蚀剂蚀除各孔口中的金层。随后单独使用一种酸性铬蚀刻剂蚀刻下面的铬层，诸如 KTI Chemicals, Inc., Sunnyvale, CA 的 KTI Chrome Etch。板然后以 14:20:66 的体积比例在一 HF - HNO_3 - H_2O 的超声浴器中予以浸蚀。在一超声浴器中使用这种浸蚀剂为各种不同的结构制作铅直侧壁。浸蚀作业一直继续到获得所需的浸蚀深度。各铅直流道一般由激光烧蚀制成。

各项分配系统实施方案的各种不同的水平流道一般具有大约 50 微米到大约 250 微米的深度，优选的是从大约 50 微米到大约 100 微米，更为优选的是从 50 微米到大约 80 微米。在另一实施方案中，优选的深度从大约 150 微米到大约 400 微米。各水平流道的宽度和各铅直流道的直径一般从大约 50

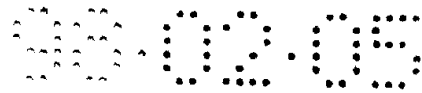


微米到大约 200 微米，优选的是从大约 100 微米到大约 200 微米，更为优选的是从大约 120 微米到大约 150 微米。

F. 电极式泵的制作

在许多实施方案中，本发明的液体分配系统需要制成大量电极用于通过
5 该液体分配系统泵送液体。这些电极一般制作在液体分配系统的顶部玻璃板上。一般每对电极间隔较近(比如 50 到 250 微米间距)，制作的电极其直径较为优选为大约 25 微米到大约 150 微米，更为优选为大约 50 微米到大约 75 微米。在一些优选实施方案中，液体分配系统具有 10000 个反应槽 350，每一反应槽 350 具有 6 - 10 相联接的电极式泵。因而，一液体分配系统需要大约
10 200000 到大约 300000 个电极。使用成批生产技术来生产这些结构需要按并联方式而不是串联方式形成电极。一种优选的电极的方法包括在板(例如馈通板 300)上形成电极从中伸出的孔；用一种金属厚膜油墨(亦即一种所谓的“过渡油墨”，是一种液态物质，可在一给定温度下烧结成块，一旦冷却到烧结温度以下，此块即是一种导电固体)充填孔眼；以及随后焙烧板和充填的油墨以便把油墨转变为一种也可密封孔眼而阻止流体泄漏的良好导体。此方法
15 还可以形成各电极穿过板而伸出的各部分，在一面上，提供将要伸进各流体道中的各液体里去的各电极，而在另一面上，提供用于连接各电气控制装置
的各触点。

比如，可以一种激发物激光在 500 微米厚的硼硅酸盐玻璃板上钻出各孔
20 眼。具有直径为 50 与 150 微米之间的各孔眼随后使用一种工业用喷射“过渡充填”(Via-fill)机(Pacific Trinetics Model # VF - 1000, San Marcos, CA)来充填厚膜油墨。已经出乎意料地发现，只有精选的过渡油墨组成才能充分地起到作用以充填这种高纵横尺寸比的孔眼，以致经过焙烧的油墨可附着于各孔眼的侧面，在焙烧过程中不会开裂，而且可密封各孔眼而不使流体流过。对于如此通过各高纵横尺寸比孔眼制成密封的、导电通路的一项重要参数是，
25 选定具有足够精细尺寸的用于过渡油墨的各种金属粉末与玻璃粉末成分。一种适宜的组成采用：12 - 507 金粉(Technic Inc., Woonsocket, RI), 89.3 % w/w；F - 92 玻璃(O. Hommet Co., Carnegie, PA), 5.7 % w/w；在 TexanolTM(2, 2, 4 - 三甲基 - 1, 3 - 戊二醇的一异丁酸酯, Eastman Chemical Products, Kingsport, TN)中的 15 % w/v 的乙基纤维素 N - 300(N - 300, Aqualon, Wilmington, DE), 2.4% w/w；在 Terpeneol T - 318(混合的叔萜醇,
30



Hercules Inc., Wilmington, DE)中的 15 % w/v 的 Elvacite 2045TM(聚异丁烯酸异丁酯), 2.1% w/w; 以及 Duomeen TDOTM(N - 牛脂烷基三甲基二胺油酸酯, Akzo Chemicals, Chicago, IL), 0.5 % w/w。Technic, Inc. 出产的金粉的平均颗粒直径为 0.9 微米。另一适宜的组成采用: 银粉 Q 级粉末 (Metz, South Plainfield, NJ), 80.8 % w/w; F - 92 玻璃 (O. Hommel Co., Carnegie, PA), 5.2 % w/w; VC - 1 树脂 (37 % w/w Terpeneol T - 318, 55.5 % 丁基卡必醇, 7.5 % w/w 乙基纤维素 N - 300, Aqualon, Wilmington, DE), 3.7 % w/w; 在 TexnolTM 中的 15 % w/v 的乙素纤维素 N - 300, 4.0% w/w; Terpeneol T - 318 中的 15 % w/v 的 Elvacite 2045TM(多异丁基甲基丙烯酸酯), 4.1% w/w; Duomeen TDOTM, 0.6 % w/w; 以及 Terpeneol, 1.6 % w/w。这些组成需要 550 °C 下焙烧以制成高纵横尺寸比的导电通道。

当玻璃或金属粉末的尺寸增大时, 往往可以通过减少过渡油墨中有机物的多少而依然获得良好的充填特性(无开裂、良好的液体密封、良好地附着于孔眼侧面)。

15 用来把过渡油墨塞进一板上各个孔眼的装置一般包括一金属模板, 带有一些对应于板上各孔口的孔口。过渡油墨施用在放在板上的模板上方, 而一气泡装置用来加压油墨, 迫使油墨充填各孔眼。充填之后, 移走带有已经充填油墨的孔眼的各板以便进一步处理, 如下所述。

20 在焙烧之前, 许多有机组分通过比如把已经充填油墨的板置放在一炉具(比如在 100 °C 下)中一到五分钟而被汽化掉了。优选的是, 焙烧在从大约 450 °C 到大约 700 °C 的温度下进行, 更为优选的是从大约 500 °C 起。

| 试剂 | 流动方向* |
|---|-----------------------------------|
| 4 - (氯丙基)吗啉 | + |
| 9 - 芴甲醇 | + |
| 对 - 硝基苯甲醇 | + |
| 对 - (甲基硫代)苯甲醇 | + |
| 邻 - 氨基苯甲醇 | + |
| 2 - 甲氧基苯甲醇 | + |
| 2 - (三氟甲基)苯甲醇 | + |
| 2 - 氨基 - 3 - 苯基 - 1 - 丙醇 | + P |
| 二乙基偶氮二羧化物 | - P |
| 4 - 二甲基氨基吡啶 | + P |
| 吡啶 | + |
| 偶氮苯 | + |
| 3,4 - 二羟基苯甲酸 | - P |
| 4 - 甲基吗啉 N - 氧化物 | + |
| 3 - 氰基苯甲酸 | 无流动 |
| 4 - 硝基苯乙酸 | 在 0.1M 无流动, 流动发生在低浓度(0.01 - 0.1M) |
| 2 - (1H - 苯并三唑 - 1 - 基) - 1, 1, 3,3 - 四甲基六氟硫酸uronium (HBTU) | 在 0.1M 无流动, 流动发生在低浓度(0.01 - 0.1M) |
| 2,3 - 二氯 - 5,6 - 二氰基 - 1,4 - 苯醌 | + 弱 |
| 四丙基过钨酸铵 | 无流动 |
| 1 - 氧代 - 2,2,6,6 - 四甲基哌啶鎓氯化物 | 无流动 |
| 5 - 苯并咪唑羧酸 | N.D. ^o |
| 4 - (氯甲基)苯甲酸 | N.D. |
| 4 - (氯甲基)苯甲酸 | N.D. |
| N,N - 二异丙基乙胺 | N.D. |
| 异丁胺 | N.D. |
| 谷光甘肽(SH) | N.D. |

* 后随一个“P”的这些方向指示符(“+”或“-”)表示, 流动曾是使用

按照图 1 的一脉冲式电压程序取得的, 其中 $\tau_1 = 0.1 - 1\text{ms}$ 和 $\tau_2 = 3.0 - 10\text{ms}$ 。

δ “N.D.”, 在此表和以下各表中, 表示溶质不可与溶剂混合或者肉眼观察认为它是已经离解了的。

5 在 DCM 中的以下各种溶液, 除非特别指出, 是在 0.1M 的情况下作过测试的。

| 试剂 | 流动方向 |
|---|------|
| 烯丙胺 | - |
| 丁胺 | - |
| 环己胺 | - |
| 1-(3-氨基)咪唑 | - |
| 二乙基偶氮二羧化物 | - |
| TP 钚 | - |
| 异丁胺 | - |
| 异戊胺 | - |
| 丙胺 | - |
| 1-(3-氨基)咪唑 | - |
| 对-羧基苯磺酰胺 | N.D. |
| 六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基uronium 鎓(HBTV) | N.D. |

* 后随“P”的这些方向指示符(“+”或“-”表示, 流动曾是使用按照图 1 的一脉冲式电压程序取得的, 其中 $\tau_1 = 0.1 - 1\text{ms}$ 和 $\tau_2 = 3.0 - 10\text{ms}$ 。

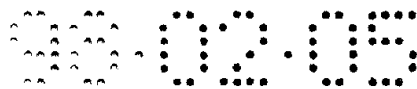
在甲醇中的以下各种溶液全在 0.1M 情况下作过测试。

| 试剂 | 流动方向* |
|---|-------|
| 4 - 氟苯乙酸 | - |
| 9 - 芴甲醇 | - |
| 对-(甲基硫代)苄甲醇 | - |
| (R)仲-苯乙醇 | - |
| 3 - 氟基苯甲酸 | 无流动 |
| 4 - 硝基苯乙酸 | -弱 |
| 烯丙胺 | 无流动 |
| 2 - 氨基乙醇 | 无流动 |
| 六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)1,1,3,3-四甲基uronium (HBTU) | N.D. |
| 异丁胺 | N.D. |
| 异戊胺 | N.D. |

* 后随一个“P”的这些方向指示符(“+”或“-”)表示, 流动曾是使用按照图 1 的一脉动式电压程序取得的, 其中 $\tau_1 = 0.1 - 1\text{ms}$ 和 $\tau_2 = 3.0 - 10\text{ms}$ 。

5 实施例 1 - 一种基于电极泵的优选流动系统

曾经在 2 英寸 × 2 英寸 × 20 密耳(mil)的各 211 Corning 玻璃(Corning Glass Co., Corning, NY)平板上制作了一种流道系统以确认各种液体可以通过控制施加于某些电极式泵的电压而切换到一条所需的流动通路。如图 12A 和 12B 所示, 第一流道 804(长 2600 μm , 宽 150 μm , 深 100 μm)、第二流道 805(长 550 μm , 宽 100 μm , 深 100 μm)、第三流道 806(长 800 μm , 宽 275 μm , 深 100 μm)、第四流道 807(长 200 μm , 宽 100 μm , 深 100 μm)、第五流道 808(长 550 μm , 宽 100 μm , 深 100 μm)和第六流道 809(长 2600 μm , 宽 150 μm , 深 100 μm)制作在流道板 810(未画出)上。在流道板 810 上还制作了第一池 800A、第二池 800B 和第三池 800C, 由各流道连
10 通。一电板 820 覆盖并通过电场辅助的热粘合而密封于流道板 810。电板 820 具有通向第一池 800A 和第二池 800B 的各孔口(未画出)。第三池 800C 包括
15 一中心泄放口 855。电板 820 还具有各个铂电极, 通过插入 25 μm 的线材



制成。这些电极包括第一铂电极 801A、第二铂电极 801B、第三铂电极 801C、第四铂电极 802A、第五铂电极 802B、第六铂电极 802C，以及两个包括 γ 电极式泵 803 的电极。第一铂电极 801A、第二铂电极 801B 和第三铂电极 801C 组成 α 电极式泵 801，而第四铂电极 802A、第五铂电极 802B 和第六铂电极 802C 组成 β 电极式泵 802。

图 12A 表明甲醇从第一池 800A 流向第二池 800B，而绕过第三池 800C。这是通过施加电压 160V 于 α 电极式泵 801 而完成的。图 12B 表明甲醇从第二池 800B 流向第三池 800C，而绕过第一池 800A。这是通过施加电压 200V 于 β 电极式泵 802、100V 于 γ 电极式泵 803 和 120V 于 α 电极式泵 801 而完成的，这里，在 β 和 γ 电极式泵 802 和 803 处的极性促使液流进入第三池 800C，而在 α 电极式泵 801 处的极性促使液流离开第一池 800A。

实施例 2 - 通过各毛细屏障的电极式泵送

图 13 表明一原型液体分配系统，按照水文液体分配系统制作而成。此分配系统是由三块 Corning Glass, Inc., Corning, NY 的 Corning7740 硼硅酸盐玻璃板制成的，这些板成为顶部板 910、中间板 920 和底部板 930。中间板 920 的顶部如上所述涂敷硅。在板 910 的顶部，用激光钻孔做出第一孔眼 901A、第二孔眼 901B、第三孔眼 902A、第四孔眼 902B、第五孔眼 903A、第六孔眼 903B、第七孔眼 904A 和第八孔眼 904B，这些孔眼各自具有的直径为 $75 \mu\text{m}$ 。第一和第二孔眼 901A 和 901B 用以构成第一型电极式泵 961。第三和第四孔眼 902A 和 902B 用以构成第二原型电极式泵 962。第五和第六孔眼 903A 和 903B 用以构成第三原型电极式泵 963。第七和第八孔眼 904A 和 904B 用以构成第四型原型电极式泵 964。在每一第一至第四原型电极式泵 961 - 964 中的各电极间隔 $200 \mu\text{m}$ 。通过浸蚀， α 孔口 905、 β 孔口 906 和 γ 孔口 907 制成在顶部板 910 的底面。通过激光钻孔，各自直径为 $150 \mu\text{m}$ 的第九孔眼 908 和第十孔眼 909 穿过上部板 910 制成。

在中间板 920 上制成了第一原型流道(由分段 911A - 911D 组成)和第二原型流道(由分段 912A - 912D 组成)。第一和第二原型流道 911 和 912 具有的深度为 $80 \mu\text{m}$ 和宽度为 $150 \mu\text{m}$ 。这两条原型流道 911 和 912 的入口分别由第九孔眼 908 和第十孔眼 909 形成。第一反应槽进出孔眼 913 和第二反应槽进出孔眼 914，各自的直径为 $150 \mu\text{m}$ ，是用激光钻穿中间板 920 而成的。在中间板 920 的底面上制有一 δ 孔口 915，此 δ 孔口 915 把反应槽 950

连通于第一和第二原型泄放孔眼 921 和 922。

在底部板 930 上，反应槽 950 通过浸蚀制成。第一原型泄放孔眼 921 和第二原型泄放孔眼 922 是用激光钻穿底部板 920 而成的。顶部板 910 和中间板 920 通过电场辅助热粘合被粘合在一起。

- 5 当甲醇被送进第一原型流道 911 时，此液体由于在 α 孔口 905 处的结构所形成的毛细屏障而被制止流进反应槽进出孔眼 913。相应地，在 α 孔口 906 处的结构所形成的毛细屏障阻止了甲醇流进反应槽进出孔眼 914。通过二者中的任一路线流进反应槽进出孔眼 913 或 914 都可能通过启动各适当的泵而予以触发。比如，为了泵送甲醇通过第一原型流道 911，第一原型电极式泵
- 10 901 和第二原型电极式泵 902 通过施加 200V 而偏置(biased)。观察通过原型流道 911 的流动。



说明书附图

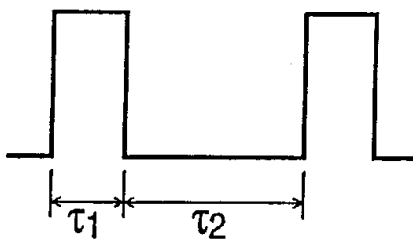


图 1

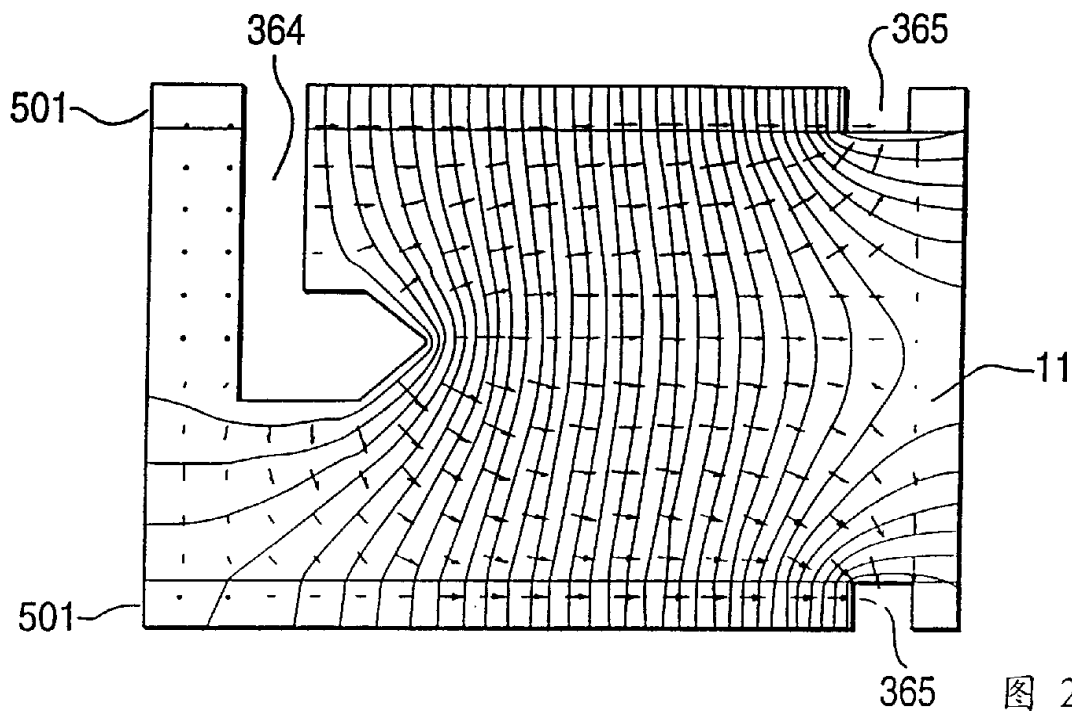


图 2A

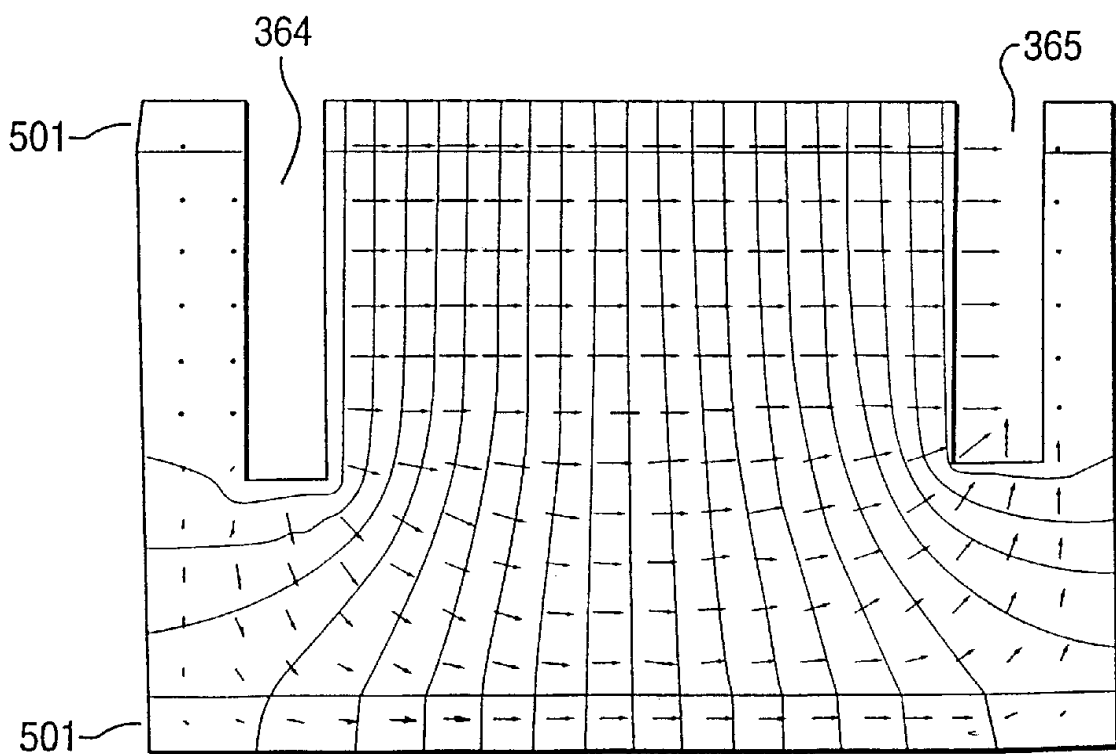


图 2B

www.patent.com

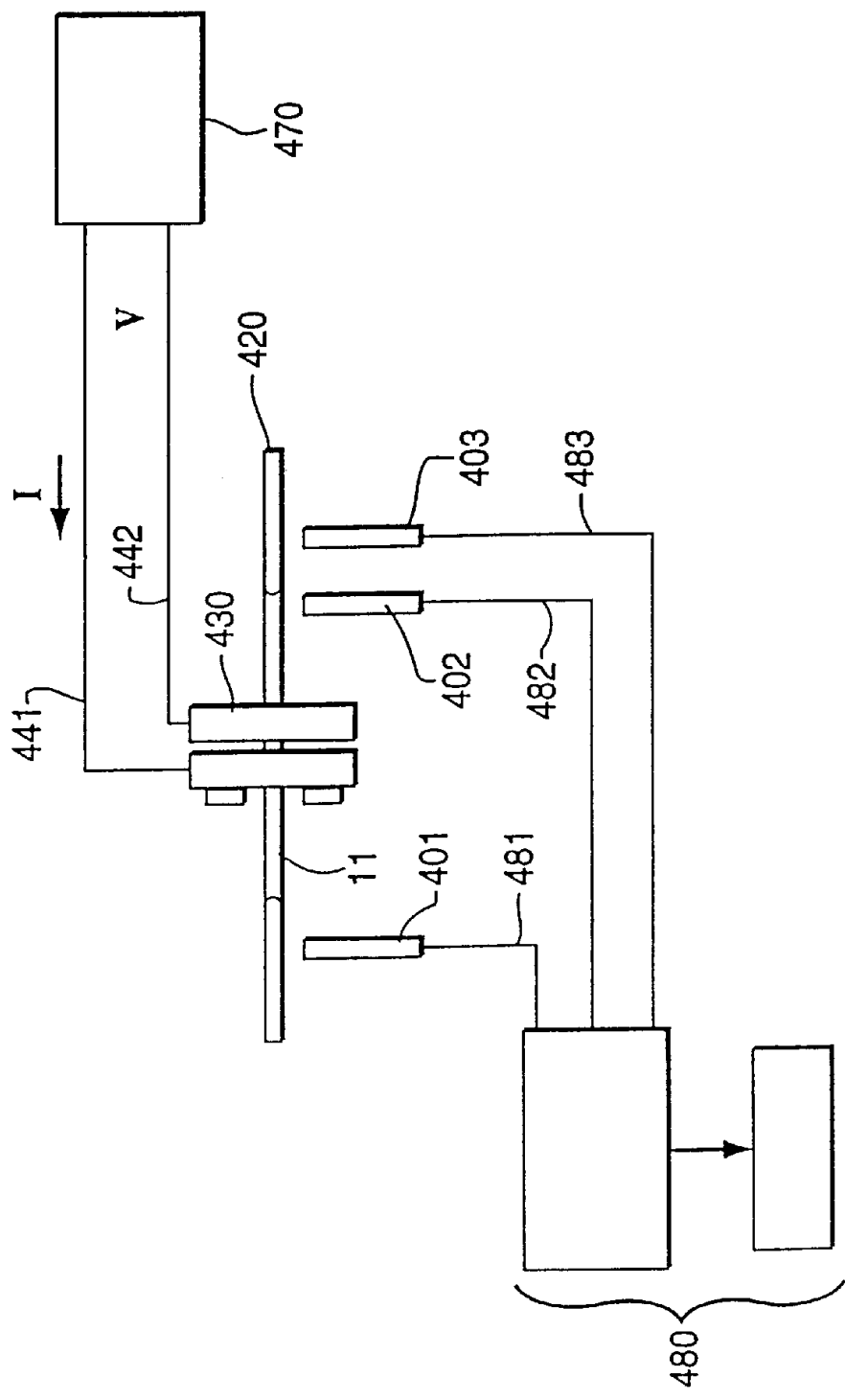


图 3

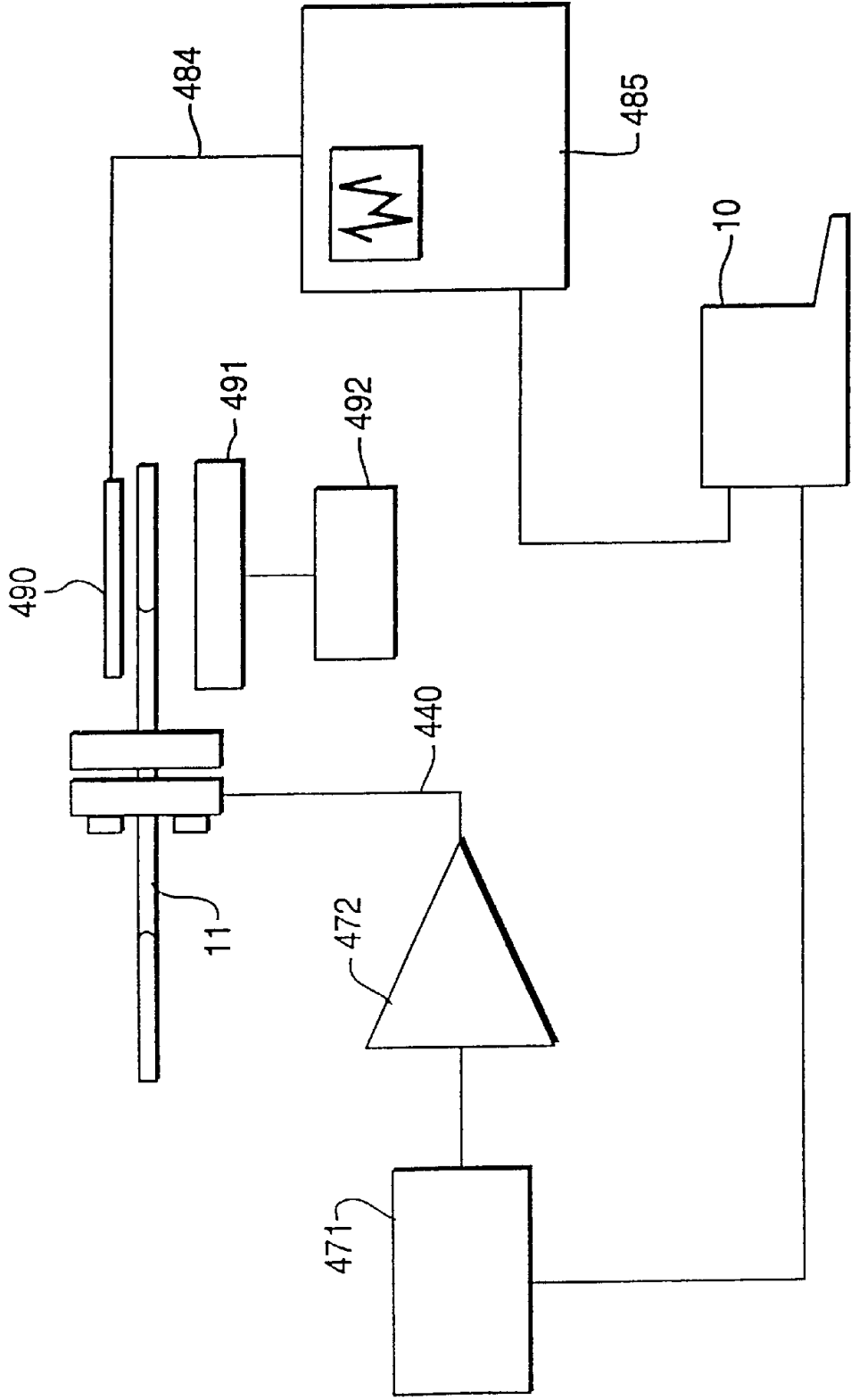


图 4

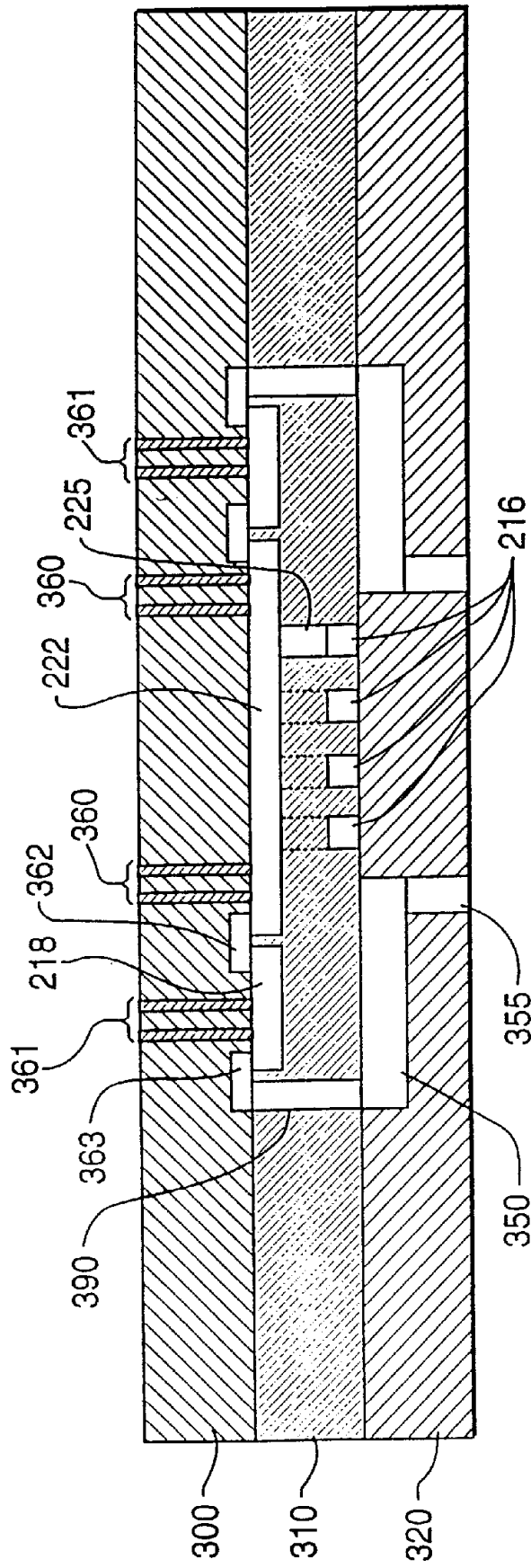


图 5

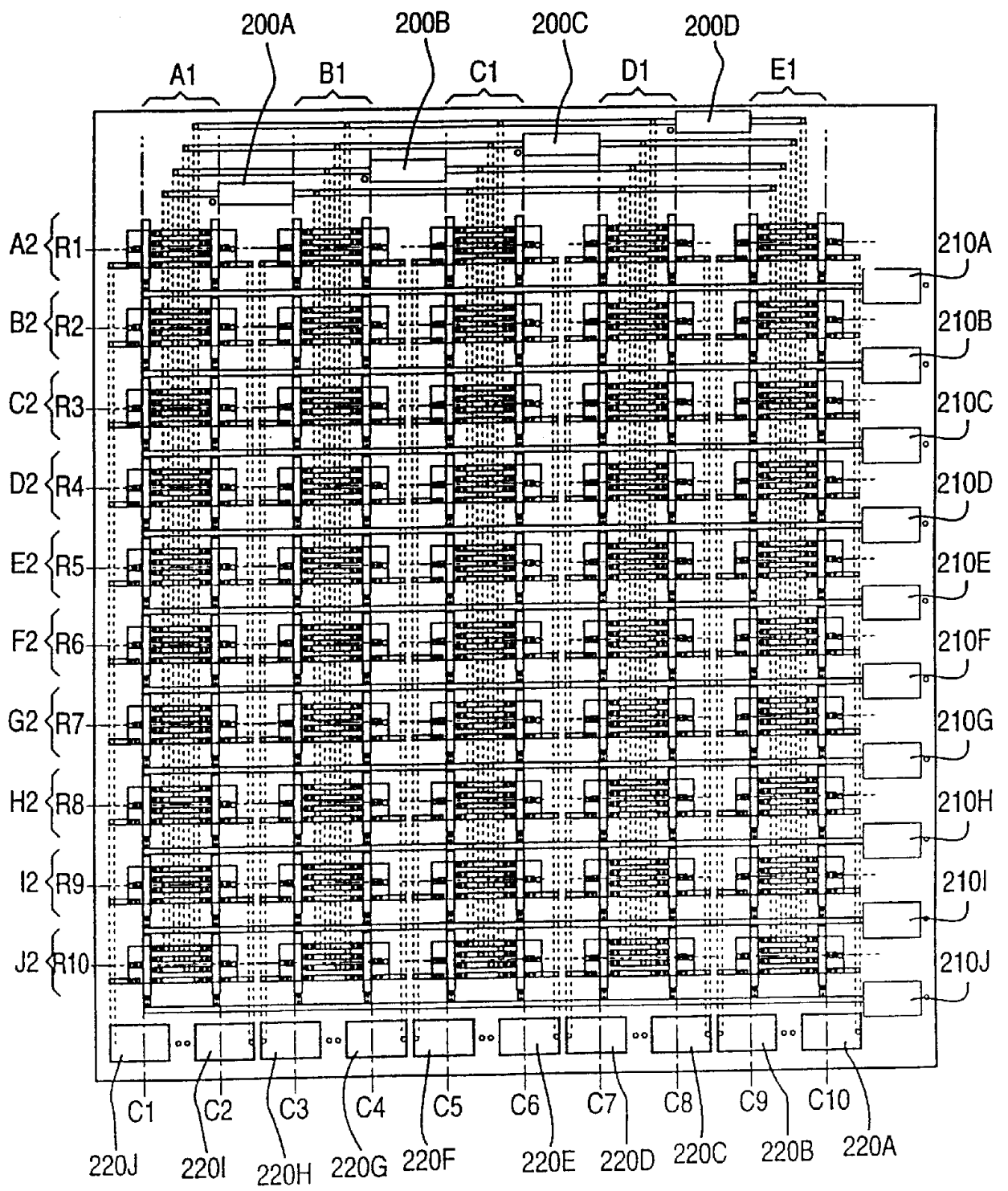


图 6

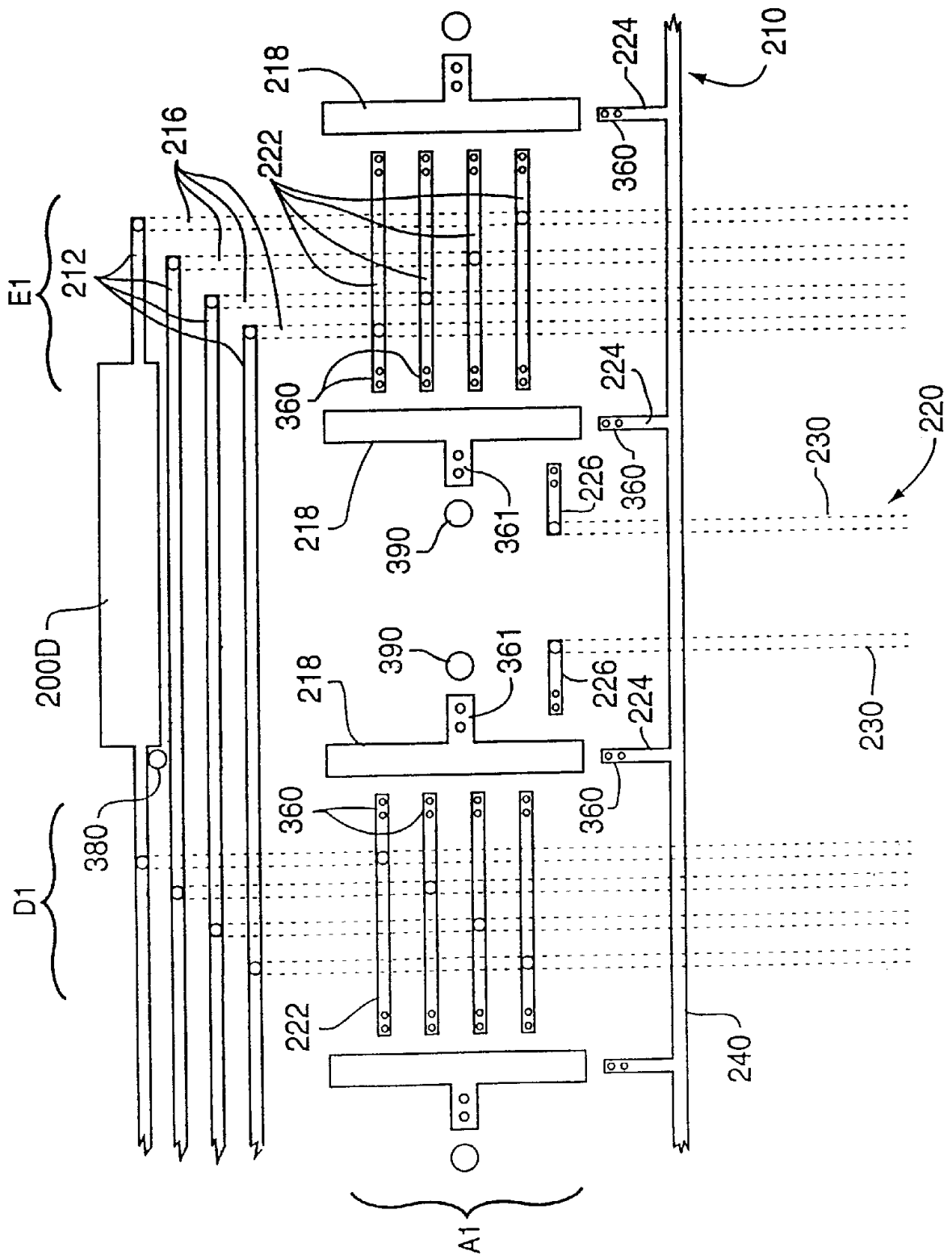


图 7

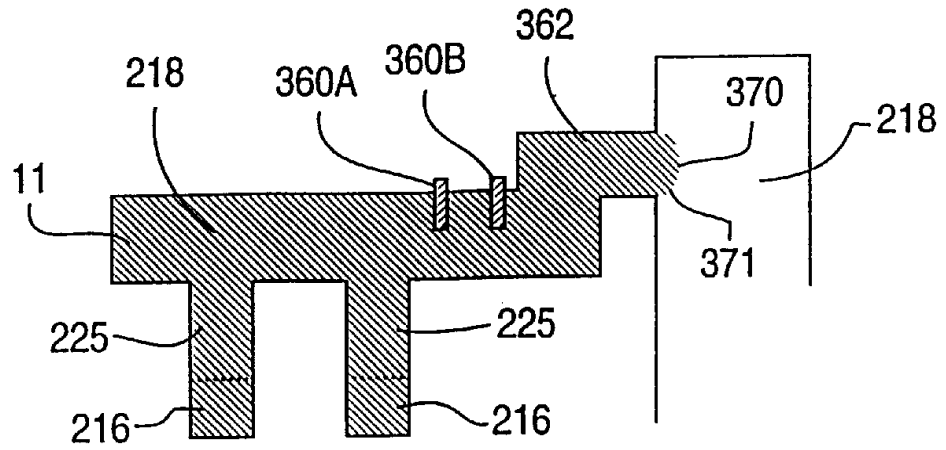


图 8

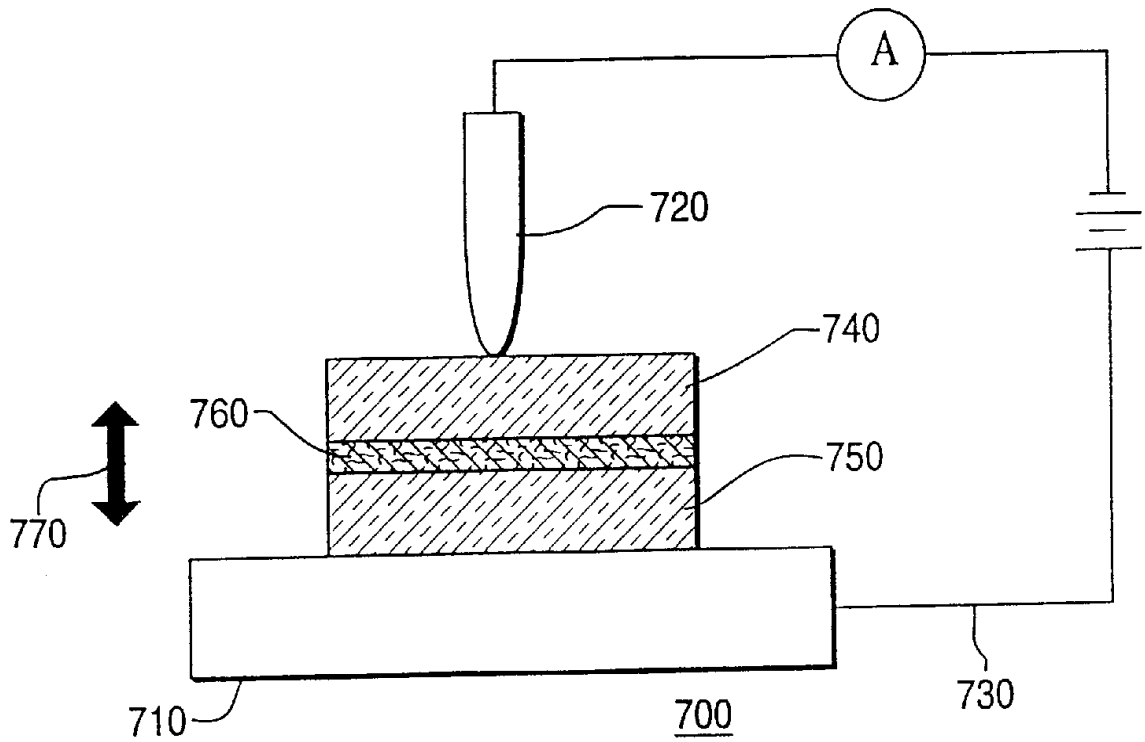


图 10

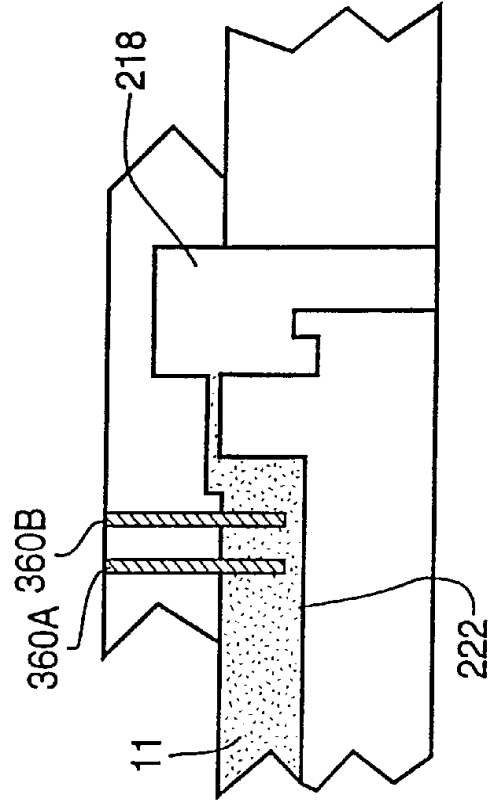


图 9D

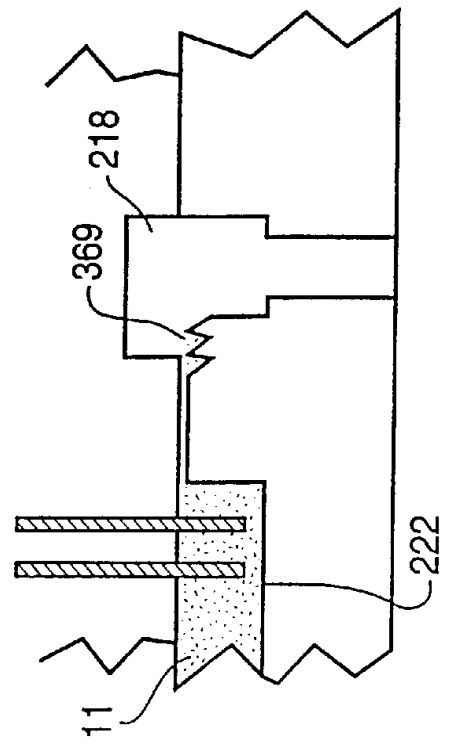


图 9C

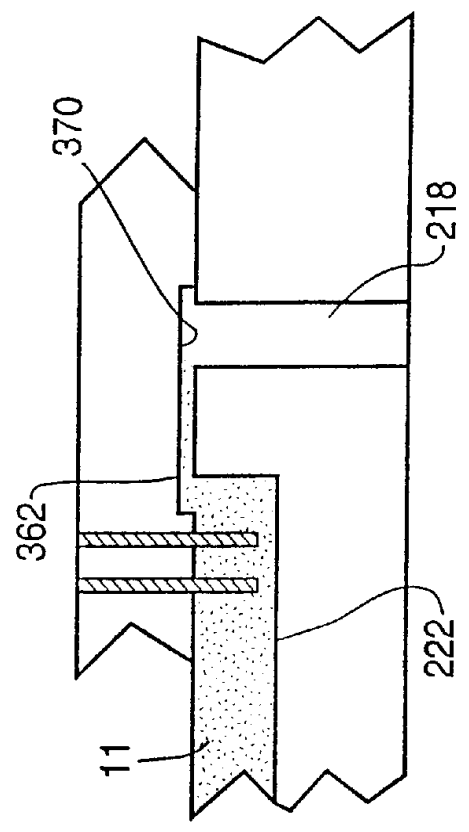


图 9A

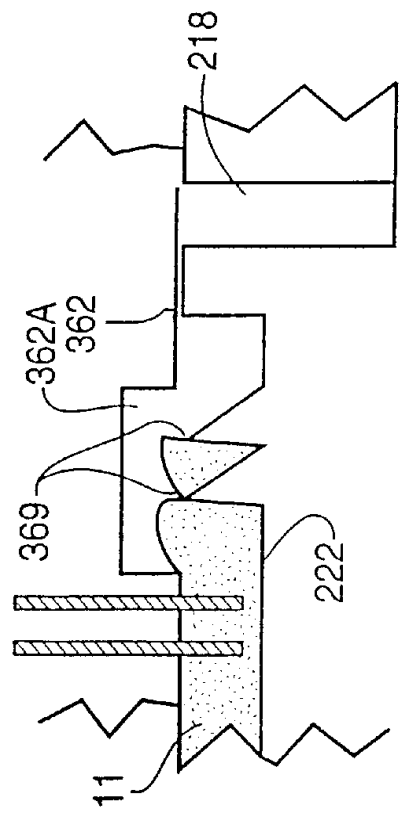


图 9B

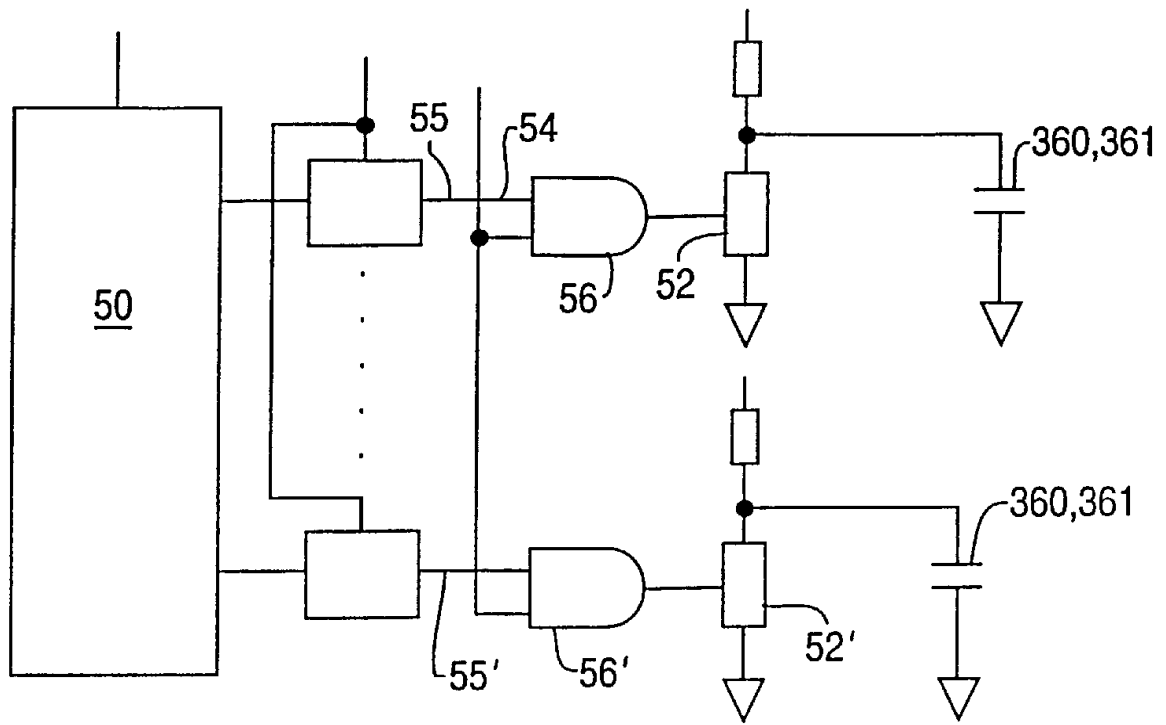


图 11

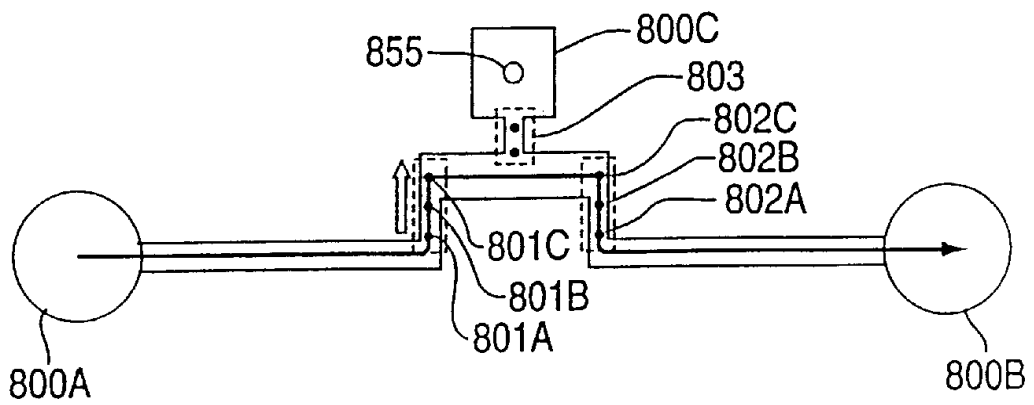


图 12A

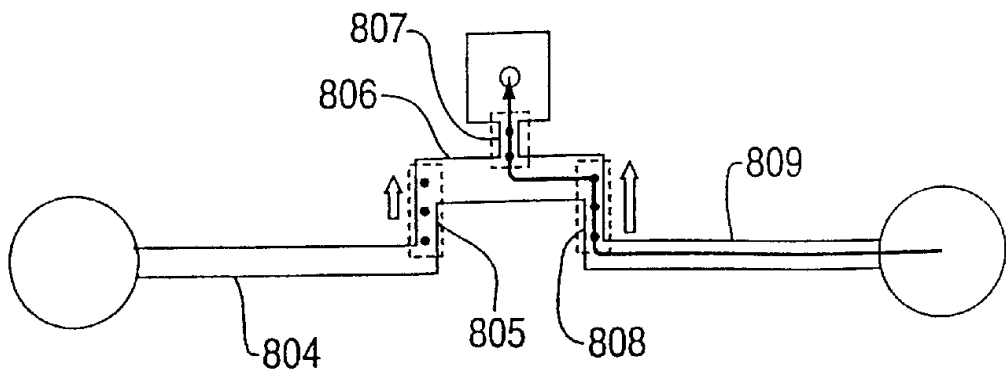


图 12B

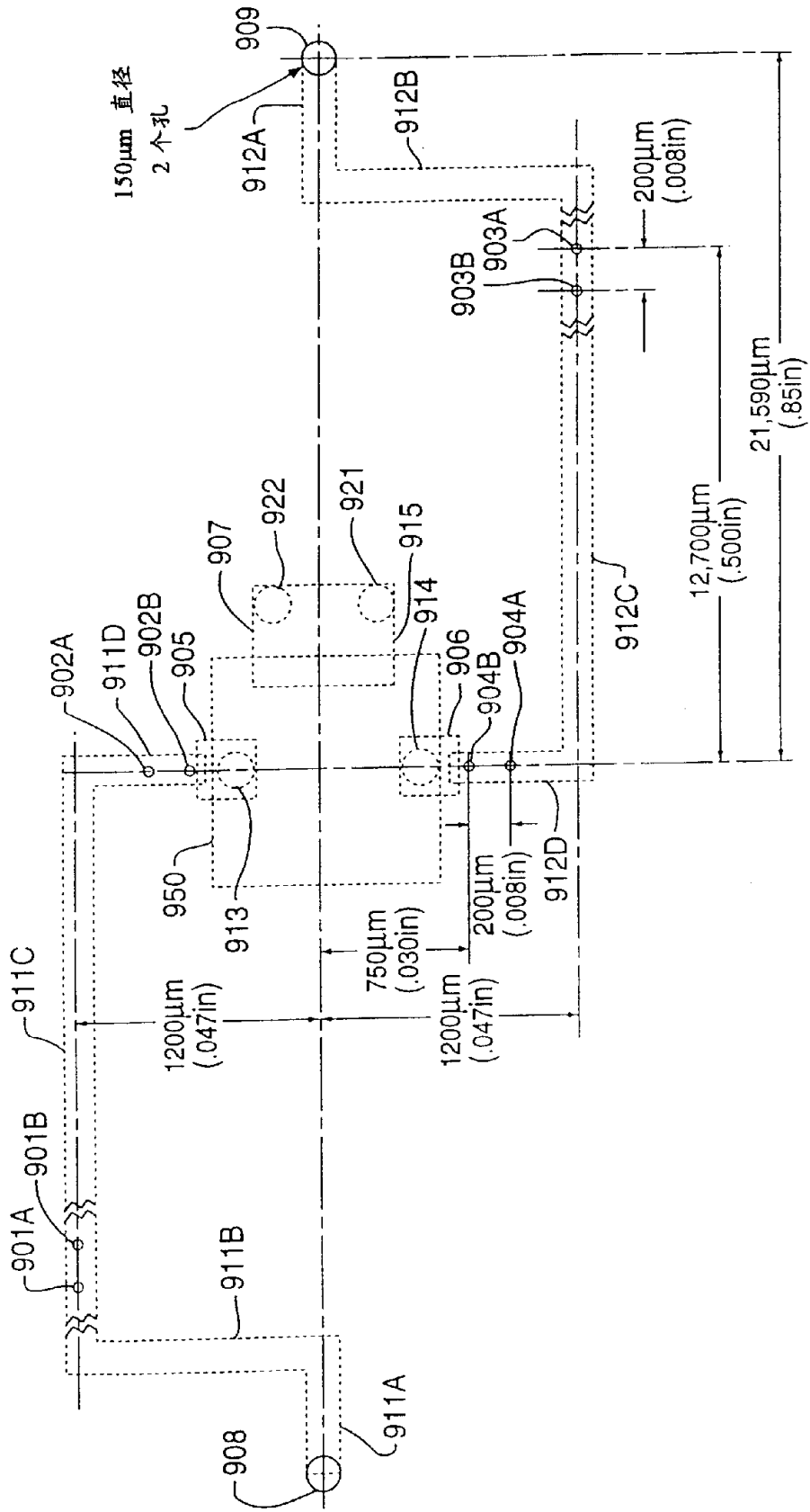


图 13

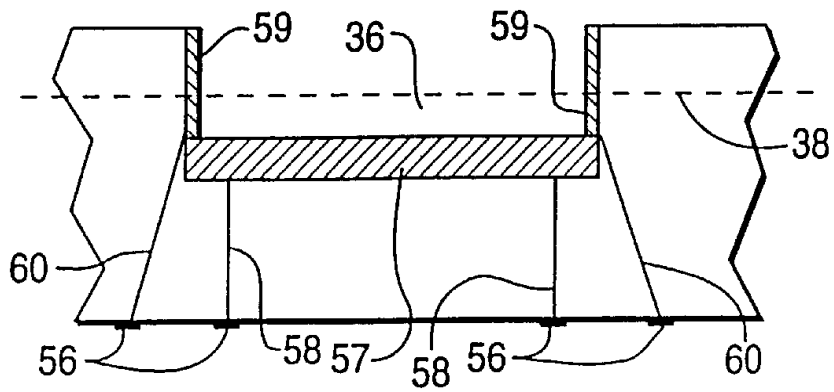


图 14

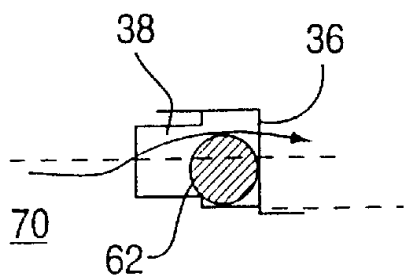


图 15A

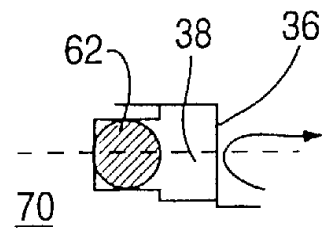


图 15B